

## ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н. Понежевой Жанны Бетовны на диссертационную работу Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

**Актуальность избранной темы.** Актуальность проблемы обусловлена тем, что в настоящее время токсические поражения печени представляют собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и существенными экономическими затратами на диагностику и лечебный процесс. На сегодняшний день, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению регенерации печени, изменения, определяющие характер восстановительных процессов в органе на ранних сроках токсического повреждения, остаются недостаточно изученными. Поиск и продление резервов функционирования печени при ее патологии является важным направлением патологической физиологии и гепатологии. Известно, что интенсивность процессов деструкции и пролиферации в печени во многом зависит от непаренхиматозных клеток, среди которых наиболее значимыми являются макрофаги. Онтогенетическая и функциональная неоднородность макрофагов печени позволяет рассматривать их в качестве перспективной мишени терапевтического воздействия.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Обзор данных литературы представляет собой глубокий анализ научных публикаций по проблеме. Изучение и анализ отечественной (44 источника) и зарубежной (206 работ) литературы позволили автору диссертации получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, определить цель, задачи и методы исследования.

Результаты диссертационного исследования основаны на достаточном количестве материала для получения достоверных заключений и выводов. Автором использована репрезентативная экспериментальная модель токсического повреждения печени для изучения стромально-паренхиматозных взаимодействий и их роли в регенерации. В исследованиях использованы современные и адекватные поставленным задачам методы. Методически правильный подход и тщательная статистическая обработка фактического материала позволяют считать выводы и

практические рекомендации, представленные в диссертации, научно обоснованными.

**Достоверность и новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научная новизна диссертационного исследования Шафигуллиной З.А. заключается в комплексной морфометрической оценке стромально-паренхиматозных изменений на ранних стадиях токсического повреждения печени  $CCl_4$  и его коррекции путем воздействия на макрофаги аминофталгидразидом натрия. Определено количественное соотношение непаренхиматозных клеток в ткани печени, таких как макрофаги, лейкоциты, тучные и синусоидальные эндотелиальные клетки, а также выполнена оценка локального и системного уровня биологически активных медиаторов.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации.** Представленные автором диссертации результаты расширяют 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 терапии диффузных токсических повреждений печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов.

Значимость результатов исследования Шафигуллиной З.А. подтверждается их внедрением в педагогический процесс на кафедре медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» для подготовки специалистов медико-биологического профиля и в научно-исследовательскую работу лаборатории морфологии и биохимии ИИФ УрО РАН (акты внедрения имеются).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 – в изданиях, индексируемых в международной базе данных Web of Science и Scopus, 6 – в изданиях, рецензируемых ВАК. Достаточное количество публикаций подтверждает обоснованность основных выводов и положений, выносимых на защиту.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертация оформлена в соответствии с принятыми требованиями, изложена на 151 странице. Структура диссертации четкая и логичная. Работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав с результатами собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность проблемы, формулируется цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость работы. Все перечисленные пункты позволяют оценить полную адекватность задач и их соответствие поставленной цели, стройность общего замысла работы, перспективность избранной научной темы.

В первой главе (обзор литературы) подробно рассматриваются основные аспекты регенераторного процесса в печени в условиях физиологической нормы и при токсическом повреждении. Материалы обзора изложены последовательно и логично, что свидетельствует о научной эрудиции автора в области рассматриваемой темы. Большинство первоисточников опирается на достижения мировой научной значимости.

Вторая глава посвящена методическим вопросам исследования, включая дизайн эксперимента. В ней автор детально описывает методы, используемые в исследовании (биохимические, гематологические, иммуногистохимические и иммуноферментные). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием традиционных, адекватных методов.

Главы 3, 4, 5, 6 содержат результаты собственных исследований автора. Результаты в главах собственных исследований изложены логично и последовательно, что улучшает восприятие материала и придает работе целостность и законченность.

В главе 3 автором представлены данные об особенностях регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и при его коррекции аминокеталгидразидом натрия. Показано, что при диффузном токсическом повреждении печени усиление процессов альтерации сопровождается возрастанием показателей клеточной и внутриклеточной регенерации, а также повышением метаболической активности сохранившихся гепатоцитов.

Глава 4 представляет данные результатов биохимического и гематологического анализа у экспериментальных животных в условиях нормы, при воздействии гепатотропного яда и при коррекции токсического повреждения печени.

Глава 5 посвящена оценке роли клеточного компонента стромы печени и ее регенерации при токсическом повреждении, а также на фоне коррекции. Реакция клеточного компонента стромы при диффузном токсическом повреждении проявляется в увеличении количества CD3<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> и тучных клеток, которые на ранних стадиях способствуют развитию острой воспалительной реакции и последующему фиброгенезу, тогда как синусоидальные эндотелиальные клетки и макрофаги печени являются мишенью токсического воздействия CCl<sub>4</sub>.

В главе 6 изложены особенности цитокиновой регуляция регенераторных процессов печени при токсическом повреждении и его коррекции. При диффузном токсическом повреждении в ткани печени иммунный ответ обусловлен увеличением концентрации IL-1 $\alpha$ , IL-18, TNF- $\alpha$ , IL-10, тогда как в плазме крови отмечается повышенная продукция TNF- $\alpha$ ; токсическое повреждение не оказывает влияния на локальную концентрацию SCF, но приводит к существенному увеличению данного ростового фактора на системном уровне, что может служить одним из стимулов для привлечения стволовых клеток к регенерирующей печени.

Заключение содержит обобщение результатов собственных исследований и позволяет детально охарактеризовать регенераторные процессы в печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции. Автором полно и глубоко обсуждены полученные результаты в соответствии с поставленной целью и задачами.

Выводы диссертационной работы вытекают из результатов, полученных автором и не вызывают сомнений. Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме.

Несомненным достоинством рассматриваемой диссертационной работы является четкое изложение представленного материала.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако в ходе изучения содержания диссертации возникли некоторые вопросы, носящие, в целом, дискуссионный характер, но требующие разъяснения:

1. По какой причине в ткани печени экспериментальных животных был выполнен анализ содержания именно белков теплового шока массой 60 и 70 кДа, а не других белков, например, HSP90?
2. Чем обоснован выбор аминокислотидраза натрия для коррекции диффузного токсического повреждения печени?
3. Возможна ли экстраполяция результатов исследования, полученных на экспериментальных животных, на человека?

**Соответствие автореферата основным положениям диссертации.** Текст автореферата построен по традиционному плану и дает полное представление о содержании работы, соответствует основным идеям диссертации.

**Заключение.** 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 аминофталгидразида натрия.

По актуальности и научно-практической значимости диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент:

д.м.н., заведующая клиническим отделом  
инфекционной патологии ФБУН «Центральный  
научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Роспотребнадзора РФ

Ж.Б. Понежева

17.05.2021г



Подпись Ж.Б. Понежевой  
заверяю  
Ученый секретарь И.А. Тузанкина  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора Российской Федерации

Адрес организации: 111123, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А.

Тел. +7495 672-10-69, e-mail: [crie@pcr.ru](mailto:crie@pcr.ru), сайт: <http://www.crie.ru/index.html>

Отзыв официального оппонента поступил «24» мая 2021 г.  
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02

И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «24» мая 2021 г.  
Соискатель

З.А. Шафигуллина