

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, доцента В.Л. Загребина на диссертационную работу Якименко Владислава Андреевича на тему «Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность избранной темы

Облучение злокачественных новообразований печени или органов верхнего этажа брюшной полости может приводить к радиационно-индуцированному поражению, вплоть до печеночной недостаточности. Кроме того, большинство используемых видов излучения обладают высокой степенью цитотоксичности в отношении здоровых тканей, попадающих в зону облучения. Лучевое повреждение печени сопровождается снижением метаболической, детоксикационной и других функций, приводящие к снижению качества жизни онкологических пациентов. Малоизученным остается воздействие электронов – как одного из перспективных методов лучевой терапии по сравнению с другими видами ионизирующего излучения на структуры печени.

Другой, не менее важной проблемой современной радиобиологии является разработка методов профилактики лучевого гепатита, в том числе апробация различных веществ с радиопротекторными свойствами, например – аскорбиновой кислоты, обладающей высокой антиоксидантной активностью и минимальными побочными эффектами.

Вследствие чего необходимо проведение морфологического и молекулярно-биологического исследований печени, прежде всего – гепатоцитов, после воздействия электронами и введения аскорбиновой кислоты: оценки пролиферации, дифференцировки и апоптоза, степени воспалительной реакции, активации эндогенной редокс-системы и поиска предикторов фиброобразования.

Таким образом, диссертационная работа Якименко Владислава Андреевича является актуальной и представляет научный интерес, несет важную теоретическую и практическую значимость.

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

При использовании адекватного подхода, согласно разработанному дизайну, поставленным задачам и комплексу использованных методов клеточной биологии автором выполнены все этапы диссертационного исследования.

Автором использовано достаточное количество экспериментальных животных – крыс породы Вистар ($n = 180$) и широкий спектр методов (гистологический, морфометрический, гистохимический, иммуногистохимический, иммунофлюоресцентный, биохимический, иммуноферментный) с последующей статистической обработкой.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Впервые при использовании адекватного подхода, согласно разработанному дизайну, поставленным задачам и комплексу использованных методов (гистологический, гистохимический, морфометрический, иммуногистохимический (в том числе мультиплекс), TUNEL, молекулярно-биологический, молекулярно-генетический) в структурах печени после локального облучения электронами в режиме фракционирования в суммарной очаговой дозе 30 Гр выявлены повреждения ее структур различной степени выраженности, разработана шкала морфологических изменений.

В ответ на воздействие электронами выявлена активация элементов иммунного звена, согласно повышению уровней интерлейкина-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-10 как в системном кровотоке, так и в

структурах печени, маркеров фиброза и усиление печеночной недостаточности, проявляющейся повышением уровней АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина; а также повышение уровня MDA и понижение концентрации SOD.

Автором, на ранних сроках после локального облучения электронами в режиме фракционирования в СОД 30 Гр, выявлено уменьшение митотической активности гепатоцитов (Ki-67↓) при одновременном увеличении клеточной гибели (каспаза 3↑) гепатоцитов и TUNEL-позитивных клеток, сопровождающееся повышением уровней экспрессии генов *Bax*, *Bcl-2*, и *Caspase 3* с последующим частичным восстановлением этих параметров к третьему месяцу эксперимента.

Впервые показаны маркеры-предикторы для выявления электрониндуцированного фиброза – коэкспрессия α -SMA и TGF- β в клетках Ито и других непаренхиматозных клетках.

Впервые показано, что предлучевое введение аскорбиновой кислоты обеспечивает поддержание локального внутрипеченочного гомеостаза (при сравнении с фармакологическими эффектами амифостина) за счет ее антиоксидантной активности, проявляющейся балансом редокс-системы и субнормальных уровней маркеров этапов жизненного цикла гепатоцитов, снижением степени воспалительной реакции и фиброобразования, что указывает на ее радиопротекторные свойства.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Якименко Владислава Андреевича, посвященная изучению воздействию электронов в режиме фракционирования в суммарной очаговой дозе 30 Гр и предлучевому введению аскорбиновой кислоты, отвечает потребностям клинической практики и находится в русле современных тенденций развития фундаментальной медицины. Особая значимость данной диссертационной

работы для клеточной биологии – использование автором как классических, так и современных методов.

Проведенное исследование имеет важное теоретическое и практическое значение. Полученные результаты расширяют представление о существующих морфологических и молекулярно-биологических нарушениях структур печени, а также изменениях биохимических параметров после фракционного локального облучения электронами в суммарной очаговой дозе 30 Гр. Подобное исследование открывает новые возможности для понимания как физиологических, так и патологических процессов в печени в условиях воздействия электронов и введения аскорбиновой кислоты.

Исследование данной тематики демонстрирует основные закономерности клеточной биологии и открывает широкие перспективы для раскрытия механизмов радиационного поражения печени и других органов, индуцированного электронами, а также радиопротекторной роли аскорбиновой кислоты.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях из RSCI и в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на тему «Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует шифру специальности 1.5.22. Клеточная биология. Области исследования диссертационной работы соответствуют пунктам: 10, 13, 14 паспорта научной специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Оценка содержания работы, ее завершенности в целом

Диссертация содержит разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. В работу включены 179 источников, из них 20 отечественных и 159 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 131 странице машинописного компьютерного текста, проиллюстрирована 42 рисунками (микрофотографиями, фотоколлажами, рисунками-графиками), 6 таблицами.

Во введении автор подчеркивает актуальность темы диссертации и степень ее разработанности, формулирует цель и задачи, показывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, представляет основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе, которая содержит обзор литературы о современном состоянии проблемы, автор приводит данные о морфологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических изменениях в структурах печени при воздействии различных видов ионизирующего излучения, полученных другими исследователями, акцентирует внимание на сопутствующие повреждения паренхимы и стромального компонента, а также поиском эффективных радиопротекторов. В заключении главы автор

объединяет в логическую конструкцию результаты других исследований и подчеркивает необходимость более детального анализа морфофункциональных структур печени после воздействия электронами и предлучевого введения аскорбиновой кислоты, ввиду малоизученности данной темы.

Во второй главе, которая традиционно посвящена материалам и методам исследования, автором приводится комплекс современных методик с подробным описанием.

Далее следуют главы, посвященные собственным результатам и их обсуждению.

В заключении автор подытоживает результаты проведенной научной работы.

Диссертационная работа Якименко Владислава Андреевича отличается логичностью, целостностью и последовательным изложением материала, четкостью и ясностью формулировок цели, задач и положений, выносимых на защиту. Работа методически грамотно подана с большим количеством высококачественного иллюстративного материала. Заключение и выводы, представленные по итогам проведенного комплексного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует рукописи диссертации. В автореферате отражены ключевые результаты исследования, доказывающие выносимые на защиту положения. Приведены иллюстративные материалы по результатам всех использованных автором методов исследования, а также предоставлены важнейшие результаты статистического анализа.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация В.А. Якименко не вызвала принципиальных замечаний.

В ходе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1) Чем отличается влияние фракционного локального облучения электронами на печень в сумме 30 Гр по сравнению с аналогичным влиянием других видов излучения (например, рентгеновского)?

2) Почему важно изучение коэкспрессии α -SMA и TGF- β в клетках Ито в контексте радиационно-индуцированного фиброза печени?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Якименко Владислава Андреевича на тему: «Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи современной медицинской науки – выявлены структурные и функциональные изменения структур печени, раскрыты механизмы регуляции местного внутрипеченочного гомеостаза в условиях радиационно-индуцированного поражения, вызванного локальным воздействием электронами в режиме фракционирования в суммарной очаговой дозе 30 Гр и влияния аскорбиновой кислоты, имеющей существенное значение для 1.5.22. Клеточная биология (медицинской науки).

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом №1179 от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Якименко Владислав Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 1.5.22. Клеточная биология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук
(3.3.1. Анатомия и антропология,
1.5.22. Клеточная биология), доцент

Загребин Валерий Леонидович

Подпись к.м.н., доцента В.Л. Загребина заверяю:

Учёный секретарь
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России,
к.м.н., доцент



Емельянова Ольга Сергеевна

29.04.2025

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России). Адрес: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1. Тел.: +7 (8442) 38-50-05; <https://www.volgmed.ru/> E-mail: post@volgmed.ru