

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке ФГАОУ ВО
УрФУ имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»
Германенко Александр Викторович



27 января 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Диссертация «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» выполнена в Институте естественных наук и математики на кафедре медицинской биохимии и биофизики и Институте иммунологии и физиологии УрО РАН в лаборатории морфологии и биохимии.

В период подготовки диссертации соискатель Шафигуллина Злата Александровна с февраля 2015 г. по настоящее время работает в лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН в должности младшего научного сотрудника, с сентября 2017 г. по настоящее время обучается в очной аспирантуре в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет 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.), с октября 2019 г. по настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника отдела биологических исследований Научно-исследовательского института физики и прикладной математики, УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина.

В 2017 г. окончила очную магистратуру в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по специальности/по направлению: биология / физиология человека и животных.

Диплом об окончании магистратуры с приложением к нему выдан в 2017 г. в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов / справка об обучении/ выданы в 2021 г. в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» и Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель:

Данилова Ирина Георгиевна, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», заведующий лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

По результатам рассмотрения диссертации **«Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция»** принято следующее заключение:

Оценка выполненной работы. Диссертационная работа Шафигуллиной З. А. по актуальности проблемы, новизне результатов, их научно-практическому значению для специальности патологическая физиология, заключающемуся в расширении общепринятых представлений о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатопротного яда, а также о возможном методе

коррекции токсических повреждений печени, представляет собой законченный научный труд серьёзной значимости для фундаментальной науки и клинической медицины.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выполнении всех этапов диссертационного исследования. Экспериментальная часть, поиск и анализ литературы по теме исследования, статистическая обработка результатов, написание и оформление диссертации выполнено автором самостоятельно. Результаты исследования в виде публикаций в научных периодических изданиях и докладов на конференциях представлены совместно с соавторами.

Степень достоверности проведенных исследований. Теоретические заключения, положенные в основу работы, выведены на основании анализа большого объёма современной научной литературы по исследуемому вопросу, что определяет направление исследования. Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборки, использованием современных высокоинформативных методов (биохимические методы исследования, иммуноферментный анализ, иммуногистохимическое окрашивание) и высокотехнологичного оборудования, а также адекватных критериев для статистической обработки результатов. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках другими авторами. Научные положения и выводы, сформулированные в работе, соответствуют заявленной цели и задачам.

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⁺ лимфоцитов, тучных клеток в ткани печени, а также продукции белков теплового шока (HSP60, HSP70), концентрации основных про- и

антивоспалительных цитокинов. Показано, что воздействие на макрофаги аминофталгидразидом при CCl_4 -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 $\text{TNF-}\alpha$ и IL-18 в плазме крови и уменьшением уровня IL-6 и $\text{IFN-}\gamma$ в ткани печени. Применение АФГ оказывает протективное действие на гепатоциты при воздействии CCl_4 , 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 исследования. Полученные результаты расширяют общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатопротного 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 диссертационной работы. 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. Диссертация Шафигуллиной З. А. «Характеристика регенерации печени при диффузном токсическом повреждении и его коррекция» представляет законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п. 14 Положения о присуждении ученых степеней. Текст диссертации представляет собой самостоятельную научно-квалификационную работу, не содержит заимствованного материала без ссылки на автора и (или) источник заимствования. Диссертационное исследование не содержит результатов научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Материалы диссертации полно представлены в работах, опубликованных соискателем. 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.

Наиболее значимые публикации:

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Иммуномодулирующее влияние аминоталгидразида 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.
6. Шафигуллина, З.А. Роль клеточного компонента стромы в компенсаторных процессах при диффузном повреждении печени / З.А. Шафигуллина, С.Ю. Медведева, И.Г. Данилова // Токсикологический вестник. – 2018. – №3. – С. 32–37.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Диссертационная работа Шафигуллиной З. А. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое расширяет общепринятые представления о механизмах регенерации печени на ранних сроках после воздействия гепатотропного яда, а также содержит информацию о возможном методе коррекции токсических повреждений печени и 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.

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 кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики. В голосовании приняли участие 12 человек. Результаты голосования: за – 12 чел., против – 0 чел., воздержалось 0 чел. Протокол № 1 от 14 января 2021 г.

Емельянов Виктор Владимирович,
к.м.н., доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики
Института естественных наук и математики



Подпись Емельянова В.В.

завершено

Уч. секретарь



Ласова

[Тамъянова Л.А.]