

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной  
работе федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Ставропольский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Коробкеев А.А.



« 11 » 01 2024 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Липова Данила Сергеевича  
«Роль матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 и апоптоза в нарушении  
репродуктивной функции при экстрагенитальных воспалительно-  
деструктивных процессах (клинико-экспериментальное исследование)»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

### Актуальность темы

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике женского бесплодия в России частота этой патологии колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах, причем женский фактор бесплодия занимает доминантное положение в общей структуре заболеваемости. Особую актуальность эта проблема приобретает сегодня, когда перед страной становятся новые демографические вызовы. В связи с этим неуклонно растет интерес исследователей к поиску новых механизмов возникновения и развития бесплодия для персонализированного подхода к лечению и профилактике данной патологии.

Многие современные исследования сегодня сосредоточены на установлении роли экстрагенитальной патологии на женскую фертильность. Установлено, что данный вид патологии может оказывать существенное влияние на процессы беременности, созревания и развития плода, родов, однако, могут ли экстрагенитальные сопутствующие заболевания влиять на возможность зачатия в принципе, до сих пор остается недостаточно изученным.

В этом контексте диссертация Липова Данила Сергеевича, посвященная поиску новых патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах, представляется актуальной и своевременной.

#### **Связь с планом научно-исследовательских работ университета и отраслевыми программами**

Диссертационное исследование Липова Д.С. выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Волгоградского государственного медицинского университета.

#### **Новизна исследования и полученные результаты**

В соответствии с принятыми методологическими подходами диссертантом определены уровень интенсивности апоптоза в гранулезных клетках и число зрелых ооцитов, полученных при проведении пункции фолликулов во время выполнения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин, страдающих бесплодием, с наличием экстрагенитальной патологии дыхательной и пищеварительной систем воспалительного генеза в анамнезе.

Проанализировано влияние экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и дыхательной системе на структурно-функциональные особенности яичников экспериментальных крыс.

Установлено изменение линейной скорости кровотока и функциональная активность NO-синтаз в маточной артерии у



экспериментальных крыс на фоне экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и дыхательной системе.

Выявлено изменение активности матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в тканях матки и яичника у экспериментальных животных на фоне экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и дыхательной системе.

Перечисленные результаты научного исследования положены в основу комплекса профилактических мероприятий при проведении прегравидарной подготовки у женщин, внедренного автором в практическую деятельность медицинского учреждения, а также в образовательную и научную деятельность образовательного учреждения высшего медицинского образования.

### **Научно-практическая значимость исследования**

В ходе диссертационного исследования установлено, что экстрагенитальные воспалительно-деструктивные процессы в брюшной полости и дыхательной системе сопряжены с нарушением репродуктивной функции у женщин, посредством повышения уровня апоптоза в гранулезных клетках, изменением активности матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в различных слоях матки и яичников, а также с нарушением кровоснабжения репродуктивных органов. Полученные результаты играют важную роль в оптимизации клинической практики, предоставляя новые знания о молекулярных механизмах, которые могут быть целевыми для диагностики и лечения пациентов с экстрагенитальными воспалительно-деструктивными процессами.

По материалам научных исследований разработаны: «методология оценки влияния апоптоза гранулезных клеток на репродуктивную функцию у женщин с экстрагенитальной патологией воспалительного генеза дыхательной и пищеварительной систем в анамнезе» (акт о внедрении в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России от 01.09.2023), «методология оценки маточного кровотока и активности NO-синтаз на фоне воспалительно-деструктивных

процессов брюшной полости и дыхательной системы» (акт о внедрении в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России от 01.09.2023), «методология оценки маточного кровотока при прегравидарной подготовке у женщин с отягощенным анамнезом по экстрагенитальной воспалительной патологии пищеварительной и дыхательной систем» (акт о внедрении в отделении ультразвуковой диагностики ГУЗ Клиническая поликлиника №28 от 05.09.2023).

### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертанта**

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования о влиянии уровня апоптоза гранулезных клеток на репродуктивную функцию у женщин, возможно интегрировать в диагностический процесс, что обеспечит более точную оценку риска нарушений фертильности у пациенток. Это позволит врачам акушерам-гинекологам и репродуктологам принимать более обоснованные решения в выборе терапевтических стратегий и мониторинга состояния пациентов.

Важным компонентом успешной практической реализации результатов диссертационного исследования является создание программ по обучению медицинского персонала, включая семинары и курсы повышения квалификации, что поможет врачам лучше понимать значение изменения активности матриксных металлопротеиназ и уровня апоптоза гранулезных клеток в контексте репродуктивного здоровья. Такое обучение может способствовать успешному внедрению в клиническую практику полученных результатов диссертационного исследования, что улучшит результаты лечения и предотвратит нарушения репродуктивной функции у большего числа пациентов.

Дополнительно считаем целесообразным продолжить исследования по определению влияния экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов на активность матриксных металлопротеиназ в тканях матки и яичников, и рассмотреть возможность применения ингибиторов матриксных



металлопротеиназ в схемах лечения бесплодия у женщин, с целью снижения деструктивного воздействия этих белков на женскую репродуктивную систему. Также стоит углубить исследования по применению препаратов – ингибиторов апоптоза в лечении пациентов с нарушением репродуктивной функции с экстрагенитальной воспалительной патологией в анамнезе. Эти подходы могут представлять новые перспективы в улучшении эффективности терапии женского бесплодия.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведены анализ литературных данных по теме исследование, моделирование экспериментального перитонита и экспериментальной пневмонии у крыс, забор материала, патоморфологическое исследование, эксперименты по изучению гемодинамики у крыс, статистическая обработка полученных результатов экспериментального и клинического блоков исследования. В соавторстве подготовлены публикации и заявки на государственную регистрацию баз данных, охраняемых авторским правом.

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

Степень достоверности полученных данных в диссертационной работе Липова Данила Сергеевича подтверждается тщательной постановкой экспериментов с учетом наличия соответствующих контрольных групп и использованием достаточного объема наблюдений. Применение современных методов исследования в ходе работы свидетельствует о использовании передовых технологий и техник, что повышает качество и достоверность полученных данных. Методы статистической оценки, полученных в ходе исследования данных, подчеркивают системность подхода к анализу полученных результатов исследования.

Научные положения, выносимые на защиту и практические рекомендации полностью обоснованы и вытекают из полученных результатов,

в полном объеме отражают задачи исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.3.3. Патологическая физиология. Результаты приведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1 и 2 паспорта специальности ВАК при Минобрнауки России 3.3.3. Патологическая физиология.

### **Оценка языка и стиля диссертации**

Материалы диссертации изложены на 142 листах машинописного текста. Работа имеет традиционную структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и приложения. Диссертация иллюстрирована 17 рисунками и 7 таблицами, наглядно представляющих результаты проведенных исследований. В работе применен логический анализ фактического материала, современные методы статистического анализа. Список литературы включает 201 работу, из которых 137 являются отечественными, а 64 – иностранными.

Оформление диссертации, распределение материала, качество таблиц и иллюстраций заслуживают высокой оценки. Работа написана хорошим литературным языком, автор владеет терминологией в достаточном объеме, что характеризует его высокий профессиональный уровень.

Автореферат и 11 печатных работ, из которых 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получено 1 свидетельство государственной



регистрации баз данных, охраняемых авторским правом, полностью отображают основные положения диссертации.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В ходе знакомства с работой возникли вопросы:

1. Средний возраст женщин, включенных в клинический этап исследования не имеющих экстрагенитальную патологию в анамнезе, имеющих воспалительные заболевания дыхательной системы в анамнезе и имеющих воспалительные заболевания пищеварительной системы в анамнезе?
2. Каков возможный механизм одновременной активации констрикторных механизмов и усиления активности эндотелиальной NO-синтазы, индуцибельной NO-синтазы и нейрональной NO-синтазы, которой явно недостаточно для компенсации ишемии в маточной артерии при воспалительно-деструктивных процессах в брюшной полости и легких?

### **Заключение**

Диссертационная работа Липова Данила Сергеевича «Роль матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 и апоптоза в нарушении репродуктивной функции при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах (клинико-экспериментальное исследование)», выполненная под научным руководством Роговой Людмилы Николаевны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержит новое решение актуальной задачи по установлению новых патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин, путем определения активности матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в матке и яичниках и интенсивности апоптоза гранулезных клеток при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах.

Учитывая новизну и научно-практическую значимость результатов, диссертационная работа Липова Данила Сергеевича полностью соответствует

требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021, №1539 от 11.09.2021, №1690 от 26.09.2022) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор, Липов Данил Сергеевич, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию составлен заведующим кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Щетининым Евгением Вячеславовичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, протокол заседания № 10 от 10 января 2024 г.

Заведующий кафедрой  
патологической физиологии ФГБОУ  
ВО СтГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор по специальности  
3.3.3. Патологическая физиология



Щетинин Евгений Вячеславович

Подпись профессора Е.В. Щетинина заверяю:

Начальник отдела кадров  
управления по организационному  
правовому и кадровому обеспечению  
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России



Гемненко Наталья Павловна

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации; Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; Контактный телефон: 8 (8652) 35-23-31; Адрес электронной почты: postmaster@stgmu.ru; Адрес в сети интернет: stgmu.ru



### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Сведения о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по кандидатской диссертации Липова Данила Сергеевича на тему «Роль матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 и апоптоза в нарушении репродуктивной функции при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах (клинико-экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4, тел. 8 (861) 268-36-84; эл. почта: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru); адрес официального сайта в сети интернет: [www.ksma.ru](http://www.ksma.ru))

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России
Место нахождения	Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310
Почтовый адрес	Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310
Телефон	8 (8652) 35-23-31
Адрес электронной почты	<a href="mailto:postmaster@stgmu.ru">postmaster@stgmu.ru</a>
Адрес официального сайта в сети Интернет	<a href="http://stgmu.ru">stgmu.ru</a>
Фамилия, имя, отчества, ученое звание руководителя (заместителя)	Коробкеев Александр Анатольевич, доктор медицинских наук,

руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	профессор, проректор по научной и инновационной работе
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника ведущей организации, предоставившего отзыв	Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях	<p>1. Pre-pregnancy check-up of maternal vascular status and associated phenotype is crucial for the health of mother and offspring / M. Evsevieva, O. Sergeeva, A. Mazurakova [et al.] // The EPMA Journal. – 2022. – Vol. 13, No. 3. – P. 351-366. – DOI 10.1007/s13167-022-00294-1.</p> <p>2. Using a Decision Tree with a Feedback Function to Select Therapeutic Tactics for Viral Infection of the Respiratory Tract in the Medical Expert System / A. Yu. Maslova, A. E. Mishvelov, M. Ja. Dudusheva [et al.] // International Transaction Journal of Engineering, Management and Applied Sciences and Technologies. – 2022. – Vol. 13, No. 8. – P. 138. – DOI 10.14456/ITJEMAST.2022.157.</p> <p>3. Особенности вегетативной регуляции кровотока при хроническом воспалении в пародонте / А. А. Ремизова, М. Г. Дзгоева, Е. В. Щетинин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 548-551. – DOI 10.14300/mnnc.2020.15129.</p> <p>4. Экспериментальная оценка структуры эндотелия сосудов пародонта в динамике воспалительного процесса / А. Г. Сирак, Е. В. Щетинин, Н. И. Быкова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-1. – С. 96-99. – DOI 10.14300/mnnc.2018.13027.</p> <p>5. Premature and favorable vascular aging in young people taking into account blood pressure / M. E. Evsevieva, M. Rostovtseva, E. N. Fursova [et al.] // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39, No. e-S1. – P. 187. – DOI 10.1097/01.hjh.0000746520.07962.c1.</p> <p>6. Иммуногистохимическая оценка изменений в тканях пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета / С. В. Сирак, С. П. Рубникович, Е. В. Щетинин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 4. – С.</p>



	<p>681-685. – DOI 10.14300/mnnc.2019.14168.</p> <p>7. Иммуногистохимические особенности больших слюнных желез крыс при экспериментальном пародонтите / А. Г. Сирак, Е. В. Щетинин, С. В. Сирак [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 410-414. – DOI 10.14300/mnnc.2018.13064.</p> <p>8. Профилактический скрининг молодежи с позиций фенотипов сосудистого старения: роль массы тела / М. Е. Евсевьева, М. В. Еремин, М. В. Ростовцева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 42-48. – DOI 10.20996/1819-6446-2022-02-14.</p> <p>9. Dynamics of indicators of the prooxidant and antioxidant blood system in patients with Pemphigus Vulgaris / F. M. S. Al'-Asfari, E. V. Shchetinin, S. V. Sirak [et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2022. – Vol. 17, No. 2. – P. 170-173. – DOI 10.14300/mnnc.2022.17041.</p>
--	---

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Липов Данил Сергеевич не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной и инновационной  
работе ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



А. А. Коробкеев

28.12.23

