

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бобынцева Игоря Ивановича на диссертационную работу 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)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Проблема бесплодия в настоящее время остаётся одной из наиболее важных направлений современной медицины, несмотря на многочисленные исследования в данном направлении и значительные достижения в использовании высокотехнологичных подходов для ее решения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, до 80 миллионов супружеских пар в мире сталкиваются с нарушениями репродуктивной функции. При этом экстрагенитальные воспалительные процессы, включая патологии дыхательной системы или брюшной полости, могут оказывать существенное влияние на здоровье репродуктивной системы. Поэтому актуальность диссертационной работы Д.С. Липова, посвященной изучению роли экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов на активность матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в тканях матки и яичников и апоптоза гранулезных клеток, не вызывает сомнений. Клинические и экспериментальные данные, полученные в ходе представленной к защите работы, способствуют расширению существующих представлений о молекулярных механизмах, лежащих в основе воздействия экстрагенитального воспаления на репродуктивную систему, что, в свою очередь, может способствовать разработке новых подходов к его лечению и профилактике, направленных на защиту репродуктивного здоровья.

Степень достоверности и новизны результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется полученными диссертантом результатами экспериментальных и клинических наблюдений с использованием современных методов исследования на достаточном объеме выборок и их анализа с применением адекватной статистической оценки.

В работе выполнено исследование патофизиологических механизмов влияния экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов в виде перитонита и пневмонии на состояние маточного кровотока и интенсивность апоптоза гранулезных клеток. Автором с использованием достаточного количества лабораторных животных проведены экспериментальные исследования по оценке у крыс активности матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в тканях матки и яичников, структурно-функциональных показателей развития фолликулов в яичниках, изменения маточного кровотока при моделировании перитонита и пневмонии. Экспериментальная часть работы логично сочетается с достаточно обоснованной ее клинической частью, в которой была исследована интенсивность апоптоза гранулезных клеток у женщин, имеющих в анамнезе экстрагенитальные воспалительно-деструктивные процессы в дыхательной и пищеварительной системах. Используемые в работе клинические, гистологические, иммуногистохимические и функциональные методы исследования являются современными, общепринятыми и информативными.

Следует отметить, что объем экспериментальных и клинических наблюдений достаточен для получения достоверных данных исследования. Представленные в работе результаты тщательно документированы, они полно и наглядно проиллюстрированы таблицами, диаграммами, цветными рисунками и микрофотографиями. Достоверность полученных данных подтверждена современными статистическими методами.

На основании вышеизложенного следует отметить, что научное исследование Д.С. Липова проведено в полном объеме с анализом достаточного количества материала, основные положения диссертации не

вызывают сомнений и возражений, что обуславливает высокую научную достоверность и новизну изложенных в диссертации выводов и рекомендаций.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

К достоинствам данной диссертационной работы следует отнести рациональное сочетание экспериментальных и клинических исследований, адекватность цели и поставленных задач исследования. Полученные результаты дополняют и расширяют сведения о стресс-лимитирующем эффекте ТЭС-терапии, а также создают предпосылки для дальнейшего изучения реакции нейроиммуноэндокринной системы при остром, хроническом и комбинированном стрессе различной природы с учетом индивидуальной стрессоустойчивости и методов коррекции стресс-ассоциированной патологии. Достаточное количество экспериментальных животных и пациентов, правильная постановка контрольных опытов и формирование группы сравнения в клиническом исследовании, адекватный подход в сравнении показателей, использование информативных клинических, гистологических, иммуногистохимических и функциональных исследований, а также корректное применение современных методов статистического анализа позволяет считать достоверными и вполне обоснованными полученные диссертантом результаты и сделанные на их основе выводы и практические рекомендации. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности, по которому проводится защита –

3.3.3 Патологическая физиология.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Новые научные данные, полученные диссертантом, актуальны и имеют важное теоретическое и практическое значение. Автором впервые при экспериментальном моделировании экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и дыхательной системе определена активность матриксных металлопротеиназ -1, -9 и -19 в тканях матки, корковом и мозговом веществе яичников, описаны структурно-

функциональные изменения тканей яичников и матки, выявлены механизмы нарушения маточного кровотока на фоне введения ацетилхолина и L-NAME. При этом как увеличение активности исследованных матриксных металлопротеиназ, так и ее уменьшение может нарушать процессы ремоделирования матрикса и отражаться на репродуктивной функции.

По результатам клинического исследования у женщин с экстрагенитальной воспалительной патологией дыхательной и пищеварительной систем в анамнезе установлено снижение число зрелых ооцитов у пациенток в яичниках и повышение интенсивности апоптоза в гранулезных клетках, что позволяет рассматривать данные изменения как предикторы нарушения репродуктивной функции.

Полученные результаты имеют практическую значимость, поскольку они могут быть использованы в клинической практике. Новые знания о молекулярных механизмах могут быть использованы в диагностике и лечении пациентов с экстрагенитальными воспалительно-деструктивными процессами, способствуя повышению эффективности медицинской помощи.

Результаты исследования используются в научно-исследовательской деятельности кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии и кафедры акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, а также в практическую работу отделения лучевой диагностики ГУЗ Клиническая поликлиника №28 г. Волгограда.

Оценка содержания и качества оформления диссертации, степень завершенности исследования

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 7 таблицами. Структура работы является традиционной и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, список литературы и приложения.

Во введении автор раскрывает актуальность темы исследования и представляет логичное обоснование цели исследования, формулирует задачи

работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, кратко характеризует методологию и методы исследования, обосновывает степень достоверности результатов, представляет данные об апробации работы, внедрения результатов исследования, публикациях результатов и исследования и личном участии автора в получении результатов.

Первая глава, посвященная обзору литературы, представляет собой тщательный анализ современных данных о структуре и функциях женской репродуктивной системы как в норме, так и при наличии патологии, а также их взаимосвязи с экстрагенитальными заболеваниями. Особое внимание в данной главе уделено роли апоптоза гранулезных клеток и матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в контексте репродуктивной функции у женщин, что дает полное представление о ключевых аспектах, которые будут изучены в дальнейшем исследовании. В целом, автор успешно продемонстрировал навыки работы с литературными источниками, их систематизации и критического анализа.

Вторая глава содержит детальное описание клинических, гистологических, иммуногистохимических и функциональных методов исследования и статистической обработки полученных данных. Методики исследования адекватны поставленным задачам и подробно изложены на воспроизводимом уровне. Обращает на себя внимание методическая многоплановость и значительный объем проведенных исследований. Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных информативных методов, значительным объемом фактического материала, полученного в ходе работы, а также его грамотной статистической обработкой.

Третья глава содержит данные об уровне апоптоза гранулезных клеток, числе зрелых ооцитов и оплодотворенных яйцеклеток у женщин, страдающих бесплодием и проходящих лечение с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Четвертая глава включает в себя анализ уровня активности матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в тканях матки и яичников, а также изучение особенностей региональной гемодинамики у самок крыс на фоне экспериментального перитонита и пневмонии. Обе главы содержат важные данные, расширяющие наше понимание о влиянии различных факторов на репродуктивную функцию у женщин и особенностей репродуктивной системы в условиях экспериментальных моделей воспаления.

Пятая глава, посвященная обсуждению полученных результатов, содержит обоснование выводов относительно связей между изменениями уровня апоптоза гранулезных клеток, количеством зрелых ооцитов и оплодотворенных яйцеклеток у женщин с бесплодием и наличием в анамнезе воспалительных заболеваний дыхательной и пищеварительной систем. Автор подтверждает эти связи с помощью корреляционного анализа, что является важным для установления возможных причинно-следственных связей между этими факторами. Также автор ассоциирует изменение активности матриксных металлопротеиназ в тканях матки и яичников, особенности региональной гемодинамики при экспериментальных воспалительно-деструктивных процессах в брюшной полости и легких с нарушением фертильности у женщин.

На основании выполненного анализа полученных данных автор делает аргументированные выводы и обосновывает практические рекомендации. В целом, работа имеет завершённый характер: поставленные задачи выполнены, полученные результаты обсуждены и сопоставлены с литературными данными, научные положения и выводы диссертации вытекают из результатов исследования и полностью ему соответствуют.

Список литературы включает 201 работу, из которых 137 являются отечественными и 64 иностранными.

Автореферат полностью соответствует материалам диссертации и отражает её основные положения.

По теме диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, из

них 5 в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных положений диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, также получено 1 свидетельство государственной регистрации баз данных, охраняемых авторским правом.

Замечания

К числу недостатков следует отнести стилистические погрешности, смысловые неточности и сложные по восприятию предложения. Принципиальных замечаний, способных оказать влияние на общую положительную оценку, в работе не имеется. Однако в порядке обсуждения хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Что послужило обоснованием для выбора исследованных в работе металлопротеиназ из достаточно обширного семейства внеклеточных эндопептидаз?

2. Имеются ли видовые особенности исследованных металлопротеиназ, которые могли бы повлиять на экстраполяцию экспериментальных данных на человека?

3. Какова цель исследования в данной работе линейной скорости маточного кровотока?

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)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой. В работе содержится решение актуальной задачи - установление 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.

Диссертация Липова Д.С. по актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (с внесенными дополнениями и изменениями) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Заведующий кафедрой патофизиологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Игорь Иванович Бобынцев

Подпись доктора медицинских наук, профессора И.И. Бобынцева заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук,
профессор



Ольга Анатольевна Медведева

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3; e-mail: kurskmed@mail.ru; сайт:
kurskmed.com; тел. +7(4712) 588-137

15.01.24

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте 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)» по специальности 3.3.3. Патологическая физиология представленной для защиты 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, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: corpus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>)

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень)	Учёное звание	Шифр специальности
1	Бобынцев Игорь Иванович	1964, Россия	ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, г. Курск, заведующий кафедрой патофизиологии	Доктор медицинских наук, 1.5.5 – физиология, 3.2.7 – аллергология и иммунология, ДК № 018967	Профессор	
Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за последние 5 лет :						

а) Список научных публикаций в изданиях, входящих в одну из международных реферативных баз данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus, и т.д.)

1. Vorvul A.O. , Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mukhina A. Y. , Svishcheva M.V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Peptide ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro improves morphofunctional state of gut wall and cytokine profile in rats under chronic restraint stress // *Neuropeptides*, 2022, Vol. 93, 102247.

2. Svishcheva M.V., Mishina Ye. S., Medvedeva O.A., Bobyntsev I.I., Mukhina A. Y. , Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Morphofunctional State of the Large Intestine in Rats under Conditions of Restraint Stress and Administration of Peptide ACTH(4-7)-PGP (Semax) // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. - Vol. 170. № 3. P.384-338.

3. Vorvul A.O. , Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Azarova Y.E., Belykh A.E., Andreeva L. A. Effects of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro on free-radical oxidation processes in conditions of chronic restraint stress // *Bulletin of Russian state medical university*. – 2021. - № 6. - C.61-66.

4. Mukhina A.Y., Mishina E.S., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Kalutskii P.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Morphological changes in the large intestine of rats Subjected to chronic restraint stress and treated with selank // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 169. № 2. P. 281-285.

5. Vorvul A. O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., , Azarova Y.E. Effects of ACTH₆₋₉-Pro-Gly-Pro on the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in Wistar rats under conditions of chronic restraint stress *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2023. - Vol. 174. № 6. - P.716-718.

7. Rakhmetova K.K., Bobyntsev I.I., Mishina E.S., Vorvul A.O., Dolgintsev M.E., Bezhin A.I. Regenerative effects of Gly-His-Lys and Gly-His-Lys-D-Ala peptides in infected skin wounds *Bulletin of Russian state medical university*. – 2022. - № 2. - pp.58-64.

	8. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Mishina E.S., Medvedeva O.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effects of the ACTH6-9-Pro-Gly-Pro peptide on the morphofunctional state of rat colon under conditions of chronic restraint stress Bulletin of Siberian Medicine. – 2023. – Vol. 22, N 2. – P/14–20.
б) Список научных публикаций в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук	<p>1. Рахметова К.К. , Бобынцев И.И., Бежин А.И., Долгинцев М.Е., Ворвуль А.О. Эффекты пептида ГНК И его структурных аналогов D-Ala-GHK и GHK-D-Ala на состояние врожденного иммунитета и перекисного окисления липидов в условиях кожной раны // Человек и его здоровье. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 33-44.</p> <p>2. Рахметова К.К. , Бобынцев И.И., Долгинцев М.Е., Бежин А.И., Ворвуль А.О., Белых А.Е. Влияние пептида GHK-D-Ala на механизмы врожденного иммунитета и процессы перекисного окисления липидов в условиях инфицированной раны // Человек и его здоровье. – 2021. - № 1. – С. 54-61.</p>

Заведующий кафедрой патофизиологии,
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Сведения верны:
Проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

ученый секретарь ученого Совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,
д.б.н., профессор



Игорь Иванович Бобынцев



Вячеслав Александрович Липатов

Ольга Анатольевна Медведева

06.12.23