



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
**ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ**  
Уральского отделения Российской академии наук  
(ИИФ УрО РАН)

Первомайская ул., 106,  
г. Екатеринбург, 620049  
Тел./факс (343) 374-00-70  
e-mail:secretar@iip.uran.ru

20.04.2022 № 1638/02-84

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

“УТВЕРЖДАЮ”

Директор федерального  
государственного  
бюджетного учреждения науки  
Института иммунологии и физиологии  
УрО РАН, д.ф.-м.н., профессор

*О.Э. Соловьёва*  
« 20 » апреля 2022 года



### ОТЗЫВ

федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Максимовой Арины Юрьевны на тему «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции трансплантата печени», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология

#### Актуальность темы диссертации

Патологии печени занимают ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. В экономически развитых странах заболевания печени входят в число шести основных причин смерти пациентов, составляя 15-20 случаев на 100 тыс. населения. Ортопическая трансплантация печени (ОТП) на сегодняшний день является стандартным единственным способом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Однако результаты ОТП не всегда положительны и характеризуются развитием большого количества осложнений, к числу которых относится дисфункция трансплантата (ДТ). Несмотря на многообразие причин, вызывающих данную патологию, исход ДТ обусловлен в конечном итоге пониманием полной патофизиологической картины посттрансплантационных осложнений, что позволит осуществить

успешный мониторинг функций трансплантата и полноценное анатомо-функциональное восстановление органа. Таким образом, диссертационная работа Максимовой А.Ю., в которой рассматриваются закономерности изменений гематологических и цитокиновых реакций в периоперационном периоде после ортотопической трансплантации печени в целях повышения информативности лабораторного мониторинга дисфункции трансплантата печени, является актуальной, выводы носят фундаментальный характер, а результаты работы могут быть использованы в клинической практике.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,  
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Максимовой А.Ю. установлены характерные для дисфункции трансплантата при ОТП динамические изменения количества тромбоцитов, снижение их функциональной способности и нарушение морфологических характеристик. На основе выявленных особенностей тромбоцитарной реакции был разработан способ, позволяющий прогнозировать течение посттрансплантационного периода у реципиентов после ОТП, зарегистрирован патент на изобретение. Изучен цитокиновый профиль при изучаемой патологии. Доказано, что повышение уровня IL-8 в крови у реципиентов может рассматриваться как один из ведущих триггеров повреждения трансплантата печени.

На модели резекции печени у животных впервые показана эффективность применения цитофлавина как стимулятора регенераторных процессов в печени, что является обоснованием возможности изучения и дальнейшего применения данного препарата для снижения выраженности дисфункции трансплантата при ОТП.

**Значимость для науки и практической деятельности полученных  
соискателем результатов**

Выявленные закономерности иммунологических и гематологических реакций при осложнениях после трансплантации печени могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии и

клинической лабораторной диагностики. Определение количества тромбоцитов и их агрегационной функции до операции (0 сутки) и на 3 и 10 сутки после трансплантации, а также уровня IL-8 спустя 3 месяца после ОТП рекомендуется использовать в целях лабораторного мониторинга в посттрансплантационном периоде для раннего выявления дисфункции трансплантата печени.

Цитофлавин необходимо рассматривать при разработке новых способов экспериментальной терапии болезней печени.

Результаты исследований подтверждены актами о внедрении 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»).

Предложенный алгоритм лабораторного мониторинга внедрен в клиническую практику областного гепатологического центра ГАУЗ СО СОКБ № 1.

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

Задачи представленной работы Максимовой А.Ю. сформулированы корректно и четко, обоснованы и полностью согласуются с целью диссертации. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают наиболее значимые теоретические закономерности, установленные автором, возможности и пределы практического применения результатов работы.

Достоверность полученных результатов обоснована тщательно спланированной экспериментальной частью работы, большим объемом проведенных исследований и их высоким научно-методическим уровнем. 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.

Обоснованность выводов, представленных в диссертации, подтверждена достаточным объемом исследований, корректным анализом, интерпретацией и статистической обработкой данных. Результаты научной работы были обсуждены на конференциях регионального, всероссийского и международного уровней.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация оформлена в полном соответствии с принятыми требованиями, изложена на 138 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждения, выводов и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 43 отечественных и 136 иностранных источников.

Во введении автором убедительно обоснована актуальность темы, цель и задачи исследования, продемонстрированы ключевые позиции, определяющие научную новизну, теоретическую и практическую значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, внедрение, публикации, сведения об объеме и структуре диссертации.

Обзор литературы написан на основе анализа современной литературы и освещает все необходимые патофизиологические аспекты осложнений после трансплантации печени. Описание материалов и методов, представленное в главе 2, позволяет осуществить их точное воспроизведение.

В третьей главе описываются результаты лабораторных параметров реципиентов печени в периоперационном периоде. Четвертая глава посвящена изучению влияния цитофлавина на течение регенераторных процессов в печени. В главе показана перспективность его дальнейшего

изучения и использования при трансплантации печени, подтверждённая экспериментально в опытах на крысах. В заключительном разделе представленной рукописи диссертации рассмотрены и проанализированы все полученные результаты согласно поставленной цели и задачам исследования. Проведен обобщающий анализ данных, завершающийся выводами и практическими рекомендациями. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и отражает цель, задачи и методы исследования, основное содержание работы. Выводы и практические рекомендации, изложенные в автореферате, полностью соответствуют содержанию диссертации.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в печатных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus). По материалам исследования получен Патент РФ № 2747718 «Способ прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у пациентов после трансплантации печени».

Результаты исследования и основные положения диссертационной работы были неоднократно представлены и обсуждены на научных конференциях всероссийского и международного уровня, и отражают основные результаты исследования в полном объеме.

#### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний в ходе рассмотрении работы не выявлено. Стоит отметить перегруженность текста диссертации большим количеством сокращений, что затрудняет ее прочтение. Ряд сокращений не оправдан и их вполне можно было не применять. К таковым относится ДТ, ЛО, ЧГ и т.д. Все вышеперечисленные замечания не влияют на положительную оценку работы и не носят принципиального характера. Механизм действия и

обоснование выбора метаболического препарата, возможно, целесообразнее было бы описывать в главе «Материалы и методы». Также не стоит доказывать адекватность выбора экспериментальной модели частичной гепатэктомии в главе 4.

Кроме того, хотелось бы узнать мнение автора по нескольким вопросам, возникшим в ходе ознакомления с работой.

1. В работе было проведено определение содержания около 40 цитокинов в крови и только один (IL-8) может являться триггером повреждения печени. Чем Вы можете объяснить этот факт?

2. Чем обоснован выбор цитофлавина для исследования? На фармацевтическом рынке присутствует ряд аналогичных препаратов с подобным механизмом действия.

3. Какой из патогенетических синдромов поражения печени преобладает при дисфункции трансплантата?

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

Таким образом, диссертационная работа Максимовой Арины Юрьевны на тему «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции трансплантата печени», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3.Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой научно и технологически обоснована и решена актуальная задача патофизиологического обоснования лабораторного мониторинга дисфункции трансплантата печени, что имеет важное значение для клинической патофизиологии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями), которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.3.3.Патологическая физиология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Максимовой А.Ю. обсужден и одобрен на совместном заседании лабораторий морфологии и биохимии и иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН, протокол № 3 от «12» апреля 2022 г. Представленное заключение по диссертационной работе Максимовой А.Ю. принято единогласным решением.

Заведующий лабораторией  
морфологии и биохимии,  
заместитель директора по научной работе  
ФГБУН Института иммунологии  
и физиологии УрО РАН,  
доктор биологических наук, доцент



И.Г.Данилова

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; 620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106. Телефон (факс): +7 (343) 374-00-70. E-mail: iip@iip.uran.ru. Адрес в сети Интернет: <https://iip.uran.ru>.

*Подпись И.Г.Даниловой заверено*



## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ –

федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук» на диссертацию Максимовой Арины Юрьевны «Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции трансплантата печени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 «Патологическая физиология».

Полное наименование ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
Сокращенное наименование ведущей организации	ИИФ УрО РАН
Фактический адрес (индекс, город, улица, дом, корпус/строение)	620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106.
Фамилия, Имя, Отчество руководителя ведущей организации	профессор, доктор физико-математических наук Соловьева Ольга Эдуардовна
Телефон/факс	(343)3740070
Адрес электронной почты	iip@iip.uran.ru
Официальный сайт в сети «Интернет»	<a href="https://iip.uran.ru/">https://iip.uran.ru/</a>

Список основных публикаций работников ведущей организации ИИФ УрО РАН по теме диссертации за последние 5 лет

1. Юшков Б.Г. Тромбоциты и регенерация // Бюллетень сибирской медицины. - 2021. - Т.20, № 2. - С. 216-227.
2. Шафигуллина З.А Иммунопатологические механизмы токсического повреждения печени, тимуса и селезенки / З.А. Шафигуллина, И.Г. Данилова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2020. - № 4. - С. 75-83.
3. Шафигуллина З.А Регенераторный ответ гепатоцитов при диффузном токсическом повреждении / З.А. Шафигуллина, И.Ф. Гетте, И.Г. Данилова // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2020. - Т. 17, № 4. - С. 313-322.
4. Danilova I.G. Accelerated liver recovery after acute ccl4 poisoning in rats treated with sodium phthalhydrazide / I.G. Danilova, Z.A. Shafigullina, I.F. Gette, S.Y. Medvedeva, [et all ]// International Immunopharmacology. - 2020. - Т. 80. - С. 106-124.
5. Синусоидальные клетки и цитокиновый ответ при тетрахлорметан-индуцированной гепатотоксичности и способ ее коррекции / З.А. Шафигуллина, И.Г. Данилова, С.Ю. Медведева, В.А. Черешнев, [и др.] // Медицинская иммунология. 2019. - Т. 21, № 5. - С. 929-936.



6. Иммуномодулирующее влияние аминоталгидразида на клетки печени при диффузном токсическом повреждении / З.А. Шафигуллина, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте, В.Г. Сенцов, [и др.] // Токсикологический вестник. - 2019. - № 5(158). - С. 39-44.

8. Медведева С.Ю. Состояние соединительнотканых элементов при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции / С.Ю. Медведева, З.А. Шафигуллина, И.Г. Данилова // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т.13(22), № 2. - С. 861-863.

9. Шафигуллина З.А. Роль клеточного компонента стромы в компенсаторных процессах при диффузном повреждении печени / З.А. Шафигуллина, С.Ю. Медведева, И.Г. Данилова // Токсикологический вестник. - 2018. - № 3(150). - С. 32-37.

10. Изменение функциональных показателей повреждения печени при экспериментальном токсическом гепатите и способ их коррекции / В.А. Черешнев, З.А. Шафигуллина, С.Ю. Медведева, И.Ф. Гетте, [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2018. - Т. 12(21), № 4. - С. 785-787.

Директор ИИФ УрО РАН  
д. ф-м. профессор



*Solov'eva*

Соловьева О.Э.

*«20» апреля 2021*