

УТВЕРЖДАЮ:

Ректор
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава
России

И.М. Довгань, проф., член-корр. РАН
О.П. Ковтун



2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Шафигуллиной Златы Александровны на тему: «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Актуальность научного исследования

Патологии печени являются глобальной проблемой здравоохранения и занимают ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности. К числу частых патологий печени относятся острые токсические поражения, осложняющиеся развитием печеночной недостаточности. В связи с этим, изучение вопросов, связанных с регенерацией печени, на сегодняшний день остается одним из приоритетных направлений для клинической практики и фундаментальных медико-биологических исследований. Научные работы последних лет показывают, что регуляция деструктивных и пролиферативных процессов в поврежденной печени во многом зависит от функционального состояния непаренхиматозных клеток. Роль данных клеток в регенерации печени изучена недостаточно, в литературе не представлены данные об их количественном изменении на ранних сроках токсического

повреждения. Особый интерес представляют макрофаги печени, высокая пластичность и функциональная гетерогенность которых позволяет рассматривать эти клетки в качестве перспективной мишени для разработки новых терапевтических подходов в гепатологии.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа выполнялась в рамках бюджетной темы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (№ государственной регистрации АААА-А18-118020590107-0) и поддержана грантом РФФИ для аспирантов в рамках научного проекта № 19-315-90012. Данное научное исследование представляет собой разработку одной из важных проблем регенеративной медицины – активацию регенерации печени в условиях ее токсического повреждения.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Шафигуллиной З. А. впервые на ранних сроках токсического повреждения печени тетрахлорметаном представлена оценка показателей регенерации гепатоцитов, степени апоптоза и фиброза, количественного изменения макрофагов (F4/80⁺), синусоидальных эндотелиальных клеток, CD45⁺, CD3⁺, тучных клеток в ткани печени, а также продукции белков теплового шока (HSP60, HSP70), концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что воздействие на макрофаги аминофталгидразидом натрия при CCl₄-интоксикации способствует увеличению числа макрофагов (F4/80) и синусоидальных эндотелиальных клеток в ткани печени, уменьшает количество очаговых некрозов гепатоцитов, снижает степень фиброза и инфильтрации ткани лейкоцитами CD3⁺, CD45⁺. Действие аминофталгидразида натрия, обладающего свойством модуляции активности моноцитов-макрофагов и антиокислительной активностью, сопровождается нормализацией биохимических показателей, а также снижением концентрации провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-18 в плазме крови и уменьшением уровня IL-6 и IFN-γ в ткани печени.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные Шафигуллиной З.А. результаты расширяют общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда. Практическая значимость работы обусловлена новыми данными об изменении количественного соотношения непаренхиматозных клеток печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения. Материалы работы могут быть включены в качестве дополнительных клинико-диагностических методов, а также для разработки подходов коррекции токсического повреждения печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты диссертационного исследования Шафигуллиной З.А. могут быть использованы в образовательном процессе для подготовки специалистов медико-биологического профиля. Материалы работы могут быть включены в качестве дополнительных клинико-диагностических методов, а также для разработки подходов коррекции токсического повреждения печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения и выводы диссертации обоснованы достаточным количеством объектов исследования (работа выполнена на 90 крысах самцах линии Wistar). Автором применены современные биохимические, гистологические и иммуногистохимические, иммуноферментные методы исследования, адекватные поставленной цели и решаемым задачам, позволяющие наиболее полно охарактеризовать течение регенераторных процессов в печени на ранних сроках после введения гепатотропного яда. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программного обеспечения OriginPro 2018 software (OriginLabCorporation, США) с применением непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для сравнения трёх и более независимых групп.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки РФ и отражает цель, задачи, методы исследования, основное содержание работы, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертация изложена на 151 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы по исследуемому вопросу, описания экспериментальных животных и методики эксперимента, четырёх глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 250 источников, среди которых 44 русскоязычных и 206 англоязычных. Работа содержит 16 таблиц и 10 рисунков.

Во введении к работе автор четко обосновывает актуальность выбранной темы, формулирует цель исследования и задачи, поставленные для ее реализации, а также положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы подробно освещено современное представление о регенераторном потенциале печени в условиях физиологической нормы и при токсическом повреждении.

В главе «Материалы и методы» раскрыты методологические подходы, применяемые для решения задач диссертационного исследования. Применение автором современных методов исследования обеспечило надежность полученных результатов.

Результаты собственных исследований автора изложены в четырех главах. Глава 3 посвящена характеристике особенностей процесса регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и его коррекции аминофталгидразидом натрия. Наглядно проиллюстрированы структурные изменения ткани печени при токсическом повреждении и на фоне коррекции аминофталгидразидом натрия. Представлены показатели регенерации в динамике токсического повреждения, а также дана характеристика альтеративных изменений, включая процессы апоптоза, отложения коллагена и продукции белков

теплового шока массой 60 и 70 кДа. В главе 4 рассмотрены функциональные показатели повреждения печени (биохимические и гематологические параметры) при экспериментальном токсическом гепатите и его коррекции.

Глава 5 посвящена изучению реакции клеточного компонента стромы (CD45⁺, CD3⁺ лейкоцитов, F4/80 макрофагов, синусоидальных эндотелиальных и тучных клеток) в регуляции регенераторных процессов печени при диффузном токсическом повреждении и при воздействии аминофталгидразида натрия. В главе 6 приведен сравнительный анализ цитокинового профиля плазмы крови и ткани печени экспериментальных животных в условиях физиологической нормы, а также в динамике диффузного токсического повреждения и его коррекции. В конце каждой главы имеется резюме с кратким обсуждением полученных результатов.

Работу завершает общее заключение, в котором систематизированы полученные результаты, приведена обобщающая схема и выводы, логично вытекающие из содержания диссертации.

Результаты исследований З.А. Шафигуллиной прошли апробацию на российских и международных научно-практических конференциях. Основные результаты исследований опубликованы в 12 печатных работах, из которых 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах (2 – в Scopus, 1 – в Web of Science), 6 статей в изданиях, рецензированных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, 3 – тезисы и материалы конференций.

Соответствие паспорту специальности «патологическая физиология»

По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений, диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» соответствует 4 пунктам области исследований паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки:

П. 1. Исследование особенностей этиологических факторов, обуславливающих их патогенное воздействие на организм, и характера взаимодействия этих факторов с рецепторными системами организма.

- П. 2. Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний.
- П. 3. Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов.
- П. 4. Разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма.

Замечания к диссертационной работе

В процессе анализа и обсуждения диссертационной работы Шафигуллиной З. А. принципиальных замечаний не возникло. Однако, считаем возможным задать следующие вопросы:

1. В работе автор изменение количества двуядерных гепатоцитов относит к показателю, характеризующему внутриклеточную регенерацию. Учитывая, что изменение содержания двуядерных гепатоцитов это результат полиплоидизирующих митозов, то почему автор их не относит к показателю клеточной регенерации?
2. В ранние сроки после токсического повреждения печени автором зафиксировано увеличение количества двуядерных гепатоцитов. Каков предполагаемый механизм увеличения двуядерных гепатоцитов на 3 сут. после токсического повреждения печени?
3. Почему в работе для оценки регенерации печени не изучалась плоидность гепатоцитов?

Заключение. Диссертация Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научной квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена важная для специальности патологическая физиология задача, направленная на

выявление основных аспектов регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и его коррекции. Новые научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для биологической и медицинской науки и открывают дальнейшие перспективы изучения непаренхиматозных клеток печени, как важного регуляторного звена восстановительных процессов в поврежденном органе. Таким образом, диссертационная работа Шафигуллиной З.А. отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсуждены на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 12 мая 2021 г., протокол № 10.

Заведующий кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
14.03.03 – патологическая физиология

Д.Ю. Гребнев

Подпись

д.м.н. Гребнева Дмитрия Юрьевича
ЗАВЕРЯЮ:

Начальник управления кадровой
политики и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Н.А. Поляк

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

Тел.: +7(343)2148509 E-mail: usma@usma.ru Сайт <https://www.usma.ru>