

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института иммунологии и физиологии
УрО РАН, доктор физико-математических
наук, профессор


О.Э. Соловьёва
« 14 » марта 2021 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институте естественных наук и математики, на кафедре медицинской биохимии и биофизики, а также в лаборатории морфологии и биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (далее – *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*).

В период подготовки диссертации с 2017 года по настоящее время соискатель Шафигуллина Злата Александровна работает в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН младшим научным сотрудником лаборатории морфологии и биохимии, а также с 2019 года по настоящее время в должности младшего научного сотрудника отдела биологических исследований, НИИ ФПМ, Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина.

В 2017 году окончила Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина с присуждением степени магистра по направлению «Биология», профиль подготовки «Физиология человека и животных».

С 1 сентября 2017 года по настоящее время она обучается в очной аспирантуре в Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина по направлению 06.06.01 – Биологические науки (Физиология) (приказ о зачислении № 756/05 от 18.08.2017 г.).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов (история и философия науки, иностранный язык, физиология) выдана в 2021 г. Уральским федеральным университетом имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Выдана справка о

сдаче кандидатского экзамена по специальности «патологическая физиология» в марте 2021 года Институтом иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научный руководитель:

Данилова Ирина Георгиевна, доктор биологических наук, доцент, работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук в должности заведующего лабораторией морфологии и биохимии.

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Оценка выполненной работы. Диссертационное исследование Шафигуллиной З.А. по актуальности проблемы, новизне результатов, их научно-практическому значению для специальности патологическая физиология, заключающемуся в расширении общепринятого представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда, а также о возможном методе коррекции токсических повреждений печени, представляет собой законченный научный труд серьезной значимости для фундаментальной науки и клинической медицины.

Личное участие автора в получении научных результатов. Личный вклад соискателя состоит в получении ею исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Проверка первичной документации проведена комиссией в составе с.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ИИФ УрО РАН, д.б.н., профессора Котомцева В.В., д.м.н., доцента Забокрицкого Н.А., д.б.н. Проценко Ю.Л. (в соответствии с приказом ИИФ УрО РАН от 18 февраля 2021 г. № 2а). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки достоверности первичной документации от 18 февраля 2021 г. № 2а.

Актуальность проблемы. К числу частых патологий печени относятся острые токсические поражения, осложняющиеся развитием печеночной недостаточности при отравлении гепатотоксичными ядами, приеме больших доз анальгезирующих, противовоспалительных, антибактериальных и других лекарственных препаратов. Токсическое повреждение, включая злоупотребление алкоголем, вирусные инфекции и нарушения обмена веществ в печени являются основной причиной развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и других патологий, связанных с высокой смертностью. Широкое применение гепатотропного яда тетрахлорметана в промышленности, его длительный период

химического полураспада в водной среде и атмосфере представляет экологическую и биологическую угрозу. Все это определяет необходимость поиска новых резервов, а также методов коррекции, направленных на поддержание структурной целостности и функциональной стабильности печени.

Научная новизна. Впервые на ранних сроках токсического повреждения печени тетрахлорметаном проведена оценка показателей клеточной и внутриклеточной 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 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, 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.

Применение АФГ оказывает протективное действие на гепатоциты при воздействии CCl₄, что особенно выражено на поздних сроках эксперимента и проявляется в уменьшении числа TUNEL-позитивных гепатоцитов, а также в увеличении количества клеток с гранулами белков теплового шока HSP60, обладающих цитопротекторной функцией.

Результаты получены впервые и сопоставимы с российским и мировым уровнем исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные 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.

Ценность научных работ соискателя. Научные работы Златы Александровны опубликованы в центральных и региональных изданиях. Публикации используются в учебном процессе, в научной деятельности ученых, занимающихся проблемами регенерации печени при ее токсическом повреждении, а также разработкой методов коррекции токсического гепатита.

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе курса «Патохимия, диагностика» на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, а также в научных разработках лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Специальность, которой соответствует диссертация. По объему и новизне полученных автором данных, разработанных теоретических положений диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны на тему «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» полностью соответствует заявленной специальности: 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки (области исследования 1, 2, 10).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 в изданиях, рецензируемых ВАК, 3 – в МБД Scopus, Web of Science. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы, расширяют общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатопротного яда, а также содержат информацию о возможном методе коррекции токсических повреждений печени.

Наиболее значимые публикации:

1. *Шафигулина, З.А.* Регенераторный ответ гепатоцитов при диффузном токсическом повреждении / З.А. Шафигулина, И.Ф. Гетте, И.Г. Данилова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, №4. – С. 313–322. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-313-322.

2. Accelerated liver recovery after acute CCl₄ poisoning in rats treated with sodium phthalhydrazide / I. G. Danilova, Z.A. Shafigullina, I. F. Gette, V. G. Sencov, S. Yu. Medvedeva, M. T. Abidov // International Immunopharmacology. – 2020. – Vol. 80. – 106124. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106124.

3. *Shafigullina, Z.A.* Immunological Regulation of Hepatocyte Apoptosis during Toxic Damage / Z. A. Shafigullina, I. G. Danilova // Proceedings – 2020 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology, USBEREIT 2020. – 2020. – 9117693. P. 121–124. doi: 10.1109/USBEREIT48449.2020.9117693.

4. Иммуномодулирующее влияние аминофталгида на клетки печени при диффузном токсическом повреждении / З.А. Шафигулина, И.Г. Данилова,

И.Ф. Гетте, В.Г. Сенцов, М.Т. Абидов // Токсикологический вестник. – 2019. – № 5 (158). – С. 39–44.

5. Синусоидальные клетки и цитокиновый ответ при тетрахлорметан-индуцированной гепатотоксичности и способ ее коррекции / З.А. Шафигуллина, И.Г. Данилова, С.Ю. Медведева, В.А. Черешнев, М.Т. Абидов // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 929–936.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Шафигуллина Злата Александровна – сформировавшийся научный работник. Диссертационная работа Шафигуллиной З.А. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 14.03.03 – патологическая физиология, так как расширяет общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда, а также о возможном методе коррекции токсических повреждений печени. По актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению диссертационная работа 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.

Диссертация «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» Шафигуллиной Златы Александровны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Присутствовало на заседании 18 членов комиссии. Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет чел., протокол № 1 от 10 марта 2021 года.

Председатель проблемной комиссии
по патофизиологии, иммунологии и аллергологии
ИИФ УрО РАН
академик, д.м.н., профессор

 В.А. Черешнев

Подпись В.А. Черешнева заверяю
Главный специалист ОК ИИФ УрО РАН



Ю.А. Нахматулина