

ОТЗЫВ

официального оппонента Храмых Татьяны Петровны на диссертационную работу Максимовой Арины Юрьевны «ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛАБОРАТОРНОМУ МОНИТОРИНГУ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3.

Патологическая физиология

1. Актуальность избранной темы.

Дисфункция трансплантата на сегодняшний день является недостаточно изученным осложнением, возникающим после ортотопической трансплантации печени и влияющим на течение и исход послеоперационного периода. Несмотря на значительный объем научной литературы, посвященной данной проблеме, до сих пор отсутствует консенсус среди специалистов в терминологии, в патогенетических факторах, влияющих на развитие данного процесса, в критериях диагностики дисфункции трансплантата, в том числе, в маркерах этого осложнения. Это диктует необходимость изучения механизмов, протекающих в печени и в организме, в целом, после трансплантации, а именно — повреждения, адаптации и восстановления трансплантата, поскольку несвоевременное выявление и коррекция дисбаланса этих механизмов приводит к развитию дисфункции трансплантата, а выявление ключевых биомаркеров, участвующих в патогенезе этого осложнения, поможет в создании оптимального алгоритма мониторинга за реципиентом после ортотопической трансплантации печени.

Исходя из вышеизложенного, автор вполне обоснованно определяет проблему своего научного исследования — выявление закономерностей изменений гематологических показателей и цитокиновых реакций после ортотопической трансплантации печени для повышения информативности

лабораторного мониторинга с целью диагностики дисфункции трансплантата печени.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.

Научная новизна представленной соискателем диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку интересна, в первую очередь, с позиции выявления и оценки ранних органоспецифических маркеров, позволяющих прогнозировать дисфункцию трансплантата печени в раннем послеоперационном периоде, которые позволят выявить дополнительные механизмы либо адаптации и восстановления печени, либо ее повреждения.

Автором впервые был проведен комплексный анализ цитокинового профиля пациентов до и после ортотопической трансплантации печени с использованием современной системы Luminex и панели интерлейкинов, факторов роста, хемокинов. Его результаты позволили выявить наибольшее прогностическое значение уровня IL-8 при дисфункции трансплантата печени.

Показаны динамические изменения количества тромбоцитов в периоперационном периоде у пациентов после ортотопической трансплантации печени, на основе которых был разработан способ, позволяющий прогнозировать течение посттрансплантационного периода у реципиентов после ортотопической трансплантации печени (Патент РФ № 2747718 «Способ прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации печени»). Также были выявлены нарушения функциональной способности тромбоцитов у реципиентов с дисфункцией трансплантата.

Впервые в эксперименте на лабораторных животных показано, что введение препарата «Цитофлавин» усиливает регенераторный ответ в печени после частичной гепатэктомии. Полученные результаты могут служить поводом для изучения влияния данного препарата у больных с дисфункцией печени после ортотопической трансплантации.

Таким образом, новизна диссертационной работы А.Ю. Максимовой заключается в использовании адекватной экспериментальной модели и комплексном клиническом подходе к исследованию, носящему истинно фундаментальный характер.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Исследования, представленные в диссертации, были выполнены на достаточном по объему экспериментальном и клиническом материале. Клиническая часть включала в себя ретроспективный анализ 44 историй болезней реципиентов после трансплантации и проспективное исследование 29 пациентов до и после ортотопической трансплантации печени. В эксперименте были сформированы три группы лабораторных животных, а именно: 1) интактные мыши; 2) контрольные мыши – частичная гепатэктомия с введением 0,9% раствора натрия хлорида; 3) основная группа – частичная гепатэктомия с введением препарата «Цитофлавин» внутривенно в дозе 0,014 мл/10 г массы тела в течение 7 суток ежедневно.

Закономерности были выявлены благодаря комплексному анализу гематологических исследований и цитокинового профиля реципиентов до и после трансплантации с использованием современной системы Luminex и панели интерлейкинов, факторов роста, хемокинов. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в обоснованности научных положений и выводов, сформулированных автором в своей работе.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 публикации — в печатных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 статья – в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

В целом, полнота экспериментального и клинического исследований, использование современных гематологических, биохимических, иммунохимических, гистологических и статистических методов позволяют заключить, что полученные результаты и сформулированные 6 выводов являются доказанными, а 3 положения, выносимые на защиту, вполне обоснованными.

4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Данная работа имеет как фундаментальный, так и прикладной характер. Современные представления о патогенезе осложнений после трансплантации печени расширены на основе данных об изменениях уровня цитокинов, ростовых факторов. Это позволило предложить новые способы прогнозирования посттрансплантационных осложнений, в частности, дисфункции трансплантата. Определена клиническая информативность выявленных лабораторных параметров, предложены для клинической практики информативные тесты.

5. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Практическая значимость исследования заключается в том, что определение количества тромбоцитов, их агрегационной функции в периоперационном периоде до операции (0 сутки), на 3 и 10 сутки после трансплантации, уровня интерлейкина-8 спустя 3 месяца после ортотопической трансплантации печени рекомендуется использовать в целях лабораторного мониторинга в послеоперационном периоде для раннего выявления дисфункции трансплантата печени.

Установленные закономерности о иммунологических и гематологических реакциях при осложнениях после трансплантации печени могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах патофизиологии и клинической лабораторной диагностики.

Введение препарата «Цитофлавин» усиливает регенераторный ответ в печени после частичной гепатэктомии, что в будущем может послужить поводом для изучения эффективности данного препарата в отношении восстановления функций трансплантата у больных с дисфункцией после ортотопической трансплантации печени.

6. Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация А.Ю. Максимовой является завершенной научно-квалификационной работой по фундаментальной научной специальности 3.3.3 Патологическая физиология. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей материал и методы исследования, 2-х глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа сопровождается 27 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 43 отечественных и 136 иностранных источников.

Название работы «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции трансплантата печени» отражает суть заявленной автором проблемы и полностью соответствует научной специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Во «Введении» автор убедительно обосновывает актуальность проблемы, корректно формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы подробно освещено современное состояние проблемы, при этом данная глава заканчивается обобщающим заключением о необходимости поиска органоспецифических маркеров ранней дисфункции трансплантата с целью применения препаратов, улучшающих кровотоки и активирующих метаболические процессы, направленные на оптимизацию регенерации печени и, в целом, адаптацию органа в условиях организма реципиента.

В главе «Материалы и методы» описаны современные методики, необходимые для выполнения поставленных задач. Автор использовал

достаточный набор современных гематологических, биохимических, иммунохимических, гистологических и статистических методов, обеспечивших надежность полученных результатов.

В главе 3 последовательно отражены данные лабораторных исследований реципиентов после ортотопической трансплантации печени.

Во-первых, особенной чертой послеоперационного периода являлось критическое снижение уровня тромбоцитов на 69% от дооперационных значений на 3 сутки, сопровождавшееся выраженным падением их агрегационной функции в результате активного разрушения в трансплантате, что влекло за собой усиление воспалительного ответа. Вместе с тем. в этот же срок повышались индексы NLR, PLR, MPV/PLT, косвенно характеризующие воспалительную реакцию, что указывает на массивное повреждение ткани печени в результате ишемии и реперфузии в ходе ортотопической трансплантации печени. Тем не менее к 10 суткам прослеживалось восстановление количества тромбоцитов на фоне нормальных значений индексов.

Во-вторых, ранний посттрансплантационный период у реципиентов с дисфункцией трансплантата характеризовался синдромом печеночно-клеточной недостаточности и цитолитическим синдромом, возникающими в результате повреждения гепатоцитов на фоне ишемии и реперфузии. Однако значения АЛТ и АСТ не превышали 1500 МЕ/мл, что свидетельствует о недостаточной чувствительности данных параметров как возможных специфических маркеров, определяющих дисфункцию трансплантата.

В-третьих, для пациентов до трансплантации характерно увеличение уровня провоспалительных цитокинов и факторов роста, участвующих в фиброгенезе, обусловливаемое глубоким и необратимым повреждением паренхимы печени. У реципиентов после операции наблюдалось изменение концентраций цитокинов, что отражает степень иммунодепрессии, но фоне приема иммуносупрессивной терапии и поддерживающей инфузионной

терапии, интерлейкин-6 в комплексе с нормальным значением интерлейкина-8 характеризует восстановительные процессы печени. При этом было подтверждено активное участие интерлейкина-8 в патогенезе дисфункции трансплантата.

В главе 4, посвященной результатам экспериментального исследования на животных, автором была продемонстрирована оптимизация восстановительных процессов в печени на фоне применения цитофлавина за счет гипертрофии и клеточного деления. Вероятным механизмом этого процесса является как активация пролиферативной активности гепатоцитов, так и их энергетического обмена. Данные изменения связаны с активацией тромбоцитов, которые начинают выпускать из своих гранул АТФ и АДФ. В то же время активированные тромбоциты продуцируют гепатоцитарный фактор роста.

К сожалению, отсутствует глава «Обсуждение результатов исследования», в которой обычно проводится сравнительный анализ полученных автором в ходе исследования результатов с уже известными научными фактами.

В главе «Заключение» автор кратко и четко излагает суть проведенного им исследования, а также формулирует перспективы дальнейших научных изысканий по проблеме дисфункции трансплантата и ее патогенетической коррекции. Раздел логично завершается итоговой схемой патогенеза, содержащей данные литературы и результаты собственных исследований.

Анализ полученных диссертантом результатов позволил ей сформулировать 6 конкретных выводов.

Поскольку работа выполнена по фундаментальной научной специальности, а именно 3.3.3 Патологической физиологии, практические рекомендации, сформулированные автором, считаю излишними. Тем более, что они повторяют практическое значение данной работы и не могут быть включены в протоколы лечения пациентов с дисфункцией трансплантата.

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертации.

7. Замечания.

По тексту диссертации имеются единичные опечатки, неудачные выражения (патогенетические механизмы, позитивное влияние препарата и т.п.), которые ни в коей мере не затрагивают научной значимости диссертации. Рассматриваемая диссертационная работа соответствует всем формальным требованиям ВАК, предъявляемых к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук. Это позволяет дать ей положительную оценку, а автору пожелать продолжения научных изысканий по данной важной научно-практической проблеме.

8. Вопросы:

1. Какой патогенетический фактор на Ваш взгляд является ведущим в формировании дисфункции трансплантата после ортотопической трансплантации печени?
2. Что нового дало исследование цитокинового профиля реципиентов для понимания механизмов повреждения печени?
3. На какие звенья патогенеза дисфункции трансплантата Вы ориентировались, остановив свой выбор на препарате «Цитофлавин»?
4. Почему Вами в качестве исследовательских точек были выбраны 3 и 10 сутки у пациентов при ретроспективном исследовании, через 3 месяца - при проспективном, 3 и 7 сутки после операции у животных?

9. Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертация Максимовой Арины Юрьевны «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции трансплантата печени» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, которая включает патофизиологическое обоснование

лабораторного мониторингования дисфункции трансплантата печени, что имеет важное значение для патологической физиологии. По степени научной новизны и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), а ее автор Максимова Арина Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология.

Заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент



Храмых Т.П.

19.04.2022 г.

Подпись Храмых Т.П. заверяю:

Главный специалист отдела кадров



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12. Телефон: +79095368558Эл. почта: Khramykh@yandex.ru

**Сведения о д.м.н., доценте Храмых Т.П., выступающей официальным оппонентом по диссертации
Максимовой А.Ю. «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции
трансплантата печени»**

1	Фамилия, имя, отчество	Храмых Татьяна Петровна
2	Ученая степень	Доктор наук
3	Отрасль науки	Медицинские
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.3.3. (14.03.03) Патологическая физиология
5	Ученое звание	Доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент представления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12 8(3812)957001 rector@omsk-osma.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1) Барская Л.О., Храмых Т.П., Ермолаев П.А., Вяльцин А.С., Пальянов С.В. Свободнорадикальное окисление как ведущий патогенетический фактор повреждения оставшейся части печени после атипичной предельно допустимой резекции //Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27.№4. С. 39 - 43. 2) Барская Л.О., Храмых Т.П., Ермолаев П.А., Пальянов С.В. Роль свободнорадикального окисления в формировании множественных язв желудка и двенадцатиперстной кишки после предельно допустимой резекции печени (экспериментальное исследование) // Патогенез. 2020. Т. 18.№3. С. 31 - 37. 3) Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Роль холемии в развитии кардиодепрессии после субтотальной резекции печени у крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63.№1. С. 62 - 68. 4) Храмых Т.П., Ермолаев П.А., Барская Л.О. Особенности регенерации оставшейся части печени крыс в ранние сроки после ее предельно допустимой резекции // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). 2018. Т. 18. №3. С. 31 - 37.

2.№3. С. 9 - 13.

5) Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.В., Ермолаев П.А., Михеенко И.Л. Свободнорадикальное окисление как патогенетический фактор повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки после предельно допустимой резекции печени в раннем послеоперационном периоде // Анналы хирургической гепатологии. 2017. Т. 22.№1. С. 32 - 39.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, доцент



Храмых Т.П.

Ученый секретарь
Ученого совета ФГБОУ ВО «ОмГМУ»
Минздрава России:
доктор медицинских наук, профессор



Кротов Ю.А.

«19» 04 2022 г.

Отзыв

официального оппонента Гуляевой Инны Леонидовны на диссертационную работу Максимовой Арины Юрьевны «ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛАБОРАТОРНОМУ МОНИТОРИНГУ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность избранной темы

Многочисленными исследованиями показано, что во многом судьба трансплантата зависит от посттрансплантационных осложнений. Особое внимание среди них привлекает дисфункция трансплантата печени. Именно это патологическое состояние вызывает споры среди гепатологов и трансплантологов из-за отсутствия общепринятых подходов к классификации, номенклатуре, диагностическим критериям и методам лечения.

Изучение механизмов дисфункции трансплантата печени позволяет выявить патофизиологическую концепцию данного заболевания, что даст возможность разработки новых способов мониторинга функции трансплантата и полноценного анатомо-функционального восстановления органа. Это определяет несомненную актуальность диссертационного исследования Максимовой Арины Юрьевны.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на конкретно сформулированных целях и задачах исследования, четко отражающих суть обозначенной проблемы. Поставленная автором цель исследования - установить закономерности изменений гематологических и цитокиновых реакций в периоперационном периоде после ортотопической трансплантации печени в целях повышения информативности лабораторного мониторинга дисфункции трансплантата печени - полностью отражает актуальность заявленной темы и суть работы. Задачи исследования корректно

сформулированы и позволяют раскрыть поставленную цель. Выводы по результатам исследования также соответствуют цели и задачам работы, а положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными и вытекают из полученных результатов. Объем и дизайн исследования полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, что подтверждается широким спектром современных лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам (мультипараметрический флуоресцентный анализ, иммуноферментный анализ, морфологические исследования др.) с использованием сертифицированного оборудования: мультиплексного анализатора Luminex 200 с программным обеспечением xPONENT и ProcartaPlex, автоматического ИФА-анализатора Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific).

Изложенное в целом свидетельствует, что поставленную в диссертационной работе цель следует считать достигнутой, полученные результаты, обладающие научной новизной, - весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - достаточно аргументированными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных и современных методов статистического анализа, проведенных при помощи современных методов, с использованием компьютерной программы Statistica версия 10.0 (Dell (StatSoft), USA).

Новизна диссертационного исследования Максимовой А.Ю. заключается в том, что впервые установлены характерные для дисфункции трансплантата динамические изменения количества тромбоцитов, снижение функциональной способности и нарушение их морфологических особенностей. Особенности тромбоцитарной реакции у доноров с осложненным и неосложненным течением легли в основу способа прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации печени (Патент на изобретение

2747718 С1 "Способ прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации печени" Базарный В.В., Бессонова Е.Н., Максимова А.Ю.).

Обнаружено усиление продукции IL-8 у реципиентов с дисфункцией трансплантата. Его высокая прогностическая значимость говорит о возможности рассматривать данный показатель в качестве прогностического маркера тяжелого течения посттрансплантационного периода.

Показано, что введение препарата цитофлавин усиливает регенераторный ответ в печени после частичной гепатэктомии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данные, полученные Максимовой А.Ю., позволили расширить не только представления о патогенезе заболевания, но и выделить наиболее диагностически эффективные иммунологические и гематологические параметры — IL-8, динамическая тромбоцитарная реакция. На основании полученных данных предложен патогенетически обоснованный алгоритм лабораторного мониторинга пациентов после ортотопической трансплантации печени. Доказано, что цитофлавин целесообразно рассматривать при разработке новых способов экспериментальной терапии болезней печени.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложенный алгоритм лабораторного мониторинга внедрен в клиническую практику областного гепатологического центра ГАУЗ СО СОКБ № 1. Результаты диссертационной работы включены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России (темы «Патофизиология печени», «Патофизиология воспаления») и на кафедре клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России («Лабораторная диагностика болезней печени»).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа оформлена в соответствии с принятыми требованиями и изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация сопровождается 27 таблицами, 21 рисунком. Список литературы включает 43 отечественных и 136 иностранных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, необходимость планирования и выполнения этой работы, четко формулирует цель, задачи, положения, выносимые на защиту; раскрывает новизну исследования, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком и носит аналитический характер. Соискателя отличает умение анализировать литературные данные, обобщать их и выражать собственное отношение к тем или иным вопросам. Этика цитирования работ соблюдена, включение данных в литературный обзор обосновано, а анализ литературных данных в целом отражает актуальность выбранного направления исследования.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны клиническая и экспериментальная части исследования, приведены критерии включения и исключения пациентов. В данной главе подробно описываются как новейшие, так и классические лабораторные технологии, используемые в диссертационной работе. Описание методов исследования облегчает понимание и восприятие всей работы. Способ статистической обработки результатов грамотно выбраны автором, это позволяет решить поставленные задачи.

Результаты собственных исследований изложены в двух главах. В третьей главе «Особенности реакций системы крови и цитокиновой сети у реципиентов печени» описывается исследование гематологических и иммунологических параметров у реципиентов в периоперационном периоде ортотопической трансплантации печени. Автором установлено, что особенностью данной патологии является характерное динамическое изменение уровня тромбоцитов с 0 до 10 суток, повышение индексов NLR, PLR, MPV/PLT. При этом было подтверждено активное участие интерлейкина-

8 в патогенезе дисфункции трансплантата. Высокие значения диагностической эффективности лабораторных параметров свидетельствуют о возможности использования их в клинической практике в качестве лабораторного критерия развивающейся дисфункции.

В четвертой главе «Влияние цитофлавина на восстановительные процессы в печени лабораторных животных после частичной гепатэктомии» освещено влияние препарата цитофлавин на печень лабораторных животных в условиях инициированной регенерации, с ограниченным количеством функционирующей ткани (экспериментальная модель частичной гепатэктомии). Для оценки восстановительных процессов в печени проводили морфологическое и морфометрическое исследование ткани печени на 3 и 7 сутки. Для объективной оценки адаптивного роста использовали количественные показатели: МИ, количество двуядерных и дистрофически измененных клеток на 1000 гепатоцитов на 3 и 7 сутки, площадь ядра, цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое соотношение. Также изучали изменения гематологических параметров и важных росторегулирующих факторов (HGF и TGF- β) у лабораторных животных после частичной гепатэктомии без терапии и на фоне введения цитофлавина.

Диссертация закономерно завершается главой «Заключение», в которой систематизированы и проанализированы полученные результаты согласно поставленной цели и задачам исследования, представлена схема патогенеза дисфункции трансплантата печени. В данной схеме аргументировано синтезированы как литературные, так и собственные данные.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа А.Ю. Максимовой носит фундаментальный характер, содержит признаки научной новизны и практической значимости. Автор грамотно излагает материал, формулирует научные положения и обобщающие выводы. Выполненный комплекс клинико-экспериментальных исследований внес существенный вклад в расширение представлений о патогенезе дисфункции трансплантата, открыл перспективы разработки

алгоритма обследования пациентов до и после трансплантации для диагностики и прогнозирования дисфункции.

Выводы диссертационного исследования и положения, выносимые на защиту, вполне обоснованы и логично вытекают из поставленных задач и полученных в работе результатов.

Автореферат отражает цель, задачи и методы исследования, основное содержание работы, оформлен согласно требованиями ВАК. Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертационного исследования. Материалы диссертации достаточно представлены в публикациях и выступлениях.

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. В клинической части исследования *in vitro* Вы показали, что препарат Цитофлавин может выступать в качестве индуктора агрегации тромбоцитов. Насколько правомерно при этом делать вывод о том, что при добавлении к плазме этого препарата высвобождаются не только биологически активные вещества, стимулирующие агрегацию тромбоцитов, но и факторы, участвующие в восстановительных процессах в печени?
2. Назначалась ли пациентам антикоагулянтная терапия до и/или после трансплантации печени? Учитывали ли Вы это при интерпретации полученных результатов?
3. В эксперименте у животных с частичной гепатэктомией, получавших Цитофлавин, на 3-и сутки произошло статистически значимое (по сравнению с интактными животными и группой контроля) увеличение уровня фактора роста гепатоцитов, в то время, как на 7-е сутки концентрация этого цитокина резко, статистически значимо снизилась. Чем Вы можете объяснить такую динамику?

Заключение

Таким образом, диссертация Максимовой Арины Юрьевны на тему: «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному

мониторингу функции трансплантата печени» является самостоятельно выполненной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – разработка лабораторного мониторинга дисфункции трансплантата печени, что имеет важное значение для фундаментальной медицины, а именно патологической физиологии, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент,
заведующая кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России доктор
медицинских наук, доцент

Гуляева Инна Леонидовна

«28» 04 2022 г.

Подпись д.м.н. Гуляевой И.Л.
ЗАВЕРЯЮ:
Начальник отдела кадров



И.А. Болотова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермский край, Пермь, улица Петропавловская, 26
Тел.: (342) 217-20-21, факс: (342)217-20-20, e-mail: rector@psma.ru;
<http://www.pasma.ru>

Сведения о Гуляевой Инне Леонидовне, докторе медицинских наук, доценте, выступающей официальным оппонентом по диссертации Максимовой Арины Юрьевны «ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ЛАБОРАТОРНОМУ МОНИТОРИНГУ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

1	Фамилия, имя, отчество	Гуляева Инна Леонидовна
2	Ученая степень	Доктор наук
3	Отрасль науки	Медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.3.3. Патологическая физиология, 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология
5	Ученое звание	Доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Заведующая кафедрой патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	614990, Пермский край, город Пермь, улица Петропавловская, 26 Телефон: (342) 217-20-21, факс: (342) 217-20-20 Телефон для справок: (342) 212-04-04 E-mail: rector@pmsma.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций),	1. Булагатова И.А. Способ диагностики неалкогольного стеатоза печени / И.А. Булагатова, А.М. Мифтахова, И.Л. Гуляева // Медицинский алфавит. - 2021. - № 30. - С. 53-56.

перечень согласно ГОСТ

2. Гуляева И.Л. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в патогенезе стеатоза печени и дислипидемии / И.Л. Гуляева, И.А. Булатова, Л.Д. Пестренин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2020. - Т. 64, № 4. - С. 31-36.
3. Мифтахова А.М. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы / А.М. Мифтахова, Л.Д. Пестренин, И.Л. Гуляева // Пермский медицинский журнал. - 2020. - Т. 37, № 3. - С. 58-65.
4. Гуляева И.Л. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени / И.Л. Гуляева, И.А. Булатова, Л.Д. Пестренин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2018. - № 8 (156). - С. 21-24.
5. Гуляева И.Л. Взаимосвязь дислипидемии, провоспалительных цитокинов и маркера дисфункции эндотелия у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом/ И.Л. Гуляева, И.А. Булатова, Л.Д. Пестренин // Смоленский медицинский альманах. - 2018. - № 4. - С. 183-185.
6. Булатова И.А. Выраженность воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции при стеатозе и фиброзе печени / И.А. Булатова, А.М. Мифтахова, И.Л. Гуляева // Пермский медицинский журнал. - 2021. - Т. 38, № 4. - С. 54-62.

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Гуляева Инна Леонидовна

(подпись)

« 28 » 04 2022г.

Подпись д.м.н. Гуляевой И.Л.

ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отдела кадров

И.А. Болотова

