

Минздрав России

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава
России)

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России,
д-р мед. наук, профессор

О.С. Кобякова



15.11.2019

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН

1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

15.11.2019 № 16
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Мозолевой Софьи Павловны на тему «Структурные изменения в печени новорожденных мышей разных линий при внутриутробных гипоксии и кандидозном инфицировании», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия в диссертационный совет Д 208.062.07, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы

Диссертационное исследование С.П. Мозолевой посвящено актуальной проблеме современной медицины и перинатологии – исследованию ультраструктурной организации клеток Купфера при внутриутробных

заболеваниях – гипоксии и инфекции, которые занимают ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности.

Известно, что активированные клетки Купфера запускают целый ряд процессов: осуществляют взаимодействие с гепатоцитами и другими клетками печени, секретируя различные биологически активные медиаторы, в том числе матриксные металлопротеиназы; осуществляют привлечение и удерживание нерезидентных клеток в печень, таких как нейтрофилы, Т-лимфоциты, НК-клетки, моноциты; выполняют функцию фагоцитоза, способствуя индукции активации и регуляции иммунитета к различным инфекционным агентам.

Немалую роль в исходе как в воспалительных, так и в репаративно-восстановительных процессах, сопровождающихся синтезом коллагена в различных тканях, играет дисбаланс в системе протеолиз/антипротеолиз, а именно, матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов (TIMPs), нарушение равновесия которых отражается в структурных изменениях ткани и клеток печени. Один из ферментов этого семейства — MMP -9 разрушает коллаген IV типа, который является главным компонентом базальной мембраны и, таким образом, создает условия для повреждения клеток.

Вместе с тем взаимосвязи между макрофагальной системой печени и изменениями в системе протеолиз/антипротеолиз остаются недостаточно изученными.

Мыши инбредных линий являются моделью для определения индивидуальной чувствительности новорожденных к однотипным перинатальным патологическим факторам. Мыши линий СВА и С57В1/6, отличаются по ряду физиологических и морфологических параметров, в том числе - структурной организации печени, цитокиновому фону, иммунному и эндокринному статусам в физиологических условиях и обладают различной чувствительностью к инфекционным агентам, таким как *C. albicans*, *M. tuberculosis*.

В этой связи, диссертационная работа Мозолева С.П. посвящена актуальной проблеме – изучению влияния индивидуальных особенностей реагирования клеток Купфера и MMPs/TIMPs в печени мышей с различных инбредных линий на внутриутробные патогенные факторы.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.02 – патологическая анатомия, а именно: пункту 1 –

Распознавание и характеристика этиологических факторов, определяющих возникновение и развитие конкретных заболеваний (нозологических форм), на основании прижизненных и постмортальных морфологических исследований при использовании современных технологических возможностей патологической анатомии; пункту 3 – Исследование патогенетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ патогенетической терапии.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые в сравнительном аспекте продемонстрировано, что хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробное кандидозное инфицирование приводят к комплексу, как специфических, так и неспецифических изменений ультраструктурной организации клеток Купфера, касающимся ее белково-синтетического, энергопродуцирующего, вакуолярного аппаратов и дисбаланса в системе MMP-9 / TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6.

Впервые установлено, что ультраструктурная организация клеток Купфера, экспрессия MMP-9, TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6 в условиях нормы, при хронической внутриутробной гипоксии, внутриутробном кандидозном инфицировании имеют межлинейные различия и демонстрируют состояние «дезадаптации» у мышей линии С57В1/6, у мышей линии СВА – состояние «компенсации».

Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, позволяют получить достоверные и доступные анализу результаты.

Диссертация выполнена на достаточном экспериментальном материале с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования и анализа результатов. Сформулированные научные положения и выводы основаны на результатах собственных исследований, не носят характера умозрительных заключений и вытекают из результатов работы.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Мозолевой Софьи Павловны выполнена на высоком научном и техническом уровне с использованием современных методов исследования. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и

практических рекомендаций базируется на грамотном дизайне исследования, достаточном количестве наблюдений, использовании адекватных задачам и цели методам оценки, применении современной аппаратуры.

Задачи исследования адекватны поставленной цели и четко сформулированы, в процессе исследования полностью выполнены.

Основные положения и выводы обоснованы полученными результатами, убедительно аргументированы с привлечением данных научной литературы. Полученные результаты исследования адекватно и полно обработаны статистически с использованием современного программного обеспечения.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и Международных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ (из них 5 статей в изданиях Перечня ВАК).

Автореферат надлежащим образом оформлен, легко и с интересом читается и отражает основное содержание работы. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, материал изложен последовательно и логично.

Оценка содержания диссертации, её выводов и заключений

Диссертация изложена на 152 страницах компьютерного текста. Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка иллюстративного материала и приложений. В разделе «Введение» достаточно обоснована актуальность темы, обозначены новизна и практическая значимость работы, сформулированы цель, логично и четко определены задачи исследования.

Список литературных источников включает 285 публикаций, в том числе 130 иностранных. Работа содержит 14 таблиц и 51 рисунок.

Глава 1 «Обзор литературы» изложена на 23 страницах, посвящена оценке современного состояния вопроса о патологии перинатального периода. Приведен обзор влияния гипоксических состояний и внутриутробных инфекций на развитие плода и новорожденного, в том числе кандидозного инфицирования. Приводятся данные по структурной организации печени плода и новорожденного. Уделяется внимание ультраструктуре клеток Купфера, а также механизмам регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты. Описываются межлинейные различия морфофункциональных параметров органов и систем у мышей линий СВА и С57В1/6. Завершается обзор характеристикой матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора

металлопротеиназ-1, их роли в физиологических и патологических процессах. Сведения выстроены логично и связано.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» приводится характеристика экспериментальных животных, дизайн экспериментальных исследований. Описывается моделирование хронической гипобарической гипоксии и внутриутробного кандидозного инфицирования. Обозначается структура экспериментальных групп. Указываются методы оценки материала и использованное оборудование. Детально описывается методика световой микроскопии печени, электронной микроскопии клеток Купфера, морфометрическое исследование. Текст сопровождается иллюстративным материалом, представленным фотографиями высокого качества. Завершается глава указанием использованных методов статистической обработки результатов.

Глава 3 «Результаты исследования и их обсуждение», изложена на 51 странице, включает описание проведенных исследований. Описывается ультраструктурная организация клеток Купфера и характер экспрессии матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 непаренхиматозными клетками печени у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6 в условиях нормы, в группе с хронической внутриутробной гипоксией и в группе с внутриутробным инфицированием *Candida albicans*. Полученные результаты наглядно демонстрируются гистограммами и фотографиями высокого качества.

В «Заключении» сформулированы основные результаты проведенного исследования. Результаты свидетельствуют о выполнении всех задач, которые были поставлены в рамках общей цели диссертации.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТа. Оформление диссертации соответствует действующим стандартам ГОСТ 7.32-2017.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Расширены представления о морфофункциональных особенностях клеток Купфера и их возможного влияния на паренхиму печени новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6, подвергшихся внутриутробной патологии.

Полученные данные об ультраструктурных изменениях в КК, характере экспрессии MMP-9, TIMP-1 и соотношении их экспрессий MMP-9/TIMP-1 непаренхиматозными клетками печени могут быть полезны для понимания пато- и морфогенеза внутриутробных гипоксии и кандидозного инфицирования у новорожденных, их (клеток Купфера) влиянии на формирование структуры печени в постнатальном периоде, а также для разработки методических подходов

принципов профилактики и лечения некоторых перинатальных патологий, связанных с внутриутробной гипоксией и кандидозным инфицированием, с учетом индивидуальных особенностей организма.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные данные могут послужить методическим обоснованием необходимости учета индивидуальных особенностей новорожденных при внутриутробном инфицировании и гипоксии.

Определение изменений в системе металлопротеиназы / тканевые ингибиторы металлопротеиназ может быть положено в основу методических подходов для прогнозирования индивидуальных рисков повреждения внутренних органов у новорожденных детей. Данные о роли матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе позволяет обосновать внедрение их ингибиторов в качестве патогенетически обоснованных элементов терапии.

При изучении работы возникли вопросы, которые стоило бы обсудить во время защиты:

1. Можно ли рассматривать соотношение MMP-9/TIMP-1 как прогностический фактор для оценки повреждения печени при внутриутробной патологии?

2. Какие специфические проявления в ультраструктурной организации клеток Купфера при внутриутробном кандидозном инфицировании можно указать?

Заключение

Диссертационная работа Мозолева Софьи Павловны «Структурные изменения в печени новорожденных мышей разных линий при внутриутробных гипоксии и кандидозном инфицировании», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.02 – патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – изучение взаимосвязи между ультраструктурной организацией клеток Купфера и экспрессией MMPs и TIMPs непаренхиматозными клетками печени при наиболее распространенных перинатальных патологиях (внутриутробная гипоксия и кандидозное инфицирование) у новорожденных мышей линий СВА и С57В1/6.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов

диссертационная работа Мозолева Софьи Павловны соответствует требованиям п. 9-14 положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор – Мозолева Софья Павловна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.

Отзыв на диссертационную работу обсуждён на заседании кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от «14» 11 2019 г.).

Профессор кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни, 14.03.02 – патологическая анатомия), доцент

Пурлик Игорь Леонидович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2,

Телефон (3822) 53 04 23; e-mail: office@ssmu.ru; <http://www.ssmu.ru>

«14» 11 2019 г.

