

ОТЗЫВ

**официального оппонента,
доктора медицинских наук (3.3.3. Патологическая физиология),
доцента**

**Афанасьевой Галины Александровны
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 проблемы

Глобальные проблемы репродуктивного здоровья нашего общества требуют непрерывного внимания, глубоких исследований для создания новаторских подходов к диагностике и лечению нарушений детородной функции, поскольку они являются фундаментальной составляющей благополучия и качества жизни людей.

В этом контексте тема и содержание диссертации Липова Д.С. чрезвычайно актуальны. Автор изучил механизмы патогенетической взаимосвязи экстрагенитальных воспалительных процессов и нарушений репродуктивной функции. Исследование роли матриксных металлопротеиназ и апоптоза углубляет представления о механизмах развития бесплодия у женщин при воспалительно-деструктивных процессах, открывает перспективы разработки и внедрения в клиническую практику новых, патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения патологии.

Новизна и научно-практическая значимость работы

Научная новизна диссертация Липова Д.С. не подлежит сомнению, поскольку представленные в ней результаты исследований расширяют и углубляют знания о значении активности матриксных металлопротеиназ и апоптоза в нарушениях репродуктивной функции у женщин, страдающих экстрагенитальными воспалительно-деструктивными формами патологии.

Результаты этого исследования обладают значительной теоретической значимостью, так как они расширяют наше понимание патологических процессов, связанных с возможными нарушениями репродуктивной функции. В ходе исследования Липовым Д.С. впервые описаны структурно-

функциональные изменения тканей яичников и матки при экспериментальном моделировании воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и системе дыхания. Результаты клинко-экспериментальных исследований доказали, что эти процессы приводят к увеличению уровня апоптоза в гранулезных клетках и отрицательно сказываются на процессах оогенеза и фертильности у женщин. Определены механизмы нарушения маточного кровотока при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах в брюшной полости и дыхательной системе на фоне введения ацетилхолина и L-NAME. Было установлено, что экстрагенитальные воспалительные процессы оказывают влияние на активность экспрессии MMP -1, -9 и 19 в различных слоях матки и яичников. Изменение активности этих ферментов нарушают процессы ремоделирования тканей внутренних половых органов и репродуктивные функции.

Полученные результаты имеют значительную практическую значимость, поскольку они могут быть использованы для оптимизации методов диагностики и лечения в клинической практике. Детализация и углубление знаний о молекулярных механизмах развития бесплодия при экстрагенитальных воспалительно-деструктивных процессах у женщин являются ценным вкладом в улучшение эффективности и результативности медицинской помощи.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный объем данных, полученных в клиническом блоке исследований (проведен анализ 184 историй болезни, определен уровень апоптоза 60 образцов гранулезных клеток женщин с экстрагенитальной воспалительной патологией, страдающих бесплодием) и экспериментальном блоке исследований (проведен анализ активности матриксных металлопротеиназ в тканях матки и яичников, исследованы морфологические изменения и морфометрические показатели в тканях яичника, изучена линейная скорость кровотока и функциональная активность NO-синтаз в маточной артерии у 60 крыс на фоне экспериментального перитонита и экспериментальной пневмонии), применение современных статистических методов подтверждают обоснованность и достоверность результатов.

Выводы и практические рекомендации сформулированы на основе полученных результатов и логически обоснованы. Текстовое и графическое описание предоставляет полную картину исследования, что позволяет квалифицировать его выводы как обоснованные и в достаточной степени подтвержденные экспериментальными данными.

Структура и оформления работы

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 7 таблицами. Построение диссертации классическое в соответствии с существующими требованиями. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных данных, обсуждения полученных результатов исследования, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель включает 201 работу (137 отечественных и 64 иностранных).

В главе «Введение» представлена информация о важности и актуальности темы исследования, а также четко сформулированы цель и задачи. Освещена научная новизна и практическая значимость полученных результатов, выделены ключевые положения, выносимые на защиту. Уделено достаточное внимание информации о публикациях по теме диссертации и апробации результатов исследования, которая свидетельствует о глубоком профессиональном интересе Липова Д.С. к своей работе и желании представить ее результаты широкому научному сообществу для дальнейшего обсуждения и оценки.

Первая глава традиционно посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. Представлены современные сведения о структурно-функциональных особенностях женской репродуктивной системы в норме и при патологии, влиянии экстрагенитальных заболеваний на ее функции. Липов Д.С. акцентировал внимание на значении апоптоза гранулезных клеток и активности матриксных металлопротеиназ -1, -9, -19 в реализации репродуктивной функции у женщин. Автор успешно продемонстрировал высокие навыки работы с литературными источниками, их систематизации и проведении критического анализа, которые позволили обосновать актуальность исследования. Глава легка для восприятия и раскрывает логику основных аспектов и направлений последующего исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные автором. Работа включает клиническую и экспериментальную части. Экспериментальный блок выполнен на базе лаборатории кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и лаборатории клеточных технологии Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Результаты экспериментов, проведенных на 60 крысах с экспериментальными перитонитом и пневмонией, позволили провести анализ взаимосвязи

изменений активности матричных металлопротеиназ в тканях матки и яичников, морфологических и морфометрических изменений, линейной скорости кровотока, функциональной активности NO-синтаз.

Клиническая часть выполнена на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Многопрофильной Клиники №1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и лаборатории клеточных технологии Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Она включает в себя анализ 184 историй болезни, исследования 60 образцов гранулезных клеток женщин, страдающих бесплодием с экстрагенитальной воспалительной патологией. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (справка № 2021/53 от 27.05.2021).

Третья и четвертая глава посвящены описанию результатов собственных исследований автора. Третья глава содержит данные об уровне апоптоза гранулезных клеток, числе зрелых ооцитов и оплодотворенных яйцеклеток у женщин с бесплодием, проходивших лечение с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий.

В четвертой главе проанализирован уровень активности матричных металлопротеиназ -1, -9, -19 в тканях матки и яичников, и особенности региональной гемодинамики у самок крыс на фоне экспериментального перитонита и экспериментальной пневмонии.

В пятой главе «Обсуждение полученных результатов» автор анализирует выявленную интенсивность апоптоза гранулезных клеток, количество зрелых ооцитов и оплодотворенных яйцеклеток у женщин с бесплодием и обосновывает патогенетическую взаимосвязь полученных результатов с наличием в анамнезе воспалительных заболеваний дыхательной и пищеварительной систем, подтверждая это корреляционным анализом. В процессе обсуждения автор логически обосновывает влияние экспериментально воспроизведенных воспалительно-деструктивных процессов в брюшной полости и легких с изменением региональной гемодинамики, активности матричных металлопротеиназ в тканях матки и яичников. Выводы представлены логично, последовательно и объективно. Они в полной мере соответствуют поставленным целям и задачам работы. Предложенные рекомендации, основанные на результатах диссертационного исследования, четко сформулированы и направлены на решение конкретных задач. Диссертация написана хорошим литературным языком и оформлена в соответствии со стандартами.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 научных 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.

Автореферат

Текст автореферата написан по традиционной схеме, информация в нем качественно иллюстрирована и доступна для понимания. Основные положения автореферата и научных трудов, опубликованных по теме диссертации, полностью отражают ключевые аспекты проведенного исследования.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем в ходе рецензирования возник вопрос, требующий дополнительного пояснения и уточнения:

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

Вышеуказанный вопрос, представленный в тексте отзыва, не затрагивает существа диссертационной работы, сформулирован в ходе научной дискуссии.

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 выпаленной 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 (с внесенными дополнениями и изменениями) 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

по специальности

14.03.03 (3.3.3) Патологическая

физиология, доцент, заведующий

кафедрой патологической

физиологии имени академика А. А.

Богомольца ФГБОУ ВО

Саратовский ГМУ им. В. И.

Разумовского Минздрава России


Афанасьева Галина Александровна

Подпись д.м.н., доцента, Г.А. Афанасьевой заверяю

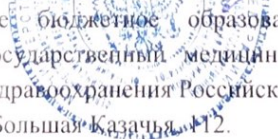
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России,

д.м.н., доцент



Т.Е. Липатова


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

Телефон: (8452) 49-33-03, 27-33-70

E-mail: meduniv@sgmu.ru

адрес в сети

Интернет: <http://www.sgm.ru>

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации **Липова Данила Сергеевича** на тему «Роль матричных 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, 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	Афанасьева Галина Александровна	1964, Россия	ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России г. Саратов, заведующий кафедрой патологической физиологии имени академика	доктор медицинских наук 3.3.3.Патологическая физиология	профессор	3.3.3.Патологическая физиология (медицинские науки)

А. А. Богомольца

Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за **последние 5 лет**:

а) Список научных публикаций в визданиях, входящих в одну из международных реферативных баз данных и систем цитирования (Web of Science, Scopus и т.д.)	<ol style="list-style-type: none">1. Afanaseva, G.A. The influence of plant extracts on the viscosity of blood and the oxidative status of animals with experimental liver cancer / G. A. Afanaseva, N. V. Polukonova, O. A. Avramets [et al.] // Medical News of North Caucasus. – 2019. – Vol. 14, No. 3. – P. 539-541. – (импакт-фактор 0,646).2. Щетинин, Е. В. Иммуноterapia опухолевых заболеваний / Г. А. Афанасьева, С. В. Сирак [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 5. – С. 41-48. – (импакт-фактор 0,524).3. Щетинин, Е. В. Влияние мелатонина на репаративную регенерацию костной ткани челюстных костей в эксперименте / Щетинин, Е. В., Сирак, Е. С., Афанасьева, Г. А. [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 570-572. – (импакт-фактор 0,646).4. Timoshina, P. A. Detection of Melanoma Cells in Whole Blood Samples Using Spectral Imaging and Optical Clearing / Timoshina, P. A., Dolotov, L., Lazareva, E. [et al.] // IEEE Journal on Selected Topics in Quantum Electronics. – 2021. – Vol. 27, No. 4. – P. 9310679. – (импакт-фактор 4,9).5. Афанасьева, Г. А. Возможности и перспективы иммунотерапии меланомы с использованием дендритных клеток / Г. А. Афанасьева, А. Ю. Каретникова, Е. В. Щетинин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 109-113. – (импакт-фактор 0,646).
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	<ol style="list-style-type: none">1. Кулигин, А. В. Анализ применения различных концепций анестезии и вариантов трансфузиологической поддержки при оперативном родоразрешении пациенток высокого риска массивной акушерской кровопотери / Кулигин, А. В., Лушников, А. В., Афанасьева, Г. А. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. – С. 60. – (импакт-фактор 0,502).2. Шереметьева, Н. А. Влияние флавоноидсодержащих растительных экстрактов на содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови белых

	крыс / А. С. Шереметьева, Н. А. Дурнова, Г. А. Афанасьева, В. О. Пластун // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 12-16. – (импакт-фактор 0,341).
--	---

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук по специальности
3.3.3. Патологическая физиология, профессор,
заведующий кафедрой патологической физиологии
имени академика А. А. Богомольца ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава
России

Афанасьева Галина Александровна

Сведения верны

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава
России, д.м.н.

26.12.2023



Липатова Татьяна Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

Телефон: (8452) 49-33-03, 27-33-70

E-mail: meduniv@sgmu.ru

адрес в сети Интернет: <http://www.sgm.ru>