

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 УрО РАН по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 16 июня 2021 года, № 11

О присуждении **Шафигуллиной Злате Александровне**, гражданке России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, принята к защите 05 апреля 2021 года, протокол № 8, Советом 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 Российской академии наук (*далее – Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*) (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель Шафигуллина Злата Александровна, 1994 года рождения, в 2015 году с отличием окончила биологический факультет Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России (*далее – Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина*) с присвоением степени бакалавра по направлению «Биология» и вошла в число 200 лучших выпускников университета. В 2017 году она с отличием окончила биологический факультет Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина с присвоением степени магистра по направлению «Биология», профиль подготовки «Физиология человека и животных».

В этом же году, 01 сентября 2017, она 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, освоила программу подготовки научно-педагогических кадров. Окончание аспирантуры – 30 июня 2021 года.

Шафигуллина З.А. успешно сдала кандидатские экзамены по специальностям «английский язык» и «история и философия науки (биологические науки)» в Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина. Экзамен по специальности «патологическая физиология» (биологические науки) сдан на «отлично» 30 марта 2021 г. в Институте иммунологии и физиологии УрО РАН.

Соискатель Шафигуллина З.А. с 05.02.2015 года по настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН, а также младшим научным сотрудником отдела биологических исследований Научно-исследовательского института физики и прикладной математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина и в лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент **Данилова Ирина Георгиевна**, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией морфологии и биохимии, заместитель директора по научной работе Института иммунологии и физиологии УрО РАН, заведующая кафедрой медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург).

Официальные оппоненты:

- **Понежева Жанна Бетовна**, доктор медицинских наук, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 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-

Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)» (г. Челябинск) –

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента **Понежевой Ж.Б.** были заданы следующие вопросы:

1. По какой причине в ткани печени экспериментальных животных был выполнен анализ содержания белков теплового шока массой 60 и 70 кДа, а не других белков, например, HSP90?

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

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

На данные вопросы Шафигуллиной З.А. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента **Цейликман О.Б.** было сделано замечание: в работе присутствуют некоторые некорректные суждения при интерпретации полученных результатов. Например, в автореферате указано, что «Повышенная продукция HSP70 вероятно защищает клетку от воздействия токсиканта и продуктов метаболизма, а также препятствует переходу начальных реакций апоптоза в необратимую стадию». На наш взгляд, апоптоз, как программируемая гибель клетки, не имеет обратимых моментов. Скорее всего, автор подразумевал изначальный блок вступления гепатоцитов в апоптоз.

Также были заданы вопросы:

1. В связи с чем в ткани печени определялось больше разновидностей цитокинов, чем в плазме крови?

2. Уточните, пожалуйста, почему Вы рассматриваете клетки Купфера в качестве потенциальных мишеней для коррекции при диффузном токсическом гепатите?

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

4. Учитывалось ли при интерпретации полученных результатов антиоксидантное действие препарата?

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

На замечание и вопросы официального оппонента **Цейликман О.Б.** соискателем Шафигуллиной З.А. были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург) – в своем положительном отзыве, подписанном **Гребневым Дмитрием Юрьевичем**, доктором медицинских наук, доцентом, заведующим кафедрой патологической физиологии – указала, что результаты диссертационного исследования расширяют общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда.

В отзыве ведущей организации были заданы 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 сутки после токсического повреждения печени?

3. Почему в работе для оценки регенерации печени не изучалась плоидность гепатоцитов?

На вопросы ведущей организации соискателем Шафигуллиной З.А. были даны исчерпывающие ответы.

В заключении ведущей организации отмечено: диссертация Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленная на соискание учёной 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 «Положение о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с дальнейшими изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, все по теме диссертации. В изданиях, включенных в международную реферативную базу данных Web of Science – 1 статья (Q1), в Scopus – 2, в рецензируемых журналах ВАК опубликовано 6 статей, в материалах конференций и съездов – 3. Авторский вклад – 80,83 %, общий объем публикаций – 2,72 печатных листа.

Все публикации посвящены исследованию регенераторных процессов в печени при диффузном токсическом повреждении печени и его коррекции аминофталгидразидом натрия.

Наиболее значимые публикации:

1. *Шафигуллина, З.А.* Регенераторный ответ гепатоцитов при диффузном токсическом повреждении / З.А. Шафигуллина, 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 аминофталгидразида на клетки печени при диффузном токсическом повреждении / З.А. Шафигуллина, 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.

На диссертацию и автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва, не имеющих вопросов и замечаний: 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); д.м.н., доцента **Праскурничего Евгения Аркадьевича**, заведующего 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); д.м.н., профессора **Сенцова Валентина Геннадьевича**, профессора кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург); д.м.н., профессора **Шилова Виктора Васильевича**, заведующего 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).

Все рецензенты 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.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748).

Официальные оппоненты – д.м.н. **Понежева Ж.Б.** и д.м.н., доцент **Цейликман О.Б.** являются компетентными учеными в биологической отрасли науки, имеют публикации, посвященные проблеме восстановления ткани печени после токсического воздействия и соответствующие специальности диссертационного исследования.

Публикации **Понежевой Ж.Б.:**

1. Опыт применения нарлапавира в лечении хронического гепатита С / *Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова, И.В. Санникова, М.В. Титоренко, И.В. Маннанова, Е.В. Патлусов, Л.Ф. Камбиева, М.Р. Иванова* // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 76–83.

2. Современное представление об иммунопатогенезе хронического гепатита В / *Х.Г. Омарова, В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева, О.Н. Хохлова* // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 73–79.

3. Efficacy of antiviral therapy for active hcv-6a/b infection in children aged 4 years and older / *E.V. Melekhina, A.D. Muzyka, Zh.B. Ponezheva* // *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii.* – 2020. – Vol.15 (2). – P. 32–40. doi: 10.20953/1817-7646-2020-2-32-40.

4. *Понежева, Ж.Б.* Лечение больных хроническим гепатитом С первым отечественным препаратом прямого противовирусного действия / *Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова* // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 77–83.

5. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С / *Е.П. Патлусов, Ж.Б. Понежева, И.В. Маннанова* // *Русский медицинский журнал.* – 2019. – Т. 27, № 10. – С. 7–11.

6. Современные аспекты хронического гепатита В / *Н.Т. Шапиева, Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова, Х.Г. Омарова* // *Лечащий врач.* – 2019. – № 5. – С. 82.

7. Маннанова, И.В. Клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С в зависимости от степени фиброза печени / *И.В. Маннанова, О.Н. Хохлова, Ж.Б. Понежева* // *Практическая медицина.* – 2018. – № 9. – С. 180–182.

8. Маннанова, И.В. Современные принципы терапии хронических гепатитов В и С / *И.В. Маннанова, Ж.Б. Понежева* // *Эффективная фармакотерапия.* – 2018. – № 15. – С. 18–21.

9. Макашова, В.В. Эффективность безинтерфероновых схем терапии у больных хроническим гепатитом С / В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 31–34.

10. Lymphocyte subpopulations, levels of interferon, and expression of their receptors in patients with chronic hepatitis B and C: Correlation with the species of viruses and the degree of liver fibrosis / O.V. Kalyuzhin, Zh.B. Ponezheva, I.V. Semenova, O.N. Khokhlova, L.V. Serebrovskaya, T.S. Guseva, O.V. Parshina, V.V. Maleev // *Terapevticheskii arkhiv*. – 2017. – Vol. 89 (11). – P. 14–20. doi: 10.17116/terarkh2017891114-20.

11. Семенова, И.В. Особенности иммунопатогенеза у больных хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза / И.В. Семенова, Ж.Б. Понежева // *Инфекционные болезни*. – 2016. – Т. 14, № S1. – С. 257.

Публикации Цейликман О.Б.:

1. Intermittent hypoxic conditioning alleviates post-traumatic stress disorder-induced damage and dysfunction of rat visceral organs and brain / E.B. Manukhina, V.E. Tseilikman, M.N. Karpenko, N.S. Pestereva, O.B. Tseilikman, M.V. Komelkova, M.V. Kondashevskaya, A.V. Goryacheva, M.S. Lapshin, P.O. Platkovskii, A.P. Sarapultsev, A.V. Alliluev, H.F. Downey // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 345.

2. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation / A. Sarapultsev, P. Sarapultsev, E. Dremencov, M. Komelkova, O. Tseilikman, V. Tseilikman // *Stress*. – 2020. – 23 (6). – P. 651–661. doi: 10.1080/10253890.2020.1766020.

3. Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-related psychopathological processes / V. Tseilikman, E. Dremencov, O. Tseilikman, M. Pavlovicova, L. Lacinova, D. Jezova // *Stress*. – 2020. – 23 (1). – P.1–12.

4. Соотношение между содержанием моноаминов-нейротрансмиттеров в головном мозге и показателями микросомального окисления в печени крыс через 10 дней после завершения психоэмоционального стресса / М.С. Лапшин, А.В. Аллилуев, С.А. Федоров, Д.А. Попова, П.Н. Попков, П.О. Платковский, М.В. Комелькова, О.Б. Цейликман // *Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. – 2019. – Т. 1, № 4 (27). – С. 33–36.

5. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами / М.В. Кондашевская, В.Э. Цейликман,

Е.Б. Манухина, Г.Ф. Дауни, П.Н. Попков, А.В. Алилуев, М.В. Васильева, А.С. Курганов, Н.В. Мальцева, *О.Б. Цейликман*, М.В. Комелькова, М.С. Лапшин, Е.А. Самойлов // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2017. – Т. 103, № 7. – С. 808–818.

6. Сопоставление между уровнем кортикостерона, активностью 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы и уровнем микросомального окисления печени при экспериментальном синдроме посттравматического стрессорного расстройства / М.С. Лапшин, М.В. Комелькова, *О.Б. Цейликман* // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5. – С. 133.

7. Характеристики активностей моноаминоксидаз и содержания продуктов свободнорадикального окисления в головном мозге крыс после завершения психоэмоционального стресса / А.В. Алилуев, *О.Б. Цейликман*, М.С. Лапшин, М.В. Комелькова, Р.В. Деев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5. – С. 155.

8. Duration of hexobarbital-induced sleep and monoamine oxidase activities in rat brain: focus on the behavioral activity and on the free-radical oxidation / V.E. Tseilikman, D.A. Kozochkin, M.E. Misharina, A.A. Nikitina, M.V. Komelkova, O.V. Kusina, M.N. Sahabutdinov, E.B. Manukhina, H.F. Downey, *О.Б. Tseilikman*, M.E. Misharina, A.A. Nikitina, M.V. Komelkova, M.S. Lapshin, M.V. Kondashevskaya, S.S. Lazuko, O.V. Kusina, M.V. Sahabutdinov // *General Physiology and Biophysics*. – 2016. – Т. 35, № 2. – С. 175–183.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России – широко известна своими достижениями в исследовании проблем репаративной регенерации печени, а также коррекции морфофункционального состояния печени при остром гепатите и токсическом повреждении, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации:

1. Изучение влияния сочетанной аллогенной трансплантации плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию печени после ее резекции / В.В. Базарный, И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, И.В. Гаврилов, В.Ч. Вахрушева // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 80–88. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-80-88.

2. Маклакова, И.Ю. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток на регенерацию печени после ее резекции у старых лабораторных животных / И.Ю. Маклакова, В.В. Базарный, Д.Ю. Гребнев // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 139–148. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-139-148.

3. Маклакова, И.Ю. Коррекция морфофункционального состояния печени при остром гепатите с помощью стволовых клеток / И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64(2), С.46–53.

4. Маклакова, И.Ю. Влияние ММСК и ГСК на репаративную регенерацию печени в условиях ее токсического повреждения / И.Ю. Маклакова, В.В. Базарный, Д.Ю. Гребнев // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, №3. – С. 243–248. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-243-248.

5. Морфофункциональные показатели печени после трансплантации ММСК животным с токсическим повреждением печени / И.Ю. Маклакова, В.В. Базарный, Д.Ю. Гребнев, В.Ч. Вахрушева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 340–346.

6. Оценка морфофункциональных изменений печени после ее резекции на фоне введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в условиях старения организма / В.Ч. Вахрушева, И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, В.В. Базарный, И.В. Гаврилов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 89–97. doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-89-97.

7. Изучение хоуминга ММСК после резекции печени / И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, В.Ч. Юсупова, Е.А. Примакова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 40–50.

8. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени / В.В. Базарный, И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, В.Ч. Вахрушева, Е.М. Петрунина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 357–365.

9. Оценка тромбоцитарных показателей в автоматизированном анализе крови у пациентов с циррозом печени / А.Ю. Максимова, Н.В. Гаренских, Е.Н. Бессонова, В.В. Базарный // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 351–356.

10. Хоуминг мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при разных путях введения у старых лабораторных животных после резекции

печени / И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, В.Ч. Юсупова, В.Я. Крохалев // Успехи геронтологии. – 2019. – Т. 32, № 3. – С. 370–375.

11. Влияние трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на биохимические показатели крови после резекции печени у зрелых и старых лабораторных животных / И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, В.Ч. Юсупова, И.В. Гаврилов, Е.А. Примакова // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 6. – С. 933–936.

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 аминофталгидразида 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 аминифталгидразида 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 аминифталгидразидом натрия для разработки новых патогенетических методов терапии;

представлены практические рекомендации о необходимости учета эффективности аминифталгидразида 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 самостоятельно выполненную 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 специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки, а именно: охарактеризованы основные аспекты регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения, а также представлен возможный метод его коррекции.

По актуальности, объему 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 автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

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.

При проведении открытого голосования в очном и удаленном интерактивном режимах диссертационный совет Д 004.027.02 на базе Института иммунологии и физиологии УрО РАН в количестве 15 человек, участвовавших в заседании (12 – очно, 3 – онлайн), из них 8 докторов по специальности рассматриваемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки (3 доктора медицинских наук, 5 докторов биологических наук), из 21 человека, входящих в состав диссертационного совета, проголосовали:

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

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



В.А. Черешнев

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



И.А. Тузанкина

18 июня 2021 года