

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,
профессора Власовой Татьяны Ивановны
на диссертацию Слаутина Василия Николаевича на тему:
«Патогенетическое обоснование применения мультипотентных
мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени»
по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационное исследование В.Н. Слаутина выполнено на актуальную тему, связанную с разработкой патогенетических методов лечения, направленных на предотвращение прогрессирования фиброза печени в цирроз и на регресс фиброзных изменений паренхимы.

Согласно действующим клиническим рекомендациям цирроз печени определяется как заболевание, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени, которое является финальной стадией развития большинства хронических диффузных заболеваний печени.

По данным ВОЗ на долю смертности от цирроза печени приходится до 1,8% случаев в европейских странах, что составляет 170 000 человек в год. Высокие показатели смертности от цирроза напрямую связаны с его осложнениями (включая кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и присоединение инфекции (инфекции мочевыделительной системы, пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия)) и с отсутствием эффективных и доступных методов лечения. Единственным клинически эффективным методом до настоящего времени остается трансплантация печени. В связи с этим выбранное автором направление научного исследования представляется актуальным и перспективным для современной медицинской науки.

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

Несомненной новизной диссертационной работы Слаутина В.Н. является определение основных механизмов действия плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) при их аллогенной трансплантации и фитохимического соединения фукоксантина при фиброзе печени в эксперименте.

Как установлено в исследовании, антифибротическое действие ММСК реализуют через синтез коллагенолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ, а также через синтез антифибротического цитокина – фактора роста гепатоцитов. Важным компонентом патогенетического эффекта ММСК является их противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, что также способствует подавлению процессов фиброгенеза и регрессу фиброзных изменений в печени.

В диссертации впервые установлено наличие антифибротического действия фитохимического соединения фукоксантина на модели экспериментального фиброза печени и определены механизмы его реализации. Введение фукоксантина сопряжено со снижением количества профиброгенных миофибробластов в печени и уровня главного профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста- β . При этом доказано, что эффективность применения фукоксантина зависит от используемой дозы.

В работе представлен новый метод консервативного лечения фиброза печени – комбинированное введение ММСК и фукоксантина. Эффективность предложенного метода была значительно выше одиночного введения ММСК или фукоксантина.

Грамотно выстроенный дизайн исследования и применённые в работе методы (включая адекватную статистическую обработку полученных данных) подтверждают достоверность полученных результатов работы.

Выводы и положения, выносимые на защиту, адекватны и полностью соотносятся с полученными результатами.

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

Применение информативных методов исследования с визуализацией, использование достаточного для статистической обработки материала, логически точная интерпретация результатов, а также глубокий анализ современного состояния проблемы с сопоставлением собственных результатов с данными достаточного количества источников литературы позволяют судить об обоснованности выводов и положений диссертационной работы Слаутина В.Н.

Результаты работы были представлены автором в виде публикаций в рейтинговых журналах и достаточно полно обсуждены на конференциях и конгрессах международного и Всероссийского уровня.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость исследования Слаутина В.Н. заключается в установлении механизмов влияния ММСК и фитохимического соединения фукоксантина на патогенез фиброза печени в эксперименте, что расширяет фундаментальные представления об эффектах ММСК на значимые компоненты патогенеза фиброза печени при ее токсическом повреждении, а также демонстрирует возможности фармацевтической коррекции патологических процессов, лежащих в основе формирования цирроза печени.

Полученные в ходе работы результаты продемонстрировали возможность разностороннего терапевтического воздействия на патогенез фиброза печени с целью предотвращения развития его финальной стадии – цирроза печени, а также регресса уже развившихся фиброзных изменений. Таким образом, в работе автором предложен новый и потенциально эффективный метод консервативного лечения фиброза печени.

Определение особенностей миграции трансплантированных ММСК в зону повреждения при моделировании фиброза печени представляет интерес для научно-исследовательской практики в аспекте изучения эффектов рассматриваемой клеточной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертации Слаутина В.Н. внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и гистологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также в практику работы лабораторий ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. Полученные автором в ходе исследования результаты выглядят многообещающе. Следует отметить, что в перспективе для трансляции данного метода в клиническую практику необходимо продолжение доклинических исследований, включая применение различных животных моделей фиброза печени.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы, содержащей собственные результаты диссертационного исследования, общего заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, содержащего 283 источника.

Цель и задачи сформулированы четко, конкретно и соотносятся с выводами. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее значимые результаты, полученные в ходе исследования.

Обзор литературы построен последовательно и логично, содержит анализ научных источников, отражающих современные представления об основных звеньях патогенеза фиброза и цирроза печени, современное состояние изучения основных характеристик, возможности применения и эффективности ММСК и фитохимического соединения фукоксантина при патологии печени. При описании ММСК автором большое место уделяется рассмотрению проблем их сниженного терапевтического потенциала ввиду репликативного старения клеток и их гибели после миграции в поврежденную печень.

Описание материалов и методов представлено последовательно и детально. Автор владеет научным стилем речи. Глава «Материалы и методы» начинается с общей характеристики лабораторных животных, применяемых в экспериментах, и описания условий их содержания. Далее автор подробно описывает распределение и основные отличия экспериментальных групп. Описание сопровождается рисунком распределения лабораторных мышей по экспериментальным группам, который представляет собой лаконичное схематическое изображение всего дизайна исследования. В оставшейся части главы последовательно описаны протоколы всех этапов диссертационной работы. Указание в тексте номеров используемых в ходе работы реагентов из каталога производителя делает процесс проверки протоколов, представленных в диссертации, легким и не затратным по времени.

Глава «Результаты исследования» состоит из трех частей, соответствующих этапам проведенной работы. В первой части автор представлены 1) определение соответствия выделенной культуры клеток международно-установленным стандартам, предъявляемым к ММСК, 2) оценка способности ММСК к миграции в

печень до и после её повреждения, 3) описание результатов тетрахлорметан-индуцированного моделирования фиброза печени в течение шести недель. Во второй части главы автор подробно описывает полученные данные влияния пятинедельного введения фитохимического соединения фукоксантина в разных дозах на фиброз печени. Третья часть посвящена результатам трансплантации ММСК и их комбинированного введения с фукоксантином при фиброзе печени. В данной части главы совмещение результатов двух методов лечения представляется удачным, позволяя проводить их сравнение и сопоставление между собой. В главе каждая из частей завершается структурированием и обобщением результатов.

В общем заключении автор приводит последовательное изложение хода работы, кратко резюмируя проведенные исследования и сопоставляя их с исследованиями отечественных и зарубежных авторов. Главу завершает рисунок механизмов действия ММСК, выделенных из хориона плаценты, и фукоксантина при фиброзе печени, который обобщает результаты настоящего исследования и данных литературы, что эффектно финализирует проведенные исследования с позиции научной специальности исследования

Подтверждение опубликования основных положений работы в печати и в автореферате диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, в полном объеме отражает основные положения, результаты и выводы диссертации и соответствует её содержанию. По материалам проведенных исследований опубликовано 12 печатных работ, из них три – в научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации в перечень изданий, рекомендуемых для опубликования научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, и две – в международной базе цитирования Scopus.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация В.Н. Слаутина – это законченное фундаментальное исследование, направленное на решение актуальной научной задачи и обладающее очевидной научной новизной.

Замечания: несмотря на достаточный объем обзора литературы и анализа большого количества источников, автором не рассмотрен вопрос особенностей существующих экспериментальных моделей фиброза печени и их адекватность в плане соответствия клиническим состояниям. Работа написано грамотно, но все же в ней встречаются некоторые несущественные неточности трактовки данных первоисточников, что, вероятно, связано с особенностями перевода англоязычного текста. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационного исследования.

В целом диссертационная работа Слаутина В.Н. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации её автора. Поставленные цель и задачи исследования решены. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положений выносимых на защиту, полученных данных и выводов нет.

Отмечая в целом высокий уровень выполненного исследования, считаю необходимым в плане научной дискуссии поставить ряд вопросов перед соискателем:

1. Чем мотивирован выбор тетрахлорметана для моделирования фиброза печени в настоящем исследовании, и будут ли, на Ваш взгляд, эффективны предложенные способы терапии при фиброзе печени другого генеза?
2. Какова дальнейшая «судьба» аллогенных ММСК в ткани печени после трансплантации? Какие вероятные осложнения подобного рода терапии можно ожидать?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа В.Н. Слаутина на тему: «Патогенетическое обоснование применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени» является законченной научно-исследовательской работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, разработке патогенетических методов лечения прогрессирующего фиброза печени, имеющей важное значение для фундаментальной медицины, а именно для патологической физиологии, и соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в

действующей редакции), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – Патологическая физиология.

Официальный оппонент,

заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»,

доктор медицинских наук, профессор

23» декабря 2024 года

Власова Т.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»; 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 243732, факс: +7 (8342) 472913, e-mail: mrsu@mrsu.ru.



| |
|--|
| личную подпись <u>Власовой Т.И.</u> |
| _____ заверяю: |
| учёный секретарь учёного совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва" |
| <u>Казеева Елена</u> |
| <u>23 декабря 2024 г.</u> |

**Сведения о докторе медицинских наук, профессоре Власовой Татьяне Ивановне, выступающей официальным
оппонентом по диссертации Сладугина Василия Николаевича**

| | | |
|---|--|--|
| 1 | Фамилия, имя, отчество | Власова Татьяна Ивановна |
| 2 | Ученая степень | Доктор медицинских наук |
| 3 | Отрасль науки | 14.00.00 — Медицинские науки |
| 4 | Научная специальность, по которой защищена диссертация | 14.03.03 – Патологическая физиология |
| 5 | Ученое звание | Профессор |
| 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 | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Кафедра нормальной и патологической физиологии Заведующая кафедрой |
| 7 | Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации | 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68 Тел.: +7 (8342) 24-37-32, e-mail: mrsu@mrsu.ru https://mrsu.ru |
| 8 | Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ | 1. Индукция репаративного процесса в послеоперационных ранах в отягощенных условиях / А.П. Власов, О.В. Маркин, Ш.А. Аль-Кубайси, А. Мохаммад, Т.И. Власова [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2023. – Т. 7, № 3. – С. 5-11. 2. Т.И. Власова. Сигнальные пути и молекулярные маркеры эпидермальных стволовых клеток в процессе регенерации кожи / Т.И. Власова, Е.В. Арсентьева, М.А. Спирина, Д.А. Белова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 91-101. |

3. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при ургентной патологии органов брюшной полости и пути ее коррекции / А.П. Власов, В.В. Васильев, Т.И. Власова [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 65-72.
4. Поражение печени при остром перитоните / А.П. Власов, О.В. Маркин, Т.И. Власова [и др.]. // Инфекции в хирургии. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 78-8.
5. Гепатический дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, основы профилактики и коррекции / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.И. Власова [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 20-27.
6. Энтеро- и гепатопротекторный компонент в оптимизации течения раннего послеоперационного периода больных механической желтухой / Н.С. Шейранов, А.В. Колесов, Т.И. Власова [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 3. – С. 127.
7. Способ оценки тяжести механической желтухи неопухолевого генеза / А.П. Власов, Н.С. Шейранов, О.В. Маркин, Т.И. Власова [и др.]. // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 174-180.
8. Патогенетические механизмы нарушения репаративной способности тканей в отягощенных условиях / Г.В. Порядин, Т.И. Власова, П.П. Зайцев [и др.]. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 53-59.

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук,
доцента Гуляевой Инны Леонидовны
на диссертационную работу Слаутина Василия Николаевича на тему
«Патогенетическое обоснование применения мультипотентных
мезенхимальных стромальных клеток и фукоксантина при фиброзе печени»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы выполненной работы

В настоящее время не существует эффективных нехирургических методов лечения фиброза печени, несмотря на достижения современной науки в изучении его патогенеза, в выявлении потенциальных терапевтических мишеней и в разработке новых методов лечения. С учётом распространённости фиброза и высокой летальности от осложнений его терминальной стадии (цирроза печени), а также с учётом сопутствующих затруднений, таких как хирургические осложнения, дефицит донорских органов, пожизненная иммуносупрессивная терапия, поиск нехирургических методов лечения фиброза печени остаётся приоритетной задачей медицины.

В этой связи перспективными направлениями представляется изучение новых, потенциально эффективных и доступных фитохимических соединений, а также внедрение клеточных технологий на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), обладающих значительным регенеративным потенциалом. Однако внедрение ММСК в практическую медицину затруднено ввиду ряда проблем, включая репликативное старение и низкую выживаемость клеток, что приводит к значительному снижению терапевтического потенциала ММСК.

Всё вышеперечисленное позволяет сделать вывод об актуальности диссертационного исследования Слаутина В.Н., в котором предложен новый метод нехирургического лечения фиброза печени.

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

Достоверность полученных автором результатов и выводов подтверждается достаточным объёмом материала, информативностью использованных лабораторных и инструментальных методов исследования, применением адекватных и современных методов статистической обработки.

Научная новизна заключается в том, что в работе Слаутина В.Н. впервые применена аллогенная трансплантация плацентарных ММСК при фиброзе печени.

Автором впервые установлены механизмы антифибротического действия ММСК, выделенных из хориона плаценты, на фоне фиброза печени, которые реализуются через увеличение содержания фактора роста гепатоцитов (HGF), матриксных металлопротеиназ-9 и -13 (ММП-9; ММП-13) в печени. Кроме того, установлено противовоспалительное действие ММСК, результатом которого являлось снижение лейкоцитарной инфильтрации печени и уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

В работе впервые установлено, что каротиноид фукоксантин обладает дозозависимым антифибротическим действием, которое реализуется преимущественно через уменьшение содержания миофибробластов и снижения уровня трансформирующего фактора роста- β в печени и уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Также автором впервые предложено комбинированное введение ММСК и фукоксантина для терапии фиброза печени и определено значительное усиление фукоксантином антифибротического потенциала ММСК.

Научная новизна проведенного исследования подтверждается получением двух патентов Российской Федерации.

Тема и содержание диссертации в полной мере соответствуют паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

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

Диссертация Слаутина В.Н. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Работа имеет

грамотный дизайн, конкретно сформулированные цель и задачи, чётко отражающие суть обозначенной проблемы.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, четко аргументированы, логично вытекают из результатов, полученных в эксперименте на 118 аутбредных мышах с применением современных методов исследования, включающих гистологические данные, иммуногистохимический, иммуноферментный анализ, комплекс биохимических тестов, обработанных с помощью современных методов статистического анализа и наглядно представленных в 17 таблицах и 27 рисунках, что позволяет считать их научно достоверными и обоснованными. Поставленная в работе цель полностью достигнута.

Высокий уровень научного исследования подтверждают опубликованные по теме диссертации 12 печатных работ, включающих три статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, а также две статьи в журналах, индексируемых в МБД Scopus, одна из которых – в журнале Scopus Q1 и одна – в журнале Scopus Q2.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данная работа относится к разряду фундаментальных исследований и направлена на углубление представлений об основных звеньях патогенеза фиброза печени как потенциальных терапевтических мишенях и о возможности различного воздействия на них с терапевтической целью. Полученные в диссертационном исследовании результаты разностороннего воздействия на основные звенья патогенеза фиброза печени позволили автору предложить новый метод нехирургического лечения фиброза – комбинированное введение ММСК и каротиноида фукоксантина, продемонстрировавший наибольшее уменьшение выраженности фибротических изменений в печени при фиброзе.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и гистологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, а также в практику работы двух лабораторий Федерального НИИ вирусных инфекций «Виром».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты позволяют предположить, что предложенное в работе комбинированное лечение может оказывать значительное антифибротическое и противовоспалительное действие. Применение результатов диссертационной работы в клинических условиях в будущем может решить проблему отсутствия альтернативных хирургическому методов лечения фиброза печени. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение эффективности предложенного метода как на экспериментальных моделях фиброза печени, так и в клинических исследованиях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 168 страницах печатного текста и включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и общее заключение), а также выводы по проведенному исследованию. Цель и задачи работы соотносятся с темой исследования, степень разработанности которой подробно описана во введении, и опираются на представленный автором обзор литературы, содержащий 283 источника, из которых 244 – зарубежных и 24 – отечественных авторов. Диссертация проиллюстрирована 27 рисунками и 17 таблицами. Перед выводами приведена итоговая схема работы, в полном объеме демонстрирующая полученные результаты исследования. Представленный автором материал изложен последовательно, логично и соответствует поставленным задачам и цели исследования.

Первая глава диссертации Слаутина В.Н. «Обзор литературы» представляет собой подробное описание современного состояния проблемы фиброза печени, его патогенеза и, следовательно, потенциальных терапевтических мишеней. В данной главе также подробно описаны перспективные направления в лечении фиброза печени – применение клеточных технологий и фитотерапия.

Вторая глава «Материалы и методы» содержит общую характеристику дизайна, методов исследования и статистической обработки. Изложение материала в главе «Материалы и методы» выполнено последовательно, в виде единого текста, что не мешает его восприятию при прочтении, не вызывает недопонимания и дополнительных вопросов. Современные методы исследования, использованные в

диссертации, а также корректное применение методов статистического анализа являются сильной стороной данной работы.

Результаты диссертационного исследования изложены в третьей главе. Сначала представлены результаты идентификации выделенной линии ММСК на соответствие международно-установленным стандартам и оценки хоуминга клеток в печень при её фибротических изменениях. В результате автором подтверждены данные о сниженной способности плацентарных ММСК к адипоцитарной дифференцировке и определено усиление их миграции в печень на фоне тетрахлорметан-индуцированного фиброза. Следующий раздел данной главы посвящён определению морфофункциональных изменений в печени на фоне введения тетрахлорметана в течение 6 недель для подтверждения успешности проведённого моделирования фиброза печени. Далее автором описаны результаты исследования воздействия морского каротиноида фукоксантина на основные звенья патогенеза фиброза печени. Установлено дозозависимое действие фукоксантина, которое реализуется через уменьшение количества профиброгенных миофибробластов в печени, снижения уровней провоспалительных и профиброгенных цитокинов (TGF- β , IL-1 β , TNF- α). Заключительный раздел главы «Результаты исследования» посвящён определению основных механизмов действия ММСК при фиброзе печени, а также проведению сравнительного анализа эффективности ММСК и их комбинированного введения с фукоксантином. Автором установлены основные механизмы действия ММСК, реализующиеся преимущественно через повышение уровня фактора роста гепатоцитов и увеличения содержания матриксных металлопротеиназ в печени, а также получены данные о достоверном повышении эффективности антифибротического действия ММСК при их комбинированном введении с фукоксантином за счёт разностороннего воздействия на основные звенья патогенеза.

В главе «Общее заключение» автор корректно проводит анализ, обобщение и систематизацию полученных результатов, сопоставляя их с данными литературы. Выявленные в работе механизмы действия ММСК и фукоксантина при фиброзе печени точно проиллюстрированы на итоговой схеме, что облегчает восприятие полученных результатов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Слаутина Василия Николаевича относится к разряду фундаментальных исследований, отличается безусловной научной новизной и теоретической и практической значимостью. Язык диссертационного исследования соответствует научному стилю. Выводы диссертации и положения, выносимые на защиту, корректны, лаконичны и полностью вытекают из содержания работы. Достоверность выводов обеспечивается достаточным объемом материала, адекватностью и информативностью использованных методов исследования.

Автореферат содержит лаконичное представление актуальности и степени разработанности темы исследования, отражает цель и задачи диссертационного исследования, содержит точное описание материалов и методов и соответствует требованиям ВАК. Материалы диссертационной работы широко представлены на конференциях и продемонстрированы в публикациях в полном объеме.

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

1. Какие ограничения, на Ваш взгляд, существуют у предложенного в диссертации метода лечения фиброза печени?
2. Почему был выбран срок в 5 недель после моделирования фиброза печени?
3. Чем обусловлен выбор дозы и частоты введения фукоксантина?
4. В работе была проведена оценка площади, положительно окрашенной на матриксные металлопротеиназы – 9 и – 13, области. На чём основывался выбор данных коллагенолитических ферментов для анализа?

Заключение.

Таким образом, диссертация 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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – патогенетического обоснования применения мультипотентных

Сведения о докторе медицинских наук, доценте Гуляевой Инне Леонидовне, выступающей официальным оппонентом по диссертации Слаутина Василия Николаевича

| | | |
|---|--|--|
| 1 | Фамилия, имя, отчество | Гуляева Инна Леонидовна |
| 2 | Ученая степень | Доктор медицинских наук |
| 3 | Отрасль науки | 14.00.00 — Медицинские науки |
| 4 | Научная специальность, по которой защищена диссертация | 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 | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра патологической физиологии Заведующая кафедрой |
| 7 | Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации | 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26 тел.: (342) 217-10-31, факс: (342) 217-10-30 e-mail: rector@psma.ru, https://psma.ru |
| 8 | Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ | 1. Булатова И.А. Способ диагностики неалкогольной жировой болезни печени с расчетом индекса стеатоза / И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 1. – С. 108-113. 2. Булатова И.А. Математическая модель диагностики стеатоза печени / И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева // Российский кардиологический журнал. 2024. – Т. 29, № S6. – С. 52-53. 3. Гуляева И.Л. Анализ течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин в постменопаузе в зависимости от метаболической коморбидности / И.Л. Гуляева , И.А. Булатова, А.А. Соболев // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 4. – С. 48. |

4. Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени / И.А. Булатова, Т.П. Шевлюкова, **И.Л. Гуляева** [и др.]. // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 8. – С. 106-112.
5. Этиопатогенез и возможности малоинвазивной диагностики хронических диффузных заболеваний печени: обзор литературы / И.А. Булатова, А.П. Щекотова, С.В. Падучева, **И.Л. Гуляева**, А.А. Соболев // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 10. – С. 123-131.
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.
7. Булатова И.А. Способ диагностики неалкогольного стеатоза печени / И.А. Булатова, А.М. Мифтахова, **И.Л. Гуляева** // Медицинский алфавит. – 2021. – № 30. – С. 53-56.

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 ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Заведующая кафедрой патологической физиологии

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.И. Вагнера

Минздрава России

доктор медицинских наук, доцент

Гуляева И.Л.

«20» декабря 2024 года

Подпись д.м.н., доцента Гуляевой заверяю:

Начальник отдела кадров:

Болотова Ирина Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел.: (342) 217-10-31, факс: (342) 217-10-30, e-mail: rector@psma.ru.