

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертационная работа Златы Александровны Шафигуллиной посвящена изучению регенераторных процессов в печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции. Патологии печени занимают ведущее место в структуре гастроэнтерологической смертности, так как применение широкого спектра токсичных веществ в промышленном производстве и в бытовых условиях, в результате техногенных катастроф определяют необходимость исследования регенераторных процессов печени при токсическом повреждении и поиск новых подходов для терапии заболеваний печени.

В диссертационной работе З.А. Шафигуллиной впервые показана комплексная морфометрическая оценка стромально-паренхиматозных изменений и представлена динамика количественного изменения основных непаренхиматозных клеток ( $CD3^+$ ,  $CD45^+$  лейкоциты, тучные клетки, синусоидальные эндотелиальные клетки, макрофаги F4/80) после воздействия аминофталгидразидом натрия (АФГ) на ранних стадиях токсического повреждения печени  $CCl_4$ . Соискателем впервые отмечено увеличение индекса альтерации, апоптоза гепатоцитов, накопление гранул белков теплового шока в цитоплазме клеток печени на ранних сроках повреждения гепатотропным ядом. Также впервые исследованы процессы воспаления на местном и системном уровне в ответ на токсическое повреждение  $CCl_4$ .

Практическая ценность полученных результатов исследования З.А. Шафигуллиной состоит в возможности их применения для разработки дополнительных клинико-диагностических методов, а также для разработки подходов коррекции токсического повреждения печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов.

Диссертационная работа З.А. Шафигуллиной основана на большом объеме результатов экспериментальных исследований с использованием адекватных методических подходов и статистической обработки полученных результатов. Данные получены при личном участии соискателя на всех этапах работы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Выводы логичны и закономерно вытекают из содержания работы. По теме диссертации опубликовано достаточное количество научных трудов.

В целом, по методическому уровню, новизне и практической значимости диссертационная работа Златы Александровны Шафигуллиной «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор биологических наук, профессор,  
академик РАН,  
зав. кафедрой физиологии  
и патофизиологии  
ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный университет»

*Генинг* — Т. П. Генинг

Подпись д.б.н., профессора,  
академика РАН Генинг Т.П. заверяю  
начальник отдела кадров



*Проф. Александрова Т.Н.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерство науки и высшего образования. Адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, тел. 8(8422)32-70-71, e-mail: kfpotol@ulsu.ru

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Токсическое поражение печени при отравлениях промышленными токсикантами, суррогатами алкоголя, лекарственными препаратами характеризуется значительной тяжестью, высокой смертностью и занимает ведущее место среди отравлений по количеству летальных исходов. Поэтому, изучение регенерации печени при ее диффузном токсическом повреждении и поиск новых путей коррекции данной патологии является важной научной-практической задачей. В связи с этим, тема диссертационного исследования Шафигуллиной З.А. является актуальной, так как расширяет общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда и при коррекции токсического повреждения на основе применения аминофталгидразида натрия.

**Новизна научных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций.** В проведенном автором исследовании впервые на ранних стадиях токсического повреждения печени тетрахлорметаном ( $\text{CCl}_4$ ) и его коррекции путем воздействия на макрофаги аминофталгидразидом натрия (АФГ) проведена комплексная морфометрическая оценка стромально-паренхиматозных изменений и представлена динамика количественного изменения основных непаренхиматозных клеток ( $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD45}^+$  лейкоциты, тучные клетки, синусоидальные эндотелиальные клетки, макрофаги F4/80). Проведен сравнительный анализ локального и системного цитокинового профиля в ранние сроки после воздействия гепатотропного яда. Показано, что при воздействии на макрофаги аминофталгидразидом натрия при  $\text{CCl}_4$ -интоксикации отмечается увеличение числа макрофагов (F4/80) и синусоидальных эндотелиальных клеток в ткани печени, уменьшает количество очаговых некрозов гепатоцитов, снижает степень фиброза и инфильтрации ткани лейкоцитами  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD45}^+$ . Действие АФГ, обладающего свойством модуляции активности моноцитов-макрофагов и антиокислительной активностью, сопровождается нормализацией биохимических показателей, а

также снижением концентрации некоторых провоспалительных цитокинов

Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на значительном по объему фактическом материале (90 лабораторных животных). Исследование проведено на современном оборудовании. Выбор методов исследования (биохимических, гематологических, иммуногистохимических, иммуноферментных) является обоснованным и адекватными поставленной цели и задачам исследования. Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью программного обеспечения OriginPro 2018, значимость различий между группами оценивалась с непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса. Научные положения и выводы, сформулированные в автореферате полностью обоснованы.

По материалам диссертации опубликовано 12 статей, из них 6 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 статьи – в журналах, входящих в международные электронные базы данных Scopus и Web of Science.

**Практическая и теоретическая значимость исследования.** Полученные автором результаты дополняют и расширяют существующие представления об особенностях регенераторного процесса в печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда тетрахлорметана. Практическая значимость работы обусловлена новыми данными об изменении количественного соотношения непаренхиматозных клеток печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения. Материалы работы могут быть применены в качестве дополнительных клинико-диагностических методов, а также для разработки подходов коррекции токсического повреждения печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов.

Замечаний к автореферату диссертации нет.

**Заключение.** Судя по автореферату, диссертационная работа Шафигуллиной З.А. «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для патологической физиологии – изучены

особенности регенераторного ответа стромально-паренхиматозного компонента печени в условия воздействия гепатотропного промышленного токсиканта, а также представлен возможный метод коррекции токсического повреждения печени. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Шафигуллиной З.А. 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Доктор медицинских наук, доцент,  
Заведующий кафедрой терапии  
ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна»  
ФМБА России

— Е. А. Праскурничий

Подпись д.м.н., доцента,  
Е.А. Праскурничего заверяю:  
Начальник отдела кадров

11 мая 2021 г.

М.П.



Е.Г. Ярошенко

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Адрес организации: 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, к. 8.

Тел. 7(499)-190-96-92, факс: +7(499)190-96-94, e-mail: mbufmbc@mail.ru,

сайт: <https://mbufmbc.ru/>

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шафигуллиной Златы Александровны  
«Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и  
его коррекция» по специальности  
14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертационная работа Шафигуллиной З.А. посвящена актуальной проблеме не только патофизиологии, но и клинической токсикологии – изучению регенераторных процессов в печени при токсическом повреждении как промышленными токсикантами, лекарственными препаратами, так и ядами растительного происхождения. Именно возрастающее число острых отравлений гепатотоксическими ядами и определяет научную и практическую значимость работы диссертанта.

Цель исследования сформулирована четко и согласуется с названием диссертации. Дизайн и методология исследования соответствует современному уровню, отличается комплексностью. Для достижения поставленной цели использованы различные экспериментальные модели на животных (90 крыс-самцов линии Wistar) с использованием биохимических, гистологических, иммуногистохимических методов, что позволило проанализировать органные и системные механизмы формирования поражения и регенерации.

Несомненным достоинством и, одновременно, свидетельством глубины анализа полученные данные, являются теоретические обобщения, сформулированные по ходу изложения экспериментального материала. Соискателем отмечено увеличение индекса альтерации, апоптоза гепатоцитов, накопление гранул белков теплового шока в цитоплазме клеток печени на ранних сроках повреждения. Детально изучены процессы воспаления на местном и системном уровне в ответ на токсическое повреждение тетрахлорметаном. Автор впервые предложил использовать для устранения выявленных нарушений аминокфталгидразид натрия и детально изучил закономерности регенераторных процессов в печени. Результаты экспериментов обработаны с помощью современных методов статистического анализа и представлены в таблицах и рисунках.

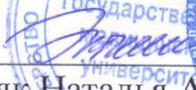
Диссертационная работа написана хорошим языком, построена логично и последовательно. Выводы корректны, соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты исследования. Уровень апробации работы и характер публикаций отвечает уровню представленной кандидатской работы.

На основании вышеизложенного считаю, что работа Шафигуллиной З.А. является завершенным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача – выявлены основные аспекты регенерации печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения и его коррекции АФГ. По актуальности, научной новизне, достоверности полученных результатов, теоретической и практической значимости диссертационная работа Шафигуллиной Златы Александровны в полной мере соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Д.м.н., профессор кафедры  
анестезиологии, реаниматологии  
и токсикологии ФГБОУ ВО  
«Уральский государственный  
медицинский университет» МЗ  
Российской Федерации  
Подпись д.м.н., профессора, В.Г.  
Сенцова заверяю:  
Начальник Управления кадровой  
политики и правового обеспечения

  
Сенцов Валентин Геннадьевич

  
Поляк Наталья Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Российская Федерация, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. Тел. 8(343) 214-86-52, факс 8(343) 214-85-95; e-mail: usma@usma.ru; сайт: <https://usma.ru/>

03 июня 2021

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шафигуллиной Златы Александровны «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Диссертационная работа, выполненная Шафигуллиной З.А., несомненно актуальна, так как известно, что токсическое поражение печени при отравлениях промышленными токсикантами, суррогатами алкоголя, лекарственными препаратами характеризуется значительной тяжестью и занимает ведущее место среди отравлений по количеству летальных исходов. В связи с этим, целью диссертационного исследования было охарактеризовать регенераторные процессы в печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекции аминофталгидразидом натрия.

**Новизна научных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций.** Диссертационная работа имеет научную новизну, представляет теоретическую и практическую значимость. Впервые на ранних сроках токсического повреждения печени тетрахлорметаном представлена оценка показателей клеточной и внутриклеточной регенерации гепатоцитов, степени апоптоза и фиброза, количественного изменения макрофагов (F4/80<sup>+</sup>), синусоидальных эндотелиальных клеток, CD45<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, тучных клеток в ткани печени, а также продукции белков теплового шока (HSP60, HSP70), концентрации основных про- и противовоспалительных цитокинов.

Показано, что воздействие на макрофаги аминофталгидразидом натрия при CCl<sub>4</sub>-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<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>. Действие аминофталгидразида натрия, обладающего свойством модуляции активности моноцитов-макрофагов и антиокислительной активностью, сопровождается нормализацией биохимических показателей, а также снижением

концентрации провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-18 в плазме крови и уменьшением уровня IL-6 и IFN- $\gamma$  в ткани печени.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы на основании полученных автором результатов и являются обоснованными.

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Также результаты исследования опубликованы в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах, в том числе 2 – в Scopus и 1 – в Web of Science.

Изложенные в работе результаты многократно доложены и обсуждены на российских и международных конференциях.

Автореферат диссертации Шафигуллиной З.А. изложен на 24 листах печатного текста, содержит 1 таблицу и 13 рисунков, иллюстрирующих излагаемые теоретические положения и улучшающих восприятие материала.

**Практическая и теоретическая значимость исследования.** Результаты исследования, полученные автором, дополняют и расширяют существующие представления об особенностях регенерации в печени на ранних сроках после воздействия тетрахлорметана. Практическая значимость работы обусловлена новыми данными об изменении количественного соотношения непаренхиматозных клеток печени на ранних стадиях диффузного токсического повреждения. Материалы работы могут быть использованы в качестве дополнительных клинико-диагностических методов, а также для разработки подходов коррекции токсического повреждения печени, основанных на изменении морфофункционального состояния макрофагов.

**Заключение.** На основании оценки автореферата можно сделать вывод о том, что диссертационная работа 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 законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, представляющим фундаментальную и прикладную значимость. Описанные в ней 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.

По актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению диссертационная работа Шафигуллиной З.А. 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 заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Шилов Виктор Васильевич

17 мая 2021 г.



Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47.  
Телефон: +7 (812) 303-50-00 e-mail: rectorat@szgmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Шилова Виктора Васильевича, заверяю:

*Учредитель секретарь Шилов  
Бакурина Н.В.*

