

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 11)

г. Екатеринбург

16 июня 2021 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02,
академик, д.м.н., профессор

Секретарь – Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02,
д.м.н., профессор, ЗДН РФ

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

«Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленной Шафигуллиной З.А. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Научный руководитель:

Данилова И.Г., доктор биологических наук,
доцент (Екатеринбург)

Официальные оппоненты:

- **Понежева Ж.Б.**, доктор медицинских наук (Москва);
- **Цейликман О.Б.**, доктор медицинских наук, доцент (г. Челябинск)

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург)

Председатель заседания – председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – дис. совета), академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Напоминает о том, что дис. совет Д 004.027.02, созданный на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН, до 16 октября 2022 года будет работать в соответствии с действующим приказом Минобрнауки РФ № 48-нк от 28.01.2016 (согласно приказа Минобрнауки РФ от 03.06.2021г. № 561/нк, прил.2).

Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

Ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02 Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ. На заседании сегодня присутствуют очно 12 членов дис. совета, 3 человека – в онлайн режиме. Таким образом, всего присутствуют 15 человек из 21 члена дис. совета, в том числе по специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология – 8 докторов наук (3 доктора медицинских наук и 5 докторов биологических наук). Оглашает поименно список присутствующих на заседании членов дис. совета.

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 14.03.03,	очно	

		биологические науки		
3	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
4	Бершицкий Сергей Юрьевич	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
5	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
6	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
7	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
8	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
9	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
10	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки	очно	
11	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
12	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки		онлайн
13	Филимонкова Нина Николаевна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки		онлайн
14	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки;		онлайн
15	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	

Отсутствуют по уважительным причинам 6 членов дис. совета: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки; Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., профессор,

14.03.09, медицинские науки; Мальчиков Игорь Александрович, д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки; Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Также на заседании по защите диссертации Шафигуллиной З.А. присутствуют:

- очно – д.м.н., доцент Цейликман Ольга Борисовна, официальный оппонент;

- в режиме онлайн – д.м.н. Понежева Жанна Бетовна, официальный оппонент;

- в режиме онлайн – к.м.н. Емельянов Виктор Владимирович, доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики УрФУ, представитель одной из выпускающих организаций (ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России).

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов во время участия в обсуждении доклада, дискуссии и голосовании.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю. Вопросов нет, таким образом, кворум имеется, можно приступать к защите диссертационной работы.

Зачитывает повестку: защита диссертации Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», диссертация на соискание кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Работа выполнена на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» и в лаборатории морфологии и биохимии Федерального

государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: **Данилова Ирина Георгиевна**, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией морфологии и биохимии, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург).

Официальные оппоненты:

- **Понежева Жанна Бетовна**, доктор медицинских наук, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального государственного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва);

- **Цейликман Ольга Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент, директор Научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» высшей медико-биологической школы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральского государственного университета (национальный исследовательский университет)» (г. Челябинск).

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург).

Сообщает о том, что заседание будет проведено в очном и удаленном интерактивном режимах, предоставляет слово ученому секретарю дис. совета Тузанкиной Ирине Александровне для оглашения требований, предъявляемых к проведению подобных заседаний.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. Поскольку мы сегодня должны проводить заседание в

очном и удаленном интерактивном режимах, то мы будем проводить его в соответствии с документами Правительства Российской Федерации и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, регламентирующими особенности проведения подобных заседаний, а также приказа директора Института иммунологии и физиологии УрО РАН, профессора Соловьевой Ольги Эдуардовны. Уважаемые члены дис. совета, вы с указанными документами ознакомлены, кроме того, они размещены на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Председатель дис. совета, академик, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю. Предлагает перейти непосредственно к защите диссертации, предоставляет слово Тузанкиной Ирине Александровне для освещения имеющихся в аттестационном деле документов соискателя.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, в аттестационном деле есть все необходимые документы, оформленные в соответствии с требованиями, а именно:

- заявление от Шафигуллиной Златы Александровны от 30 марта 2021 года о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учету кадров, заверенный главным специалистом по кадрам Института иммунологии и физиологии УрО РАН (прил.);
- копия диплома с отличием на имя Пьянковой Златы Александровны с присвоением квалификации бакалавра, по направлению подготовки «Биология», выданного Уральским федеральным университетом в 2015 году (вошла в число 200 лучших выпускников университета), с прил.;
- копия диплома, выданного тем же университетом в 2017 году, с присвоением квалификации магистра, по направлению подготовки «Биология», с прил.;
- копия свидетельства о заключении брака с Шафигуллиным Артемом Рашитовичем (2017 г.);

- справка о сдаче кандидатского экзамена по специальности «патологическая физиология» на оценку «отлично»; кандидатский экзамен по истории и философии науки (биологические науки), иностранному языку – все успешно.

- информация о размещении кандидатской диссертации на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН от 26 марта 2021 г;

- информация о размещении автореферата на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН от 8 апреля 2021 года;

- объявление о защите и размещении автореферата на сайте ВАК от 14 апреля 2021 года;

- информационная справка (сведения о научном руководителе и выпускающих организациях, экспертной комиссии, а также о ведущей организации и официальных оппонентах);

- диссертация и автореферат на правах рукописи, проверенные в системе «Антиплагиат» (оригинальность/уникальность автореферата составляет 93,2 %, диссертации – 93,27 %);

- диссертация и два экземпляра автореферата переданы в Центральную научную библиотеку УрО РАН за два месяца до защиты – 13 апреля 2021 года;

- справка и акт о внедрении результатов диссертационного исследования в педагогическую практику кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета и в научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

- список научных трудов – 12, все по теме диссертации, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 9, из них по специальности «патофизиология» – 2. Работ, опубликованных в зарубежных изданиях, включенных в международные базы данных (Web of Science, Scopus) – 3, в материалах конференций и съездов – 3;

- авторефераты разосланы 17 апреля в 35 организаций, из них 6 – обязательных, 29 – дополнительных.

- приказ директора Института иммунологии и физиологии УрО РАН, д.ф.-м.н., профессора Соловьевой Ольги Эдуардовны о проведении заседания по защите диссертации в очном и удаленном интерактивном режиме (*приказ № 11 от 24.05.2021*);

- согласие Шафигуллиной З.А. на проведение заседания в очном и дистанционном режиме;

- заявление участников заседания (членов дис. совета, официального оппонента Понежевой Ж.Б.) о присутствии на заседании в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. № 1093.

Зачитывает *характеристику*:

Шафигуллина Злата Александровна в 2015 году с отличием окончила биологический факультет Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина по направлению «Биология» и вошла в число 200 лучших выпускников УрФУ 2015 года. В 2017 году с отличием окончила биологический факультет с присуждением степени магистра по направлению «Биология», профиль подготовки «Физиология человека и животных». В 2017 году поступила в очную аспирантуру Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина по направлению 06.06.01 – Биологические науки, направленность – 03.03.01 Физиология. В настоящее время является аспирантом и младшим научным сотрудником отдела биологических исследований НИИ ФПМ, УрФУ, а также младшим научным сотрудником лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

За время обучения и выполнения научно-исследовательских работ Шафигуллина З.А. зарекомендовала себя как ответственный, целеустремленный, инициативный сотрудник и аспирант, имеющий неординарный взгляд на решаемую проблему. Она освоила основные методы гистологической техники, иммуноферментного анализа, успешно сдала кандидатские экзамены по философии и истории науки, иностранному языку, по специальности «Физиология» и «Патологическая физиология». На базе лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН и кафедры медицинской биохимии и биофизики ИЕИМ УрФУ Златой Александровной собран экспериментальный материал по изучению характера регенерации печени при диффузном токсическом повреждении тетрахлорметаном и его коррекции аминоталгидразидом. Основные положения работы доложены на международных, российских, региональных конференциях и семинарах лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН. Работы отмечены дипломом за I место в VI Международном интеллектуальном конкурсе студентов, аспирантов, докторантов Discoveri Science: University – 2017, Москва; дипломом победителя «Лучшая работа в области лекарственной токсикологии» на втором Всероссийском конкурсе работ молодых ученых и специалистов, Москва, 2019 г.; диссертационное исследование поддержано грантом РФФИ для аспирантов №19-315-90012.

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 6 статей в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Диссертация Шафигуллиной З.А. прошла апробацию на заседании проблемной комиссии по патофизиологии, клинической иммунологии и аллергологии (протокол № 2 от 10.03.21.) и может быть представлена к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Характеристика подписана директором Института иммунологии и физиологии УрО РАН, доктором физико-математических наук, профессором

Соловьевой Ольгой Эдуардовной и ученым секретарем, кандидатом биологических наук Храмцовой Юлией Сергеевной. Благодарю за внимание!

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю по представленным документам. Вопросов нет, предоставляет слово Шафигуллиной Злате Александровне для доклада основных положений диссертации до 20 минут.

Шафигуллина З.А. Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Пожалуйста, вопросы Злате Александровне. Борис Германович Юшков, пожалуйста.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Чтобы не нарушать традиции, у меня будет целая серия вопросов. Скажите, пожалуйста, проводился ли Вами контроль токсиканта на протяжении эксперимента? Вы ввели вещество, и неизвестно, вывелось ли оно из организма в течение часа, или оно циркулировало в организме на протяжении всего эксперимента? Если Вы воздействовали веществом в течение короткого времени, то действительно смотрите регенерацию печени, если токсикант плохо выводится из организма, тогда Вы смотрите регенерацию печени на фоне токсического действия препарата. Проверяли ли Вы этот момент?

Шафигуллина З.А. Уважаемый Борис Германович, в рамках нашего исследования не стояло задачи произвести оценку клиренса токсиканта. Контрольные группы нами были представлены – это внутрибрюшинные инъекции стерильного оливкового масла и внутримышечные инъекции воды – контрольная группа к группам с коррекцией.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Вообще, такой контроль нужно бы делать. Теперь я смотрю Ваши таблицы, рисунок 5, 6, в примечании указано: «нулевые сутки

отображают показатели интактной группы», а дальше пошло сравнение. Насколько правильно так делать? Ведь нулевые показатели означают исходные показатели у опытных животных, которые у Вас были в эксперименте. Здесь должны стоять исходные показатели.

Шафигуллина З.А. Уважаемый Борис Германович, нулевые сутки эксперимента у нас отображают показатели интактной группы.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Тогда вопрос: у животных, включенных в эксперимент, показатели совпадали с показателями интактной группы или нет, предполагается показатель – исход этих животных?

Шафигуллина З.А. Контрольные группы животных и интактные группы имели схожие показатели, в связи с чем было принято решение указывать показатели только интактной группы.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Насколько динамика биохимических показателей совпадала с морфологическими изменениями?

Шафигуллина З.А. Безусловно, биохимические показатели плазмы крови совпадали с результатами гистологического анализа. Наибольший пик индекса альтерации отмечается на 7 сутки токсического воздействия, дальше показатель выходит, можно сказать, на плато.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Индекс альтерации вижу. Мне не хватило сопоставления на одном слайде показателей АЛТ, АСТ, которые свидетельствуют о нарушении мембранных процессов, подтверждающих, что клетка действительно разрушается.

Шафигуллина З.А. Уважаемый Борис Германович, мы посчитали нужным представить анализ биохимических показателей ранее, до того, как стали оглашать результаты показателей регенерации и деструктивных изменений, именно биохимические показатели позволяют верифицировать модель.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Будет вопрос, близкий к тому, что я задал ранее. Скажите, пожалуйста, а по каким показателям Вы все-таки характеризовали внутриклеточную регенерацию?

Шафигуллина З.А. Могу сказать, что внутриклеточную регенерацию мы оценивали по числу двуядерных гепатоцитов, однако рядом исследователей показатель количества двуядерных гепатоцитов рассматривается как параметр клеточной регенерации.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Апоптоз клеток, который Вы обнаружили – это хорошо или плохо с Ваших позиций?

Шафигуллина З.А. Апоптоз выступает фактором, сдерживающим избыточную воспалительную реакцию. Это естественный физиологический процесс.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Спасибо!

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Пожалуйста, еще вопросы. Пожалуйста, Александр Владимирович Зурочка.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Вопрос по репарации и регенерации. Злата Александровна, скажите, пожалуйста, какой критерий в Вашем исследовании свидетельствует о том, что это регенерация, а не репарация? Отличие двух этих терминов понятно?

Шафигуллина З.А. Уважаемый Александр Владимирович, хочется сказать, что оценку показателей клеточной регенерации мы производили по определению числа Ki-67-позитивных гепатоцитов и также рассчитывали митотический индекс. Данные показатели являются достаточными для того, чтобы определить, что в печени происходят именно регенераторные процессы.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Определение Ki-67 – это показатель пролиферации, это не показатель регенерации. Я спрашивал: какой критерий взят именно для оценки регенерации? Регенерации – это абсолютно полное восстановление всех структур поврежденного органа. Какой критерий Вы выбрали для того, чтобы применить именно этот термин: не «репарация», а именно «регенерация».

Шафигуллина З.А. Для оценки регенерации нами производилась оценка количества двуядерных гепатоцитов, а также оценивалось количество непаренхиматозных клеток.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Состояние в печени формировалось абсолютно идентичное норме?

Шафигуллина З.А. Состояние, конечно, не возвращалось в физиологическую норму, но на фоне применения аминоталгидразида мы отмечаем нормализацию ряда показателей.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Тогда должен был применяться термин «репарация», то есть это замечание.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Коллеги, кто-то желает задать вопросы, может, коллеги, которые находятся в онлайн-режиме? Поскольку вопросов нет, то объявляется технический перерыв.

Технический перерыв. После перерыва.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Итак, продолжаем нашу работу. В соответствии с регламентом, слово предоставляется научному руководителю Ирине Георгиевне Даниловой. Пожалуйста, Вам слово.

Научный руководитель, д.б.н., доцент Данилова И.Г. Оглашает положительный отзыв. Злата Шафигуллина – абсолютная отличница, отличница в школе, отличница в бакалавриате, отличница в магистратуре и отличница в аспирантуре. Сейчас, вы только вдумайтесь, она входит в число

2-х выпускников УрФУ, которые заканчивают аспирантуру защитой кандидатской диссертации в срок.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Всего двух?

Научный руководитель, д.б.н., доцент Данилова И.Г. Да, всего двух.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Из скольких?

Научный руководитель, д.б.н., доцент Данилова И.Г. Точно не знаю.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Извините, спрашиваю потому, что министр объявил, что у нас стране защищаются 15-16 % в аспирантуре в целом. Еще недавно было 30.

Научный руководитель, д.б.н., доцент Данилова И.Г. Вы понимаете, это накладывает ответственность на научного руководителя, потому что Злата Шафигуллина абсолютная перфекционистка, то есть она себе ставит цель, она к ней идет совершенно прямой дорогой. Свернуть с этой цели невозможно, и делает она все тщательно и очень, очень кропотливо. Хочу сказать, что она трудолюбива, конечно, все методы, которые здесь описаны – это сделано ее руками, может быть только биохимические показатели Ирина Федоровна помогла сделать, а так она все сделала сама. Спорщица необыкновенная, но тем не менее мы пришли в конце к консенсусу,ладили. Хочется сказать, что Злата, конечно, хороший человек, уже сформировавшийся ученый, но почему-то она мне не говорит, что будет продолжать заниматься наукой в дальнейшем. Она с этим делом не определилась и это, конечно, как-то огорчает. Нужно же какое-то соревнование в лаборатории устраивать между докторантами. Всем бы научным руководителям таких аспирантов, как Злата Шафигуллина. Спасибо! (*отзыв прил.*).

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор, Черешнев В.А. Злата, скажите, пожалуйста, Вы школу с золотой медалью окончили?

Шафигуллина З.А. Да, Валерий Александрович.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. А в каком городе? Где?

Шафигуллина З.А. Я училась в сельской школе, это село Никольское, Сысертский район Свердловской области.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Молодец! Сейчас послушаем отзывы на работу. Пожалуйста, слово ученому секретарю.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, положительные заключения выпускающих организаций поступили:

- первое – из Уральского федерального университета имени первого Президента Б.Н. Ельцина, заключение подписано проректором по науке, доктором физико-математических наук, доцентом **Германенко Александром Викторовичем** (протокол заседания №1 от 14.01.2021 г.);

- второе заключение выпускающей организации дано Институтом иммунологии и физиологии Уральской отделения Российской академии наук, утверждено директором Института, доктором физико-математических наук, профессором **Соловьёвой Ольгой Эдуардовной** (протокол заседания №1 от 10.03.2021 г.).

Отзывы положительные и характеризуют диссертантку с положительной стороны. В заключении выпускающих организаций указано, что Шафигуллина Злата Александровна является сформировавшимся научным работником. Диссертационная работа Шафигуллиной З.А. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 14.03.03 – патологическая физиология. Диссертационная работа Шафигуллиной З.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому

значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Отзыв ведущей организации поступил из ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург), подписан заведующим кафедры патологической физиологии, доктором медицинских наук, доцентом **Гребневым Дмитрием Юрьевичем**, утвержден ректором, член-корреспондентом Российской академии наук **Ковтун Ольгой Петровной**. В отзыве отмечаются положительные стороны, говорится о чрезвычайной актуальности проведенного исследования. Замечаний не возникло, но есть несколько вопросов:

Вопрос 1. В работе автор изменение количества двуядерных гепатоцитов относит к показателю, характеризующему внутриклеточную регенерацию. Учитывая, что изменение содержания двуядерных гепатоцитов – это результат полиплоидизирующих митозов, почему автор их не относит к показателю клеточной регенерации?

Шафигуллина З.А. В связи с тем, что внутриклеточная регенерация представляет собой процесс обновления мембран сохранившихся органелл, либо увеличение их числа и размеров этих органелл, количество двуядерных гепатоцитов рассматривалось нами как показатель внутриклеточной регенерации. Однако ряд исследователей относит образование двуядерных гепатоцитов именно к клеточной регенерации.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. *Вопрос 2.* В ранние сроки после токсического повреждения печени автором зафиксировано увеличение количества двуядерных гепатоцитов. Каков предполагаемый механизм увеличения двуядерных гепатоцитов на 3 сутки после токсического повреждения?

Шафигуллина З.А. Механизм увеличения числа двуядерных гепатоцитов таков, что в печени всегда имеется резерв гепатоцитов с полиплоидными ядрами, готовыми к митозу в любой момент. Когда при токсическом повреждении возрастает функциональная нагрузка на печень, гепатоциты начинают делиться митозом без цитотомии, и все это способствует повышению метаболической активности сохранившихся гепатоцитов.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. *Вопрос 3.* Почему в работе для оценки регенерации печени не изучалась плоидность гепатоцитов?

Шафигуллина З.А. Для оценки регенерации в печени нами оценивался митотический индекс и количество пролиферирующих гепатоцитов. Данные показатели являются общепринятыми и достаточными для характеристики регенераторных процессов.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. В заключении говорится, что диссертация, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненного автором исследования, 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. Диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны отвечает критериям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатской диссертации, а соискатель заслуживает присуждения ученой

степени кандидата биологических наук по специальности патологическая физиология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета Минздрава России 12 мая 2021 года (*протокол заседания кафедры № 10 от 12.05.2021 г.*).

Отзывы на автореферат поступили от 4 экспертов: от д.б.н., профессора **Генинг Татьяны Петровны**, заведующей кафедрой физиологии и патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки России (г. Ульяновск). По ее мнению, практическая ценность полученных результатов исследования состоит в возможности их применения для разработки дополнительных клинико-диагностических методов, а также для разработки подходов к коррекции токсического повреждения печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов. Второй отзыв был дан д.м.н., доцентом **Праскурничим Евгением Аркадьевичем**, заведующим кафедрой терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России (Москва). Он считает, что в диссертации содержится решение задачи, имеющей существенное значение для патофизиологии – изучены особенности регенераторного ответа стромально-паренхиматозного компонента печени в условиях воздействия гепатотропного промышленного токсиканта, представлен возможный метод коррекции токсического повреждения печени. Дан отзыв д.м.н., профессором **Сенцовым Валентином Геннадьевичем**, профессором кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург), по его мнению, в работе

решена научная задача – выявлены основные аспекты регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и его коррекции аминофталгидразидом. Четвертый отзыв представлен д.м.н., профессором **Шиловым Виктором Васильевичем**, заведующим кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург). Он считает, что описанные в исследовании результаты расширяют общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда и могут быть положены в основу дальнейших исследований в области регуляции восстановительных процессов, а также при разработке новых методов лечения и профилактики диффузного токсического повреждения печени.

Все отзывы положительные, замечаний и вопросов не содержат. Все эксперты считают, что, судя по автореферату, в исследовании содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 14.03.03 – патологическая физиология – выявлены основные аспекты регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и его коррекции аминофталгидразидом натрия. Работа соответствует требованиям ВАК, автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Переходим к выступлениям официальных оппонентов, один у нас в режиме онлайн, а другой – очно. Выступает Понежева Жанна Бетовна в режиме онлайн.

1-й официальный оппонент, д.м.н. Понежева Ж.Б. Доброго дня, уважаемые коллеги, глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. Прежде всего, хочу поблагодарить за возможность выступить официальным оппонентом по диссертационной

работе Шафигуллиной Златы Александровны, выполненной под руководством доктора биологических наук, доцента Даниловой Ирины Георгиевны. Официальный отзыв в необходимые сроки представлен в диссертационный совет, размещен на сайте. Если позволите, я в своем выступлении остановлюсь на более значимых позициях для меня как клинициста. Болезни печени входят в десятку наиболее частых, ведущих причин нетрудоспособности населения и более частых причин смерти. Остаются серьезной проблемой. Во всем мире на сегодняшний день, по данным ВОЗ, более 200 миллионов больных страдают хроническими заболеваниями печени. Более 14 миллионов из них уже имеют стадии цирроза печени. Уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, несмотря на все современные достижения интенсивной терапии. И по прогнозам ВОЗ в последующие 15-20 лет будет возрастать смертность от заболеваний печени в два раза. На сегодняшний день имеются уже доказательства, что метаболические нарушения, вирусные поражения с развитием хронического воспаления, токсические поражения, связанные с употреблением алкоголя, приводят к повреждению печени. Актуальность этой проблемы не вызывает никаких сомнений. Кроме того, что это актуально, это еще и чрезвычайно своевременно и даже, я бы сказала, необходимо, так как токсический экспериментальный гепатит, развивающийся при введении тетрахлорметана, является классической моделью для исследования механизмов репаративной регенерации печени после воздействия токсикантов. В этой работе четко прослеживается морфологическое, экспериментальное подтверждение широко используемого многие годы аминофталгидразида в клинике как противовоспалительного, иммуномодулирующего препарата. Учитывая, что макрофагальная инфильтрация всегда сопровождает течение гепатита вне зависимости от вида патогена, макрофагам печени, обладающим онтогенетической и функциональной гетерогенностью, принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза, иммунологической толерантности

органов в условиях физиологической нормы, а также в регуляции различных стадий патологического процесса при токсическом повреждении. Возможность управления макрофагом, его гиперактивностью и признание участия иммунной системы в регуляции регенерации предоставляет теоретическую возможность обосновать разработку методов модуляции восстановительных процессов, основанных на влиянии на отдельные звенья иммунитета, путем воздействия на макрофаг. Поиск продления резервов функционирования печени при ее патологии является важным направлением патологической физиологии и гепатологии. Такую возможность открывает сегодняшняя работа, и эти перспективы разработки методов направленной иммунокоррекции будут очень полезными в клинической практике. Что касается работы, то она мне очень понравилась, очень хорошо написана и после выступления Златы Александровны и научного руководителя четко понятно, насколько все лаконично. Иногда даже слишком кратко подаются резюме к собственным главам исследования. Стиль написания обзора литературы отражает неподдельный научный интерес Златы Александровны к изучаемой проблеме. Следует подчеркнуть, что автор не ограничивается простым изложением литературы, комментирует отдельные положения, анализирует исследования других авторов, дает ряд интересных обобщений и заключений, и все это определяет цель, задачи и методы исследования. Методически правильный подход и тщательная статистическая обработка фактического материала позволяют считать выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, научно обоснованными. На мой взгляд, научная новизна диссертационного исследования Златы Александровны заключается в комплексной морфометрической оценке стромально-паренхиматозных изменений на ранних стадиях токсического повреждения печени тетрахлорметаном и его коррекции путем воздействия на макрофаги аминофталгидразидом натрия. Также очень важно, что выполнена оценка локального и системного уровня биологически активных медиаторов. Практическая значимость работы обусловлена новыми данными

об изменении количественного соотношения непаренхиматозных клеток печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения. Значимость результатов исследования подтверждается как их внедрением в педагогический процесс на кафедре, так и научно-исследовательскую работу лаборатории.

Впечатляют публикации, всего по теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 статьи в высоко котируемых международных изданиях, 6 статей – в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

В целом диссертация оформлена по всем принятым требованиям, изложена на 151 странице, включает введение, обзор литературы, 4 главы с результатами собственных исследований, которые четко, блестяще сегодня представлены самим соискателем. Отмечая научно-практическую значимость работы и высокую степень обоснованности основных результатов, выводов диссертационной работы, хочется задать несколько вопросов. Хочу сказать – принципиальных замечаний по работе у меня нет, но в ходе изучения содержания диссертации возникли вопросы, которые носят в целом дискуссионный характер и требуют некоторых разъяснений.

Вопрос 1. Злата Александровна, по какой причине в ткани печени экспериментальных животных был выполнен анализ содержания именно белков теплового шока массы 60 и 70 килодальтон, а не HSP90?

Шафигуллина З.А. Данные белки применяются в качестве биомаркеров токсичности. Кроме того, они способны возвращать другим белковым молекулам нативную конформацию. HSP70 начинает процесс сворачивания белков, начинает процесс фолдинга, а комплекс HSP60 – завершает этот процесс. Поэтому при анализе важно рассматривать совокупность именно этих белков.

1-й официальный оппонент, д.м.н. Понежева Ж.Б. Спасибо!

Вопрос 2. Чем обоснован выбор аминофталгидразида натрия для коррекции диффузного токсического повреждения?

Шафигуллина З.А. Уважаемая Жанна Бетовна, основные фармакологические эффекты АФГ обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов и восстанавливать их антигенпрезентирующую и секреторную функции, поэтому выбор метода коррекции обусловлен тем, что макрофаги являются ключевой клеточной популяцией, регулирующей регенераторные процессы в печени и определяющей исход патологического процесса.

1-й официальный оппонент, д.м.н. Понежева Ж.Б. Спасибо!

Вопрос 3. Возможна ли экстраполяция результатов исследования, полученных на экспериментальных животных, на человека?

Шафигуллина З.А. Применяемая нами модель диффузного токсического повреждения по своим биохимическим и морфометрическим характеристикам позволяет получить данные, близкие к тем, которые наблюдаются у человека. Но у крысы иной уровень метаболизма. На сегодняшний день недостаточно экспериментальных данных о применении АФГ с целью коррекции токсических гепатитов. Для того, чтобы обеспечить экстраполяцию данных на человека и проводить клинические испытания, необходима фундаментальная проработка этой проблемы.

1-й официальный оппонент, д.м.н. Понежева Ж.Б. Спасибо за ответ, должна сказать, как клиницист, что очень многие клинико-лабораторные параметры мы измеряли и получали схожие с Вашим эффектом. Я получила удовольствие, знакомясь с Вашей диссертацией, и хочу в заключение сказать, что диссертация Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная для патологической физиологии задача по анализу стромально-паренхиматозных изменений и состояния локального и системного цитокиновых профилей при токсическом повреждении печени на ранних сроках воздействия гепатотропного яда и возможности коррекции нарушений с применением аминофталгидрида натрия. По актуальности и

научно-практической значимости диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Шафигуллина З.А. Благодарю Вас, Жанна Бетовна, за проделанную работу, спасибо Вам большое за внимательное отношение к тематике диссертационного исследования.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Второй оппонент непосредственно участвует в защите. Предоставляет слово Ольге Борисовне Цейликман.

2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент Цейликман О.Б. Здравствуйте, коллеги, глубокоуважаемый председатель совета, глубокоуважаемые члены диссертационного совета! Я хотела бы выразить благодарность за приглашение участвовать в работе вашего совета. Совет, который широко известен традиционно высокой культурой и профессионализмом на всех этапах подготовки и процедуры защиты диссертационных исследований. Конечно, это большая честь для любого эксперта. Итак, что касается диссертационной работы Шафигуллиной Златы Александровны, позвольте мне быть краткой. Отзыв предоставлен в процедурные сроки, размещен на сайте, и я бы хотела отметить только самые главные моменты и задать ряд вопросов, кстати, он будет меньше, чем я планировала, поскольку на ряд вопросов ответы я получила из ответа предыдущего оппонента.

Конечно же, диссертационная работа Златы Александровны, без сомнения, актуальна. Токсические препараты и всевозможные методы лечения наносят урон печени и поэтому недостаточно тех знаний, которыми мы располагаем. Безусловно, достоверны результаты исследований, диссертация является законченной научно-квалификационной работой,

оформлена грамотно, имеет классическую структуру и здесь как раз этот классический случай, когда убеждаешься в том, читая эту работу, что «кто ясно мыслит – тот ясно выражается». Это классический пример, в данном случае, этого выражения, классическое написание, интересно представлены материалы и методы. Абсолютно выверен и адекватен дизайн исследования. Диссертация изложена на 151 странице печатного текста, имеет классическую структуру: обзор литературы, методы исследования, собственные результаты. Здесь, в общем, все достаточно понятно. Работу завершает общее заключение, в котором систематизированы полученные результаты и приведена обобщающая схема, выводы все логично вытекают из содержания диссертации, но при этом в работе имеются некоторые недочеты. В частности, автор позволяет себе некоторые некорректные суждения при интерпретации некоторых результатов, например, на странице 12 автореферата присутствует следующее предложение: «повышенная продукция HSP70, вероятно, защищает клетку от воздействия токсиканта и продуктов метаболизма, а также препятствует переходу начальной реакции апоптоза в необратимую стадию». На наш взгляд, апоптоз, как программируемая гибель клетки, вообще не имеет обратимых моментов, и об этом пишет вся современная литература. Скорее всего, автор подразумевал изначальный блок вступления гепатоцитов в апоптоз, однако высказанное замечание несколько не умаляет высокую научную значимость выполненных исследований. Безусловно, положительно оценивая диссертационную работу, хотелось бы задать вопросы в плане обсуждения.

Вопрос 1. Злата Александровна, ряд вопросов Вы сняли ответом предыдущему оппоненту. В связи с чем, в ткани печени определялось больше разновидностей цитокинов, чем в плазме крови?

Шафигуллина З.А. Уважаемая Ольга Борисовна, так как диссертационное исследование посвящено характеристике регенераторных процессов в печени при токсическом повреждении и его коррекции, то для

наиболее полной оценки цитокинового профиля в органе-мишени определяли больший спектр медиаторов, чем в плазме крови.

2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент Цейликман О.Б.

Вопрос 2. Возможно ли, пользуясь Вашими данными и литературными источниками, сопоставить эффективность гепатопротекторного действия аминифталгидразида натрия с гепатопротекторным действием других препаратов?

Шафигуллина З.А. Считаю, что возможно, пользуясь полученными в ходе диссертационного исследования данными, сопоставить эффективность гепатопротекторного действия аминифталгидразида натрия с гепатопротекторным действием других препаратов, так как нами был применен ряд общепринятых методов анализа и оцениваемых параметров.

2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент, Цейликман О.Б.

Вопрос 3. Учитывалось ли при интерпретации полученных результатов антиоксидантное действие препарата?

Шафигуллина З.А. При интерпретации полученных результатов не учитывалось антиоксидантное действие препарата. Изучение антиоксидантных свойств аминифталгидразида натрия может быть отдельной обширной темой наших дальнейших исследований.

2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент Цейликман О.Б.

Вопрос 4. Какие показатели являются наиболее информативными для оценки токсического повреждения печени? Что можно было бы предложить в качестве скрининг-тестов?

Шафигуллина З.А. Наиболее информативными для оценки токсического повреждения печени являются биохимические и гематологические показатели, стандартно используемые в клинической практике. Оценку цитокинового профиля плазмы крови можно рассматривать в качестве перспективного скрининг-теста. Поскольку все остальные методы исследования, применяемые в работе, являются

инвазивными, то они вряд ли могут быть использованы в клинической практике.

2-й официальный оппонент, д.м.н., доцент Цейликман О.Б. Спасибо, и позвольте перейти к заключению, коллеги. Диссертация Златы Александровны Шафигуллиной «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» является законченной и самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, так как в ее исследовании охарактеризованы регенераторные процессы в печени при диффузном токсическом повреждении и при его коррекции аминоксидом натрия. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствуют требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Шафигуллина Злата Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Шафигуллина З.А. Благодарю Вас, Ольга Борисовна! Спасибо большое Вам за внимание к моей работе, благодарю Вас!

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Продолжаем дискуссию. Кто желает выступить? Пожалуйста, Александр Владимирович Зурочка.

Зурочка А.В., д.м.н., профессор. Глубокоуважаемый Валерий Александрович, уважаемая диссертантка, уважаемые коллеги. Сначала я скажу о том, что работа соответствует требованиям ВАК по всем параметрам: по публикациям, по методическим вопросам и так далее, но в то же время, так как у нас это все-таки дискуссия, хотел отметить небольшое несоответствие того, что сделано, тому, как терминологически это выглядит. Есть понятия «репарация» и «регенерация», которые звучат примерно одинаково, но за ними все равно стоят определенные вещи, которые должны

быть логически правильно выдержаны, то есть, когда мы говорим о восстановлении какого-то органа, о полном восстановлении, тогда речь идет именно о регенерации. Вариантом полного восстановления может быть исход со склерозом (с формированием соединительной ткани). Для каждого такого процесса есть определенные свои критерии. Не зря я задавал Вам вопрос. Первый этап – это пролиферация, на этом этапе наступает либо репарация, либо регенерация. Происходит формирование фибробластов и формирование соединительной ткани, то есть мы видим, что идет восстановление. Если происходит полное восстановление ткани печени, то принято говорить о регенерации. Это просто пожелание на будущее, если будете планировать новую работу по острому, хроническому поражению печени, то обязательно смотрите за этими критериями: пролиферация, апоптоз, некроз и формирование фибробластов. Когда мы все три сочетания смотрим, то можем говорить о регенеративных процессах регуляции.

Шафигуллина З.А. Спасибо, уважаемый Александр Владимирович! Мы примем во внимание Ваши замечания.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Пожалуйста, Евгений Юрьевич Гусев.

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Работа носит целостный характер, цели и задачи достигнуты. Работа актуальна. Может быть четыреххлористым углеродом сейчас не часто отравляются, но другими гепатотропными веществами – довольно часто (тем же парацетамолом). Аутопсия, центрлобулярный некроз – все характерные изменения, изучение которых является востребованным. Работа вносит законченный характер, вполне достойная, заслуживает положительной оценки. Единственное, что хочется пожелать Злате Александровне, не огорчать своего научного руководителя и продолжить эту интересную тему, поскольку она весьма перспективна.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. На примере докторской диссертации?

Гусев Е.Ю., д.м.н., профессор. Думаю, да.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Борис Германович Юшков, пожалуйста, Вам слово.

Зам. председателя дис. совета, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Юшков Б.Г. Уважаемые коллеги, чтобы соблюсти традиции, скажу так, что использование печени в качестве модели для изучения регенераторных процессов – это достаточно древняя, большая история с пятидесятих годов прошлого столетия. Очень много разрабатывалась эта проблема в лаборатории биологии профессора Лиознова Д.А., который очень много времени этому делу посвятил. Немалый вклад, я надеюсь, внесли и сотрудники Института иммунологии и физиологии. Жаль, что Вы проигнорировали немножко соседнюю лабораторию, тем более, что диссертационная работа из этой лаборатории вышла, и многие идеи я вижу, которые тогда были сформулированы, но это просто замечание в скобках. Самое главное – вот в чем: хороши эти защиты тем, что при их обсуждении можно отметить некоторые важные аспекты диссертационной работы, которые уже сделаны, и открыть перспективы. Хочу обратить Ваше внимание на эти перспективы, о которых Вам, возможно, не хватило смелости сказать или просто как-то немножечко упустили. Сказать это хочу с позиций того, чем в последнее время занимаюсь – это гетерогенность популяций. Давайте начнем с того, что Вы определяете различные цитокины и говорите про провоспалительные и противовоспалительные цитокины. Это хорошо, но дальше возникает вопрос: а что же происходит в лимфоцитах? Почему они вырабатывают на этом этапе одни цитокины, а потом другие? Этот вопрос у меня возник как-то в г. Томске на регенеративной медицине. Мне подсказали товарищи очень хорошую идею: а не связано ли это с разными популяциями лимфоцитов? И тогда надо говорить о провоспалительных лимфоцитах и противовоспалительных лимфоцитах. В этом направлении работала Бабаева А.Г. Получается, что в процессе повреждения сначала идет первая волна провоспалительных лимфоцитов, затем вторая – противовоспалительная. Такой пример в иммунологии

известен – это смена типов иммуноглобулинов при иммунизации. Эта вещь, на которую, наверное, стоило бы обратить внимание, попробовать типировать лимфоциты и рассматривать с этих позиций.

Второй вопрос, очень интересный, который всегда обсуждается: про клеточную и внутриклеточную регенерацию. Вам в отзыве ведущая организация отметила по поводу двуядерных клеток: как можно говорить о внутриклеточной регенерации, когда не учитывается полиплоидизация? С другой стороны, не существует клеточной регенерации без внутриклеточной. Это работа ставит вопрос: а не стоит ли поменять наши представления о регенерации, использовать термин не регенерация, как таковая, а заменить все эти типы регенераций термином, который давно используется в кардиологии – ремоделирование (внутриклеточное ремоделирование, клеточное ремоделирование органов в целом). Данная работа дает основание подумать и об этом.

Еще одна проблема, которую эта работа затрагивает и на которую следует, на мой взгляд, обратить внимание – это апоптоз. Апоптоз – это хорошо или плохо? На самом деле, диссертант ответила на этот вопрос в таком варианте, что апоптоз – это плохо, это повреждение клетки. Но вопрос немного в другом: гематология нам подсказывает такой вопрос. Идет отбор, могут быть качественно хорошие клетки, в организме происходит выбраковка этих самых клеток. В системе крови это называется «неэффективные поэзы». Может быть, стоит уже говорить о «неэффективном гепатоцитопоэзе» как об общем универсальном механизме, о котором тоже бы стоило подумать. Хочется подчеркнуть, что данная работа представляет собой не просто отчет диссертанта о проделанной работе, но и о тех результатах, которые она сделала, в ней заложены, так сказать, достаточно широкие перспективы, о которых, наверное, надо нам всем подумать и попробовать может объединиться. Как раз на этом пути, на этой почве можно создать хороший симбиоз между физиологами и иммунологами. Вопрос о том, надо или не надо поддерживать эту работу, по-моему, уже само собой

разумеется, что надо. Эти перспективы нужно обдумать, оценить и действовать дальше.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Кто-то еще желает выступить? Пожалуйста, Юрий Леонидович.

Проценко Ю.Л., д.б.н. Меня во всей серии работ, в том числе в исследованиях Бориса Германовича, волнует вопрос: при восстановлении структуры органа восстановилась ли его функция? Может быть, этой регенерации недостаточно или, наоборот, она эффективна? Может на самом деле это только первая часть исследований? Поэтому возникает вопрос: можем ли мы восстановить хоть какую-то функцию печени? Как я помню с тех давних времен, по-моему, 6 функций у печени (защитная, секреторная и др.). Ни одной функции не рассмотрено и то, что мы восстановили структуру и что дальше? Какая функция рассмотрена Вами и насколько восстановилась?

Шафигуллина З.А. Позвольте ответить. Уважаемый Юрий Леонидович, нами была произведена оценка биохимических показателей. К седьмым суткам токсического воздействия на фоне применения аминофталгидразида натрия эти показатели восстанавливаются. Прежде всего восстанавливается синтетическая функция печени, что выражается в нормализации концентрации альбуминов в плазме крови, кроме того, происходит нормализация аланинаминотрансфераз и аспартатаминотрансфераз, также происходит нормализация секреторной активности печени – это выработка общего билирубина. Возможно, был не так наглядно представлен материал в большой таблице.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Можете ответить всем неофициальным рецензентам. У Вас их четыре.

Шафигуллина З.А. Хочется поблагодарить Бориса Германович Юшкова за предложенные идеи, мы учтем их, они безусловно интересные и открывают дальнейшие перспективы исследований.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Не будет больше вопросов? Мы не обратились к представителям онлайн. У кого-то есть какие-то дополнения, замечания? Нет. Спасибо большое! Сразу предоставим заключительное слово соискателю.

Шафигуллина З.А. Выражает глубокую благодарность председателю диссертационного совета, ученому секретарю Ирине Александровне, Елене Николаевне, членам диссертационного совета, научному руководителю Ирине Георгиевне, Сенцову Валентину Геннадьевичу, оказавшему помощь в дизайне модели токсического повреждения, уважаемым оппонентам: Жанне Бетовне, Ольге Борисовне, рецензентам: Вячеславу Владимировичу Котомцеву, Людмиле Ахметовне Ковальчук, сотрудникам лаборатории морфологии и биохимии за поддержку.

Говорит о том, что эту защиту она посвящает светлой памяти своего учителя, патологоанатома и гистолога – Медведевой Светлане Юрьевне, безвременно ушедшей из жизни в 2019 году.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Предлагает перейти к голосованию: кто «за» то, чтобы присвоить степень кандидата биологических наук, прошу голосовать, кто «против»? Ставлю вопрос на голосование. Напоминаю, что голосование открытое, мы счетной комиссии выбирать не будем, будем голосовать открыто в соответствии с требованиями, указанными в федеральных документах: Постановление Правительства Российской Федерации «Об особенностях проведения заседаний советов по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в период проведения мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации» № 751 от 26.05.2020 г.; Приказ

Минобрнауки РФ «Об особенностях порядка организации работы советов по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» № 734 от 22.06.2020; информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки РФ «О проведении заседаний диссертационных советов в дистанционном режиме», № МН-3/3452 от 17.07.2020.

Ирина Александровна, пожалуйста, посчитайте поименно.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. Предложила всем участникам заседания поднять руку так, чтобы было видно их у всех (*считает голосующих очно и в удаленном интерактивном режиме*).

Перечисляет поименно всех членов дис. совета, присутствующих в голосовании очно и дистанционно:

№	ФИО члена дис. совета	Голосование	
		Очно	Онлайн
1.	<i>Черешнев В.А.</i> , академик, д.м.н., профессор	За	
2.	<i>Юшков Б.Г.</i> , чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ	За	
3.	<i>Тузанкина И.А.</i> , д.м.н., профессор, ЗДН РФ	За	
4.	<i>Берещицкий С.Ю.</i> , д.б.н.	За	
5.	<i>Гусев Е.Ю.</i> , д.м.н., профессор	За	
6.	<i>Данилова И.Г.</i> , д.б.н., доцент	За	
7.	<i>Забокрицкий Н.А.</i> , д.м.н., доцент	За	
8.	<i>Зурочка А.В.</i> , д.м.н., профессор	За	
9.	<i>Ковальчук Л.А.</i> , д.б.н., доцент	За	
10.	<i>Котомцев В.В.</i> , д.б.н., профессор	За	
11.	<i>Проценко Ю.Л.</i> , д.б.н.	За	
12.	<i>Сарапульцев П.А.</i> , д.м.н., профессор, ЗДН РФ		За
13.	<i>Филимонкова Н.Н.</i> , д.м.н., профессор		За
14.	<i>Черешнева М.В.</i> , д.м.н., профессор, ЗДН РФ		За

15.	<i>Чистякова Г.Н.</i> , д.м.н., профессор	За	
	<i>Итого</i>	12	3

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Онлайн все подсчитали, да? Значит, таким образом, сколько получается? Кто «против»? «Против» – нет. Пожалуйста, Ирина Александровна, объявите результат.

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. Уважаемые коллеги, таким образом, на сегодняшнем заседании присутствуют 15 человек из 21 члена дис. совета, в том числе по специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология – 8 докторов наук (3 доктора медицинских наук и 5 докторов биологических наук), из них в очном режиме – 12, в дистанционном – 3.

Итоги голосования: проголосовали единогласно

«за» присуждение учёной степени кандидата биологических наук Шафигуллиной Злате Александровне – 15, «против» – 0.

Таким образом, на заседании 16 июня 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Шафигуллиной Злате Александровне ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Мы поздравляем Злату Александровну с успешной, блестящей защитой. Ирину Георгиевну тоже поздравляем, у нее сегодня двойной успех. Поздравляем лабораторию, коллектив Института. Нужно утвердить заключение дис. совета. Есть ли замечания по проекту заключения? Все хорошо? Давайте, в целом, проголосуем «за» то, чтобы принять проект заключения. Кто против?

Ученый секретарь дис. совета, д.м.н., профессор, ЗДН РФ Тузанкина И.А. Считает голосующих очно и в удаленном интерактивном режиме. Единогласное голосование.

Председатель дис. совета, академик РАН, д.м.н., профессор Черешнев В.А. Тоже принимается единогласно.

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий **текст заключения:**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция о характере регенераторных процессов в печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции;

предложено оригинальное суждение о морфометрической оценке стромально-паренхиматозных изменений и представлена динамика количественного изменения основных непаренхиматозных клеток, а также продукции значимых цитокинов в периферической крови и ткани печени;

доказана перспективность использования новых идей в практике применения метода коррекции токсического гепатита, с помощью аминофталгидразида натрия, способствующего снижению лейкоцитарной инфильтрации, нивелирующего воспалительные процессы в печени за счет влияния на секреторную активность иммунокомпетентных клеток, уменьшающего концентрацию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-18 в плазме крови и IL-6, IFN- γ в гомогенатах, что снижает апоптоз, фиброз, тяжесть холестаза и приводит к нормализации синтеза белка;

введена измененная трактовка старых понятий, касающихся аспектов регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции аминофталгидразидом натрия.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о негативном воздействии тетрахлорметана, вызывающем нарушение регенераторных процессов в печени, проявляющемся в усилении процессов альтерации и сопровождающемся возрастанием показателей клеточной и внутриклеточной регенерации, а также повышением

метаболической активности сохранившихся гепатоцитов.

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс гистологических, иммуногистохимических, биохимических, гематологических методов исследования, а также метод иммуноферментного анализа;

изложены:

- факты, доказывающие, что при диффузном токсическом повреждении печени тетрахлорметаном усиливаются альтеративные изменения, включая апоптотическую гибель гепатоцитов, усиление инфильтрации ткани печени лейкоцитарными и макрофагальными элементами, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов и содержания белков теплового шока в ткани печени в ранние сроки после воздействия токсиканта;

- аргументы об изменении количественных, качественных и функциональных характеристик ткани печени в условиях токсического повреждения и при его коррекции;

- стадии поэтапных изменений морфофункциональных характеристик печени экспериментальных животных при интоксикации тетрахлорметаном и на фоне коррекции данных нарушений с помощью аминофталгидрида натрия;

раскрыты существенные проявления теории об изменении количественного соотношения непаренхиматозных клеток печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и при его коррекции;

изучены:

- связи между основными стромально-паренхиматозными компонентами печени, вовлеченными в восстановительный процесс в условиях тетрахлорметановой интоксикации;

- причинно-следственные связи между параметрами, характеризующими морфофункциональное состояние ткани печени в условиях диффузного токсического повреждения, а также при его коррекции;

проведена модернизация количественных методов оценки стромально-паренхиматозного компонента печени и функционального состояния отдельных клеток, обеспечившая получение новых результатов по теме диссертации.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены:

- образовательные технологии в учебный процесс кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»;

- технологии анализа морфофункциональных показателей ткани печени в научные исследования лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН Института иммунологии и физиологии УрО РАН;

определены пределы и перспективы практического использования теории на практике, а именно, выявленная эффективность аминоталгида натрия на ранних стадиях интоксикации организма гепатотропным ядом может быть полезна при разработке новых методов лечения и профилактики диффузного токсического повреждения печени;

создана модель эффективного применения знаний об аспектах регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции аминоталгида натрия для разработки новых патогенетических методов терапии;

представлены практические рекомендации о необходимости учета эффективности аминоталгида натрия при разработке новых способов коррекции и профилактики токсического повреждения печени гепатотропными ядами.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, на достаточном количестве экспериментальных животных, позволившем выявить определенные закономерности восстановительных процессов в печени в

условиях интоксикации тетрахлорметаном, была показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на известных проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными о влиянии тетрахлорметана на организм экспериментальных животных;

идея исследования базируется на проведенном анализе экспериментальных данных, с применением современных лабораторных методов диагностики и адекватной статистической обработки данных, включая непараметрические методы анализа, и обобщении передового опыта по тематике диссертации;

использовано сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, связанной с анализом регенераторных процессов в печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в ряде независимых источников по данной тематике;

использованы современные методики получения и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и измерения морфофункциональных параметров печени и периферической крови экспериментальных животных;

Личный вклад соискателя состоит:

в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: в планировании модели эксперимента, получении исходных данных при проведении научных исследований, статистической обработке и интерпретации полученных данных, в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы, соответствие критерию внутреннего единства подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой

методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов с поставленной целью и задачами.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны на тему «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основе комплексной оценки стромально-паренхиматозного компонента печени в условиях диффузного токсического повреждения печени тетрахлорметаном содержится решение актуальной научной задачи для отрасли знаний – биологические науки, по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно: выявлены основные аспекты регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и при его коррекции.

По актуальности, объёму наблюдений, используемым методическим подходам, научной новизне, практической ценности полученных данных и выводов диссертационная работа полностью соответствует 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, ред. от 01.10.2021), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Шафигуллина Злата Александровна достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Председатель Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
академик, д.м.н., проф.

В. Черешнев

В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02
на базе ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф., ЗДН РФ



И.А. Тузанкина

16 июня 2021 года