

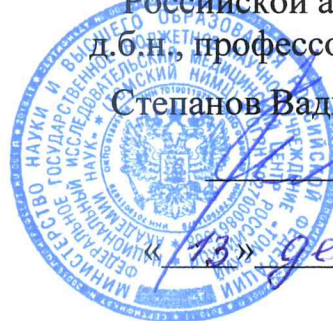
**УТВЕРЖДАЮ:**

Директор

Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Томский национальный  
исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,  
д.б.н., профессор, академик РАН

Степанов Вадим Анатольевич



«13» декабря 2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» о научно-практической значимости диссертации Слаутина Василия Николаевича на тему «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 избранной темы**

Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему для глобального здравоохранения, ежегодно унося около 2 миллионов жизней по всему миру. Прогрессирование хронических заболеваний печени, независимо от этиологии, включает хроническое повреждение паренхимы, постоянную активацию воспалительной реакции, а также устойчивую активацию фиброгенеза печени. Фиброз печени – это закономерное следствие практически всех заболеваний печени, характеризующееся прогрессирующим накоплением внеклеточного матрикса. При прогрессировании процессов фиброгенеза в печени происходит постепенная перестройка архитектоники печеночной ткани и развивается терминальная стадия фиброза – цирроз печени.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования фиброза печени,

единственным эффективным методом лечения является хирургический – пересадка органа. Учитывая широкую распространённость среди населения, высокие показатели смертности от патологии печени, полиэтиологичность и отсутствие эффективных нехирургических методов лечения, разработка новых направлений патогенетической терапии прогрессирующего фиброза печени является важной задачей медицинских наук.

Таким образом, диссертационная работа Слаутина В.Н., посвященная изучению новых направлений патогенетической терапии экспериментального фиброза печени, является актуальной и представляет несомненный научно-практический интерес.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Слаутина В.Н. на модели тетрахлорметан (CCl<sub>4</sub>)-индуцированного фиброза печени впервые применена аллогенная трансплантация ММСК, выделенных из хориона плаценты, с определением их способности к миграции в печень в физиологических условиях и после моделирования фиброза тетрахлорметаном.

В работе идентифицированы механизмы антифибротического действия ММСК при фиброзе печени. Выявленные механизмы реализуются через увеличение содержания фактора роста гепатоцитов, матриксных металлопротеиназ-9 и -13 в печени. Зафиксировано снижение лейкоцитарной инфильтрации печени и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови как результат иммуномодулирующего и противовоспалительного действия ММСК.

По результатам исследования установлено, что фукоксантин обладает антифибротическим действием при фиброзе печени за счет уменьшения содержания миофибробластов, снижения уровня трансформирующего фактора роста-β и уровней провоспалительных цитокинов.

В исследовании впервые использовано комбинированное введение ММСК и фукоксантина для лечения фиброза печени и установлено значительное усиление фукоксантином антифибротического потенциала ММСК.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Результаты диссертационного исследования Слаутина В.Н. расширяют современные представления о влиянии и механизмах действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и каротиноида фукоксантина на фиброз печени. В работе с патогенетической точки зрения обоснована эффективность применения фукоксантина, ММСК и их совместного использования при фиброзе печени. На экспериментальной модели фиброза печени определены механизмы антифибротического действия фукоксантина, реализуемые за счет уменьшения содержания миофибробластов, провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Установлены механизмы действия плацентарных ММСК при их аллогенной трансплантации на фоне фиброза печени, связанные с ММСК-опосредованным повышением содержания фактора роста гепатоцитов и коллагенолитических ферментов в печени.

Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также внедрены в практику ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы Слаутина В.Н. подтверждается большим объемом тщательно проанализированной и обобщенной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, корректным использованием современных высокотехнологичных методов исследования, применением адекватных методов статистической обработки полученных результатов и грамотно сформулированными выводами.

Результаты диссертации были представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и опубликованы в высокорейтинговых научных журналах, что также позволяет признать достоверность и обоснованность выводов и положений диссертационной работы Слаутина В.Н.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

В диссертационной работе установлены механизмы антифибротического действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из хориона плаценты, и морского каротиноида фукоксантина на модели фиброза печени, индуцированного тетрахлорметаном. Полученные Слаутиным В.Н. результаты могут быть использованы лабораториями патофизиологического и фармакологического профиля для разработки новых лекарственных средств для терапии фиброза печени.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Слаутина Василия Николаевича представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Диссертация оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями, изложена на 168 страницах машинописного текста, выполнена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственных результатов исследования, общего заключения и выводов. Список литературы содержит 283 источника, включая 24 отечественных. Работа соответствует нормам научного стиля, текст диссертации проиллюстрирован 27 рисунками и содержит 17 таблиц.

**Введение** содержит описание основных параметров работы: убедительно обоснованы актуальность темы и научная новизна исследования, корректно сформулированы цель и задачи диссертации, теоретическая и практическая значимость работы, представлены материалы и методы, использованные при проведении исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень

достоверности и апробация полученных результатов, отмечен личный вклад автора. Данный раздел содержит сведения о публикациях и внедрении результатов, объёме и структуре диссертации.

**Глава 1** представляет собой реферативный обзор литературы. В данной главе подробно рассмотрены вопросы патогенеза фиброза печени, возможности использования каротиноида фукоксантина для лечения заболеваний печени, а также потенциал применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как нехирургического метода лечения. Автор заостряет внимание на существующих проблемах сниженного терапевтического потенциала клеточной терапии, препятствующих её внедрению в практическую медицину.

**Глава 2** посвящена описанию материалов и методов. В начале главы представлен подробный дизайн исследования, облегчающий понимание всех этапов работы. Подробность описания использованных методов делает их легко воспроизводимыми. Автор опирается на современные методы: иммуногистохимическое исследование, иммуноферментный анализ и др., которые составляют методологическую базу работы.

**Глава 3** содержит результаты проведённого исследования. Автор приводит данные идентификации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, согласно международно-установленным критериям, оценку их хоуминга в повреждённую печень, результаты биохимического анализа сыворотки крови, иммуноферментного анализа, гистологических и иммуногистохимических исследований, морфофункциональных изменений в печени на фоне фиброза. Глава содержит результаты изучения антифибротического действия фукоксантина и ММСК, а также оценку эффективности их комбинированного введения.

В **четвёртой главе** представлено общее заключение проведённого исследования. Автор подводит итоги работы, сопоставляет полученные результаты с современными исследованиями.

В итоговой схеме продемонстрированы результаты проведённой работы, обобщены данные о механизмах действия ММСК и фукоксантина при фиброзе

печени. Хотелось бы отметить удачное использование приёмов визуализации информации в данной главе и других частях работы, что, несомненно, облегчает восприятие содержания.

**Выводы** диссертации являются логичными и обоснованными, совпадают с целью и задачами работы, и отвечают основным положениям, выносимым на защиту.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертационной работы Слаутина В.Н. содержит исчерпывающую и хорошо иллюстрированную информацию по основным позициям выполненного исследования. В нём обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, чётко определены новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения диссертационной работы. Представленные рисунки способствуют лёгкому восприятию результатов исследования.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 статьи опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систему цитирования Scopus. По материалам исследования получены Патент на изобретение №2802673 «Способ лечения фиброза печени аллогенной трансплантацией мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) лабораторных животных» и Патент на промышленный образец №140075 «Схема Механизмы антифиброгенного действия аллогенных плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при фиброзе печени».

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

Замечаний, принципиально влияющих на выводы по диссертации, нет. Однако следует отметить два частных недостатка работы: 1) на фотографиях гистологических препаратов описываемые изменения следует обозначать стрелками для более удобного восприятия; 2) на рисунке 23 отсутствует фотография интактной группы.

Кроме того, хотелось бы уточнить мнение автора по следующим вопросам, возникшим в ходе ознакомления с работой:

1. Чем обосновывался выбор фукоксантина для исследования? Чем он превосходит другие, более доступные каротиноиды?
2. Учитывая, что исследование выполнено на мышах, чем обусловлено столь пристальное внимание автора к репликативному старению клеток?
3. В работе указано, что результаты исследования, посвящённого разработке новых направлений патогенетической терапии фиброза печени, внедрены в работу лабораторий энтеральных и респираторных вирусных инфекций. Как Вы можете это объяснить? Как связаны такие разные направления?

## **Заключение**

Диссертационная работа Слаутина Василия Николаевича на тему «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по определению влияния мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина на патогенез фиброза печени в эксперименте для разработки новых направлений патогенетической терапии, имеющей существенное значение для развития патологической физиологии.

По актуальности, новизне, методическому уровню, объёму и достоверности полученных результатов, научной и практической значимости диссертация Слаутина В.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация и отзыв заслушаны, обсуждены и одобрены на заседании лаборатории регенеративной фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», протокол заседания № 6 от 10 декабря 2024 г.

Заведующий лабораторией регенеративной фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», доктор медицинских наук (по специальностям 3.3.3. Патологическая физиология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)



Пахомова Ангелина Владимировна

Подпись Пахомовой А.В. заверяю  
Ученый секретарь Томского НИМЦ,  
к.б.н.



Хитринская И.Ю.

«13» декабря 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)

Адрес: 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10.,  
тел.: 8 (3822) 51-22-28, факс: 8 (3822) 28-26-76,  
e-mail: center@tnimc.ru, web-сайт: www.tnimc.ru



## СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

предоставившей отзыв о диссертации Слаутина Василия Николаевича на тему:  
«Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

### 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

Полное наименование организации в соответствии с Уставом	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Сокращенное наименование организации в соответствии с Уставом	Томский НИМЦ
Место нахождения организации	634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10.
Почтовый адрес	634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10
Телефон (при наличии)	тел.: 8 (3822) 51-22-28, факс: 8 (3822) 28-26-76
Адрес электронной почты (при наличии)	e-mail: center@tnimc.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет» (при наличии)	www.tnimc.ru
Сведения о лице, утвердившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Степанов Вадим Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, директор Томского НИМЦ
Сведения о лице, составившего отзыв ведущей организации: Ф.И.О, ученая степень, ученое звание, должность	Пахомова Ангелина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией регенеративной фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Стволовые и прогениторные клетки и функциональная активность печени крыс вистар разного возраста / О.В. Першина, И.А. Узянбаев, А.В. Пахомова [и др.]. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 5. – С. 95-103. 2. Возрастные особенности раннего периода регенерации печени после частичной резекции у крыс / Пан Э.С., Ермакова Н.Н., Першина О.В. [и др.]. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 176, № 8. – С. 175-181.

3. Возрастные особенности эффектов кетансерина при экспериментальном циррозе печени / Пан Э.С., Пахомова А.В., Ермакова Н.Н. [и др.]. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 174, № 8. – С. 166-171.
4. Возрастные особенности микровязкости плазматической и митохондриальной мембран гепатоцитов при циррозе печени / Скурихин Е.Г., Афанасьев С.А., Жукова М.А. [и др.]. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 6. – С. 690-696.
5. Возрастные особенности реакции печени и створоловых клеток при моделировании цирроза печени / Скурихин Е.Г., Жукова М.А., Пан Э.С. [и др.]. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2021. – № 1. – С. 24-30.

Ученый секретарь Томского НИМЦ,  
к.б.н.

«13» декабря 2024 г.



Хитринская Ирина Юрьевна