

## ОТЗЫВ

на автореферат Слаутина Василия Николаевича «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.3.3. Патологическая физиология

**Актуальность работы.** Работа Слаутина В.Н. затрагивает важнейшую проблему современной медицины – фиброз печени в исходе ее повреждения и связанные с этим тяжелым состоянием негативные перестройки ее структуры. Автором подробно описаны предпосылки и основные задачи в этой области, обоснована актуальная ситуация в области клеточной терапии и регенеративной медицины. Значительный акцент сделан также на потенциальных методах стимуляции регенеративных процессов с помощью клеточной терапии. Во вводной части указаны и актуальные вызовы в этой области, связанные с потерей стволовыми клетками ряда свойств, играющих важную роль в их способности активировать прочие типы клеток за счет продукции цитокинов и факторов роста.

В целом, работа Слаутина В.Н. обладает высокой степенью актуальности и разработана в соответствии с современными требованиями к методологии и масштабности постановки задачи.

**Теоретическая значимость и новизна.** В рамках представленной работы существенное развитие получили представления о роли и механизмах действия мезенхимных стромальных клеток (МСК) в сочетании с каротиноидов (фукоксантином) при фиброзе печени.

**Практическая значимость работы** обосновывается глубокой проработкой вопрос комбинации фармакотерапии и клеточной терапии с использованием МСК.

В работе приведено подробное обоснование применения фукоксантина и определены механизмы его противомембранного действия в условиях токсического поражения печени тетрахлоруглеродом (CCl<sub>4</sub>). По данным авторов они зависят от продукции TGF- $\beta$ 1 и провоспалительных цитокинов, что, в итоге, приводит к уменьшению количества миофибробластов – ключевых эффекторов организации рубцовой ткани после повреждения паренхиматозных органов. При этом значительный вклад внесен и в выяснение механизмов участия МСК в подавлении фиброза печени при их аллогенной трансплантации. Показано, что именно комбинация фукоксантина и МСК обладала оптимальным спектром эффектов на модели токсического фиброза печени.

Полученные данные наглядно представлены в таблицах и рисунках. Экспериментальные и статистические методы, использованные автором в работе, являются современными и вкуче с корректной интерпретацией позволили сделать логичные выводы, подкрепленные полученными данными. При обсуждении результатов в соответствующем разделе

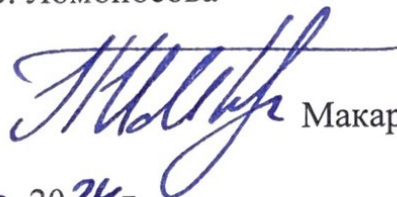
диссертации автором приведены данные других групп и исследователей и обсуждены некоторые важные находки.

Автореферат оформлен в соответствии с существующими требованиями к изложению основных и наиболее важных находок, хорошо проиллюстрирован и написан доступным литературным языком.

Результаты исследования осязаны в опубликованных по теме диссертации 12 печатных работах, в том числе в 5 статьях в журналах, входящих в список ВАК, а также 2 патентах РФ.

На основании изученного автореферата, содержащего полные сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Слаутина В.Н. «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология

Зав. лабораторией генно-клеточной терапии  
Центра регенеративной медицины МНОИ  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
д.м.н.



Макаревич Павел Игоревич

«20» декабря 2024 г.

Подпись д.м.н., Макаревича П.И.

ЗАВЕРЯЮ:

Зам. начальника отдела кадров

МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова



Пересторонина Наталья Борисовна

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Центр регенеративной медицины,  
дрес: 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 10.,  
+7(495) 531-27-77 доб. 31-56,  
e-mail: info@irm.msu.ru, mc.msu.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат Слаутина Василия Николаевича «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», представленный на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

### 3.3.3. Патологическая физиология

**Актуальность работы.** Работа В.Н. Слаутина посвящена выявлению механизмов обратимости фиброза печени посредством мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина. Актуальность этой темы обусловлена рядом обстоятельств. Когда-то считавшийся необратимым сдвигом цирроз печени сегодня воспринимается как потенциально разрешаемая задача. Однако в клинической практике пока решением проблемы остается трансплантация печени. Поиск оптимальных и патогенетически обоснованных подходов тем более актуален, что во всем мире все больше заболеваемость ожирением и метаболическим синдромом, что приводит к фиброзу через неалкогольную жировую болезнь печени. В этом смысле вполне обоснованным представляется выбор вмешательства: фукоксантин, выделяемый из бурых водорослей, не только показал себя как антиоксидант и противовоспалительное средство, но и как возможный препарат в комплексном лечении метаболического синдрома. С другой стороны, фиброз печени сложный патологический процесс со множеством звеньев, которые повернуть вспять с помощью монотерапии сложно. Поэтому обоснован выбор использования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), что является современным подходом к решению такого рода проблем.

Таким образом, диссертационная работа Слаутина актуальна и современна.

#### **Теоретическая значимость и новизна**

В исследовании впервые охарактеризован ряд механизмов, посредством которых каротиноид фукоксантин проявляет дозозависимый антифибротический эффект при экспериментальном фиброзе печени. Более того, в работе на модели CCl<sub>4</sub>-индуцированного фиброза печени впервые применена аллогенная трансплантация ММСК, выделенных из хориона плаценты, а также проведена оценка способности плацентарных ММСК к миграции в печень в физиологических условиях и после моделирования фиброза. Показано бо́льшая вовлеченность ММСК в пораженную печень.

**Практическая значимость работы** заключается в том, что представленные данные в достаточной степени обосновывают проведение рандомизированных клинических испытаний с использованием фукоксантина и ММСК. На данный момент опубликовано лишь 9 РКИ с использованием фукоксантина как монотерапии, а также в комбинации с иными средствами. Поскольку фукоксантин является природным соединением, в данном случае можно с большой вероятностью ожидать минимум побочных эффектов и

хороший профиль безопасности. Можно даже предполагать, что в исследованиях на пациентах с неалкогольной жировой болезнью печени может быть достигнут больший результат, чем при тетрахлорметановой модели, так как в этом случае обоснованно ожидать также эффекты, связанные с улучшением липидового профиля и «обурением» адипоцитов. С другой стороны, работа позволяет лучше представить те звенья патогенеза, которые даже на стадии фиброза вполне могут быть ингибированы.

Полученные данные наглядно представлены в таблицах и рисунках. Особенно выделяется современно выполненный графический абстракт, позволяющий понять суть работы.

Результаты исследования описаны в опубликованных по теме диссертации 12 печатных работах, в том числе в 5 статьях в журналах, рецензируемых ВАК.

На основании изученного автореферата, содержащего полные сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Слаутина В.Н. «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патофизиологии  
Ереванского государственного медицинского университета  
имени Мхитара Гераци  
к.м.н., доцент

Григорян Артем Сергеевич

« 30 » 12 2027 г.

Подпись к.м.н. Григоряна А.С.  
ЗАВЕРЯЮ:

Научный секретарь ЕГМУ



д.м.н. проф. Т.Г. Авагян

Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Armenia,  
Yerevan, Koryun 2, 0025, (+374 10) 58 25 32, e-mail: info@ysmu.am, https://ysmu.am

## ОТЗЫВ

заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Долгих Владимира Терентьевича на автореферат диссертации Слаутина Василия Николаевича «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. - Патологическая физиология

### **Актуальность работы**

Диссертация В. Н. Слаутина посвящена разработке нового направления патогенетической терапии прогрессирующего фиброза печени, задачами которого является как остановка прогрессирования фиброгенеза в печени, так и регресс уже сформированных фиброзных изменений органа. Актуальность избранной темы обусловлена рядом причин:

Во-первых, поиск эффективных методов лечения необходим ввиду широкой распространённости фиброза печени среди населения и высокой летальности от его терминальной стадии – цирроза и его осложнений.

Во-вторых, актуальность работе обусловлена отсутствием эффективной консервативной терапии прогрессирующего фиброза печени и, как следствие, настоятельная необходимость в их разработке в виду широкого спектра проблем, связанных с трансплантацией печени. К ним можно отнести дефицит органов для трансплантации, хирургические осложнения и т.д.

### **Теоретическая, практическая значимость и новизна работы**

В работе Слаутина В.Н. представлены и с патогенетических позиций обоснована эффективность применения каротиноида фукоксантина, мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК),

выделенных из хориона плаценты, и их комбинированного введения при фиброзе печени.

В ходе работы автором установлены механизмы антифибротического действия фукоксантина при фиброзе печени, эффективность действия которого зависела от вводимой дозы.

Впервые применена аллогенная трансплантация ММСК, выделенных из хориона плаценты, в эксперименте при фиброзе печени. Установлено, что введение ММСК приводило к повышению содержания фактора роста гепатоцитов и коллагенолитических ферментов в печени, оказывающих антифибротическое действие.

При сравнении с монотерапией фукоксантином и ММСК установлено, что наиболее выраженный регресс фиброзных изменений в печени определен при комбинированном применении фукоксантина и ММСК.

Полученные данные наглядно продемонстрированы в таблицах и рисунках. Результаты исследования были широко представлены и обсуждены на конференциях Российского и международного уровней, а также опубликованы в рецензируемых журналах, в том числе входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus (Q1 – Q2).

Широкое внедрение результатов работы Слаутина В.Н. как в учебный процесс кафедр патофизиологии и гистологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, так и в практику работы лабораторий ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора демонстрирует значимость и востребованность данного исследования.

На основании изученного автореферата, содержащего полные сведения об актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертационная работа Слаутина В. Н. «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

16.12..2024 г.

Заведующий кафедрой общей патологии  
Института высшего и дополнительного  
образования ФНКЦ РР,  
главный научный сотрудник НИИОР им. В.А. Неговского  
доктор медицинских наук  
(3.3.3. – патологическая физиология),  
профессор, заслуженный деятель науки РФ

 Долгих  
Владимир Терентьевич

Подпись профессора В.Т. Долгих заверяю  
Заместитель директора – руководитель  
НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского  
Федерального научно-клинического центра  
реаниматологии и реабилитологии  
доктор медицинских наук, доцент



Кузовлев А.Н.

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный  
научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»  
Адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, дом 25, стр. 2.  
Телефон: +7(495) 641-30-06  
E-mail: [fnkerr@fnkerr](mailto:fnkerr@fnkerr)