ОТЗЫВ НАУЧНОГО КОНСУЛЬТАНТА
на диссертационную работу Лебедевой Елены Ивановны «Клеточные и молекулярно-генетические механизмы фиброгенеза печени в процессе прогрессирования фиброза в цирроз», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, отрасли наук – биологические науки

Фиброз печени – это патологический процесс, при котором происходит постепенное замещение паренхимы органа соединительной тканью. Данное состояние сопутствует многим хроническим заболеваниям печени. За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании клеточного источника внеклеточного матрикса, молекулярных механизмов, регулирующих функции данных клеток. Однако патогенез фиброза печени еще далек от полного понимания и на данный момент не существует эффективных способов лечения. Кроме того, среди причин, повлекших нетрудоспособность населения, хронические заболевания печени занимают лидирующие позиции и приводят к существенным экономическим потерям, связанных с лечением, реабилитацией данной категории пациентов. Таким образом, диссертационная работа Лебедевой Е.И. написана на актуальную тему.

За время работы над диссертацией соискатель проявила себя как организованный, вдумчивый и опытный исследователь, обладающий умением аргументировать и отстаивать свое мнение.

Увлеченность и упорство в решении поставленных задач, целеустремленность, ответственность, научная самостоятельность, склонность не только к аналитическому, но и оригинальному мышлению сочетаются у Лебедевой Е.И. со способностью грамотно организовать научную работу. В процессе подготовки диссертации Лебедева Е.И. показала способность определять и обосновывать применение необходимых современных методов исследования, выполнять анализ и интерпретацию полученных результатов.

В ходе выполнения диссертации высокая работоспособность и профессионализм позволили Лебедевой Е.И. изучить иммуногистохимическим методом фенотип ряда клеток, уровень экспрессии ряда мРНК генов, микроРНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в печени и провести большой объем морфометрических исследований. Соискатель владеет современными статистическими методами, которые она успешно использовала в работе над диссертацией.

Проблемы, решаемые соискателем, по ширине охвата, несомненно, относятся к работам докторского уровня и отвечают запросам не только морфологов, врачей-патологоанатомов, молекулярных биологов, но и клиницистов. Новизна и практическая значимость диссертационного исследования Лебедевой Е.И. имеют важное значение в раскрытии клеточных

и молекулярных механизмов фиброгенеза и приблизят ученых к созданию высокоэффективных лекарственных средств для коррекции состояния печени.

Считаю, что диссертационная работа «Клеточные и молекулярно-генетические механизмы фиброгенеза печени в процессе прогрессирования фиброза в цирроз» является завершенным научным исследованием и соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180), а ее автор Лебедева Елена Ивановна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, отрасли наук – биологические науки за:

1. Установление изменений количества, локализации, фенотипического состава макрофагов в зависимости от стадий фиброза печени; клетками FAP^{+} морфогенетического варианта, по которому происходит направленный синтез фиброзной соединительной ткани в портальных трактах и формирование мостовидного фиброза; взаимосвязи между эндотелиоцитами, различными популяциями макрофагов, фиброгенными клетками, эпителиальными клетками желчных протоков, инфильтрирующими клетками.

2. Определение морфологических и молекулярно-генетических критериев, характеризующих переход фиброза печени в цирроз как самостоятельный этап фиброгенеза.

3. Разработку математической модели дифференцировки перехода от стадии фиброза в стадию цирроза и полуколичественной шкалы для оценки токсического фиброза и цирроза печени на доклиническом этапе исследований.

4. Составление нелинейного уравнения зависимости площади междольковых вен от стадий фиброза и цирроза; выявление морфологической гетерогенности эндотелиальных клеток и определение участия уровней мРНК генов *Tweak, Notch1*, микроРНК-195-5p, микроРНК-664-3p, микроРНК-489-3p, микроРНК-3085, микроРНК-3558-3p в процессах перестройки внутрипеченочного венозного сосудистого русла.

5. Выявление уровней экспрессии мРНК гена *Fn14* как независимого фактора развития фиброза печени, мРНК гена *Cxcl12* – маркера фиброгенеза, мРНК генов *Notch1* и *Yap1* характеризующих период перехода фиброза в цирроз, участие мРНК гена *Notch1* в прогрессировании фиброза, а мРНК гена *Notch2* – в узловой перестройке паренхимы печени.

6. Установление связи между микроРНК-3558-3p и мРНК геном *Cxcl12* на стадиях фиброза, роста уровня микроРНК-3558-3p и снижение уровня мРНК *Cxcl12* и взаимосвязи между уровнями мРНК генов *Cxcl12* и *Yap1* на всех стадиях фиброза и цирроза.

7. Выявление участия микроРНК-19a-3p, микроРНК-29b-1-5p, микроРНК-125b-5p, микроРНК-130a-5p, микроРНК-195-5p, микроРНК-449c-5p, микроРНК-466d, микроРНК-495, микроРНК-489-3p, микроРНК-664-3p, микроРНК-3558-3p в развитии токсического фиброза и цирроза печени и

корреляционных связей между микроРНК и мРНК генов на различных стадиях фиброза и цирроза.

Научный консультант:
заведующий кафедрой госпитальной
хирургии с курсом ФПК и ПК
доктор медицинских наук,
профессор А.Т. Щастный

Личную подпись
Щастного А.Т.
ЗАВЕРЯЮ
Старший инспектор по кадрам
ОТДЕЛ КАДРОВ
Е.А. Подгаревская