

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.02,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 14.02.2024 г. №4

О присуждении Липову Данилу Сергеевичу, гражданину России, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация "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, принята к защите 08.12.2023, протокол № 17, диссертационным советом 21.2.014.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, действующим на основании приказа Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки Министерства образования Российской Федерации от 16.01.2009 №34-1, приказом Минобрнауки России от 11.04.2012 № 105/нк совет признан соответствующим Положению о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук.

Липов Данил Сергеевич, 1997 года рождения. В 2020 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2020 по 2023 гг. обучался в аспирантуре (очная форма обучения) в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патофизиологии, клинической патофизиологии. Работает ассистентом кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патофизиологии, клинической патофизиологии.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Рогова Людмила Николаевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Афанасьева Галина Александровна (гражданка России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии имени академика А.А. Богомольца, заведующая кафедрой;

2. Бобынцев Игорь Иванович (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, в своем положительном заключении, подписанном Щетининым Евгением Вячеславовичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой патологической физиологии, указала, что "диссертационная работа... является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой..., соответствует требованиям пункта 9 "Положения о присуждении ученых степеней (в действующей редакции)" ..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 Патологическая физиология".

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним опубликовано 5 работ. Краткая характеристика работ (вид, количество, объём в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 4, 21, 79; материалы конференций – 6, 11, 75; свидетельство о государственной регистрации базы данных – 1, 1, 80. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем учёной степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Влияние сопутствующей экстрагенитальной патологии на успешность процедур вспомогательных репродуктивных технологий у женщин (по данным клиник Волгоградской области) / Л.Н. Рогова, Д.С. Липов, К.Ю. Тихаева [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – № 1. – С. 92-96.

2. Уровень апоптоза гранулезных клеток у женщин с нарушением репродуктивной функции и экстрагенитальной патологией / Л.Н. Рогова, Д.С. Липов, В.Н. Перфилова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. – № 3. – С. 4-9.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: Брина Вадима Борисовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Исламова Рустама Робертовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации и Власовой Татьяны Ивановны, доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой нормальной и патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева". Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учёными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещённых на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: **разработана** новая идея, обогащающая научную концепцию о патогенетических механизмах нарушения репродуктивной функции у женщин с отягощённой воспалительно-деструктивной экстрагенитальной патологией; **предложены** оригинальные суждения о влиянии интенсивности апоптоза гранулёзных клеток на число зрелых ооцитов у женщин с наличием экстрагенитальной патологии дыхательной и пищеварительной систем воспалительного генеза в анамнезе; **доказана** взаимосвязь между воспалительно-деструктивными процессами в брюшной полости и дыхательной системе и активностью матриксных металлопротеиназ - 1, -9, -19 в тканях матки и яичника; **введены** новые представления о механизмах структурно-функциональных изменений матки и яичников при

экспериментальном моделировании экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и дыхательной системе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказаны** положения, расширяющие представления о влиянии воспалительных процессов в брюшной полости и дыхательной системе на снижение репродуктивного потенциала; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс существующих базовых экспериментальных и лабораторных методов исследования; **изложена** гипотеза о комплексном воздействии воспалительного процесса на репродуктивную систему, затрагивающая в том числе молекулярные механизмы; **раскрыты** потенциальные подходы к разработке целевых терапевтических подходов, направленных на предотвращение или устранение нарушений репродуктивной функции; **изучены** патогенетические механизмы изменения региональной гемодинамики в условиях экспериментального перитонита и пневмонии на крысах; **проведена модернизация** схем прегравидарной подготовки у женщин с экстрагенитальной патологией дыхательной и пищеварительной систем в анамнезе.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **разработан и внедрён** способ повышения эффективности прегравидарной подготовки для пациенток с экстрагенитальной патологией дыхательной и пищеварительной систем; **определены** направления поиска молекулярных механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин с экстрагенитальной патологией дыхательной и пищеварительной систем воспалительного генеза в анамнезе; **создана** система практических рекомендаций для улучшения прегравидарной подготовки для пациенток с экстрагенитальной патологией дыхательной и пищеварительной систем; **представлены** рекомендации по использованию определения интенсивности апоптоза в гранулёзных клетках в качестве прогностической оценки результата экстракорпорального оплодотворения у женщин с экстрагенитальной патологией дыхательной и пищеварительной систем в анамнезе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: **теория** диссертации построена на достоверных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными современными данными по теме диссертации; **идея** базируется на анализе экспериментальной и лабораторной медицинской практики, а также обобщении передового опыта специалистов в области патологической физиологии; **использованы** современные методы исследования, общепризнанные в мировой и отечественной науке; **установлено** качественное и количественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методики сбора, обработки первичной информации и анализа полученных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов исследования, включая обработку и интерпретацию полученных экспериментальных и лабораторных данных, подготовку основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Средний возраст женщин, включённых 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 лёгких?

3. Почему анализ уровня апоптоза гранулёзных клеток был произведен только в клинической части исследования, а уровень апоптоза гранулёзных клеток у экспериментальных животных не был изучен?

4. Что послужило обоснованием для выбора исследованных в работе

матриксных металлопротеиназ из достаточно обширного семейства внеклеточных эндопептидаз?

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

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

Соискатель Липов Д.С. убедительно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился со всеми замечаниями и привёл собственную аргументацию по следующим:

1. Средний возраст женщин, включённых в клинический этап исследования и не имеющих экстрагенитальной патологии в анамнезе составил 34,3 года, имеющих воспалительные заболевания дыхательной системы в анамнезе, составил 31,1 год и, имеющих воспалительные заболевания пищеварительной системы в анамнезе, составил 33,8 лет. По уровню значения критерия Краскела-Уоллиса показатель возраста в сравниваемых группах был однородным.

2. Иницирующим звеном при масштабном стрессе является выделение катехоламинов и системная вазоконстрикция. В ответ на это, как правило, в условиях воспалительных процессов запускаются универсальные механизмы, которые могут активировать все виды NO-синтаз для выделения NO с целью компенсации ишемии органов. При этом известен дозозависимый эффект оксида азота, который в высоких концентрациях приводит к вазоконстрикции. Таким образом, чётко прослеживается порочный круг: масштабный воспалительный процесс, выступая в качестве мощного шокогенного фактора, приводит к централизации кровообращения и системной вазоконстрикции периферических сосудов, в первую очередь посредством выделения гормонов мозгового вещества надпочечников и активации  $\alpha$ -адренорецепторов, а также выделения биологически активных веществ, например, эндотелина. В ответ на это компенсаторно усиливается активность эндотелиальной NO-синтазы, индуцибельной NO-синтазы и нейрональной NO-синтазы. Однако выделение

оксида азота происходит в концентрациях, значительно превышающих нормальные, что приводит к ещё большей вазоконстрикции, и, как следствие, ишемии органа, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

3. Уровень апоптоза в нашем исследовании был определён методом проточной цитометрии. Необходимое минимальное число гранулёзных клеток для проведения анализа этим методом получить из яичника крысы технически невозможно. Более того, после проведения исследования на животных возникает необходимость экстраполяции экспериментальных данных на человека. Для минимизации возможных рисков основным объектом исследования уровня апоптоза гранулёзных клеток нами были выбраны женщины, проходившие лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. При этом стоит отметить, что женщинам не проводились никакие дополнительные инвазионные процедуры, а забор гранулёзных клеток осуществлялся при проведении пункции фолликулов для забора ооцитов.

4. Обоснование для выбора исследования матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в работе основывается на их известной роли в регуляции многих биологических процессов, включая деградацию экстрацеллюлярной матрицы и участие в воспалительных процессах. Важно отметить, что эти металлопротеиназы принадлежат к разным семействам эндопептидаз. ММП-1 относится к семейству коллагеназ и обычно ассоциируется с разрушением коллагеновых волокон в экстрацеллюлярной матрице. ММП-9 относится к семейству желатиназ и может играть значимую роль в местном протеолизе внеклеточного матрикса и в миграции лейкоцитов. ММП-19 относится к семейству стромелизинов и её функции могут быть связаны с регуляцией биологических процессов через взаимодействие с другими белками. Выбор этих матриксных металлопротеиназ обоснован стремлением к более глубокому пониманию специфических молекулярных механизмов, связанных с различными аспектами воспалительных и деструктивных процессов. Разные семейства металлопротеиназ могут выполнять различные функции и играть



ключевую роль в патофизиологии репродуктивной системы при экстрагенитальных воспалительных процессах.

5. Литературные данные позволяют утверждать, что существуют видовые особенности, которые могут влиять на экстраполирование экспериментальных данных по изменению активности металлопротеиназ на человека. Они включают в себя генетические различия, особенности метаболизма и регуляторных механизмов у человека и в нашем случае – крыс. Однако стоит отметить, что абсолютной модели ни одного патологического процесса нет и быть не может. Между тем, существует традиционный стандарт моделирования патологических процессов на различных видах животных. Общепринято, что у крыс физиология репродуктивной системы сходна с человеком: фазность циклических процессов, анатомическое сходство в строении и регуляции репродуктивной системы делают крыс хорошим объектом для изучения различных звеньев патологии и физиологии в репродукции.

6. Целью исследования линейной скорости маточного кровотока в данной работе является определение региональных особенностей гемодинамики и механизмов её регуляции, позволяющих сформировать оптимальные структурно-функциональные условия для оплодотворения и роста эмбриона, включая и активность ферментов внеклеточного матрикса. Установлено, что при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах в брюшной полости и дыхательной системе происходит снижение линейной скорости кровотока, что характеризует ишемию органа и, как следствие, развитие циркуляторной гипоксии. Гипоксия, в свою очередь, может приводить к нарушению метаболизма и изменять интенсивность экспрессии металлопротеиназ, что и было подтверждено в нашем исследовании.

На заседании 14.02.2024 диссертационный совет принял решение: за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей большое значение для развития патологической физиологии – установление новых патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин при

эстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах – присудить Липову Д.С. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.3.3. Патологическая физиология, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета 21.2.014.02,  
доктор медицинских наук  
профессор

Быков  
Илья Михайлович

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.014.02,  
доктор медицинских наук  
профессор

Лапина  
Наталья Викторовна



14.02.24