

МИНЗДРАВ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)

Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454141  
тел.: (351) 232-73-71, (351) 240-20-20  
e-mail: kanc@chelsma.ru, www.susmu.ru  
ОКПО 01965538, ОГРН 1027403890865,  
ИНН 7453042876/КПП 745301001

УТВЕРЖДАЮ



И.о. ректора, проректор по образовательной  
деятельности

О.С. Абрамовских

2024

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-  
практической ценности диссертации Кошлич Ксении Александровны  
«Структурная организация миометрия при беременности и в послеродовый  
период у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции  
иммобилизированной гиалуронидазой», представленной к защите  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия

### Актуальность исследования

Заболевания печени широко распространены среди населения всех стран, причём их частота тенденции к снижению не имеет. В этой связи возрастает и количество беременных с патологией печени. Поражение печени может регистрироваться вне связи с беременностью и прогрессировать по ходу её развития, являясь самостоятельной нозологической единицей, а также возникать впервые во время беременности и представлять собой осложнение гестации. При этом к самостоятельным заболеваниям печени принято относить аутоиммунный гепатит, вирусные гепатиты, длительное токсическое повреждение печени при приеме лекарственных средств и алкогольной болезни, неалкогольную болезнь печени и цирроз печени, как исход хронического воспаления органа различного

генеза. Во время периода гестации возможно возникновение и развитием таких поражений, как острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром, преэклампсия/эклампсия, внутрипеченочный холестаз и другие. Эти состояния могут привести к маточному кровотечению, прерыванию беременности, преждевременным родам, нарушению инволюции матки в послеродовом периоде, к материнским и перинатальным потерям.

Как известно, печень играет ключевую роль в метаболизме половых гормонов, (эстрогены, прогестерон), которые являются важными регуляторами репродуктивной функции женщины. В связи с этим печеночная недостаточность может привести к нарушению адекватной регуляции гормонального баланса, а также потенциально влиять на процесс восстановления миометрия после родов и развитие субинволюции матки. При этом детали взаимосвязи между процессами послеродовой инволюции миометрия и нарушением функции печени окончательно не изучены, хотя некоторые авторы в качестве ключевых структурных механизмов послеродовой инволюции матки указывают процессы клазмацитоза, апоптоза и некроза миоцитов, значимые в разной степени.

В последние годы предпринимаются попытки разработать эффективный комплекс мер для защиты печени от действия различных повреждающих гепатотропных факторов. В ряде работ продемонстрированы гепатопротективные свойства иммобилизированной гиалуронидазы, обусловленные активацией ростового потенциала как печеночных резидентных клеток-предшественников, так и мигрировавших в пораженный орган стволовых клеток из костного мозга. Установлено, что вызванные иммобилизированным ферментом структурные изменения направлены на предотвращение истощения пула прогениторных клеток в печени, пораженной гепатотропным патогеном, посредством выработки ростовых факторов компонентами печёночного интерстиция и стимуляции мобилизации стволовых клеток из гемопозитической ткани, что способствует их хомингу в пораженный орган. При этом до сих пор недостаточно изучены механизмы развития изменений в миометрии во время беременности и в послеродовом периоде, включая особенности его инволюции в условиях

токсического гепатоза и медикаментозной коррекции.

Все изложенное выше свидетельствует, что диссертационная работа Кошлич Ксении Александровны, посвященная изучению структурных изменений миометрия мышей C57Bl/6 во время беременности и в процессе послеродовой инволюции матки в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой, является актуальной для современной медицинской науки.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В рецензированном исследовании впервые изучены механизмы развития структурных изменений в миометрии у мышей линии C57Bl/6 во время беременности и в послеродовом периоде в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза, которые представлены такими процессами, как клазмацитоз, апоптоз и некроз. Установлено, что у мышей линии C57Bl/6 инволюция матки в условиях острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза не завершается к 15-м суткам после родов, а коррекция смоделированного острого жирового гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой завершает инволюцию матки в физиологический срок после родов, а именно к 10-м суткам.

Показано, что коррекция острого CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой приравнивает соотношения компонентов структурных механизмов в миометрии (клазмацитоза, апоптоза, некроза) к аналогичным у мышей с физиологически развивающейся беременностью и животных, находящихся в послеродовом периоде. При этом установлено, что при остром CCl<sub>4</sub>-индуцированном гепатозе у мышей в послеродовом периоде имеется повышенная экспрессия рецепторов эстрогена в миоцитах, что обуславливает нарушение инволюции матки, а применение иммобилизированной гиалуронидазы восстанавливает баланс половых гормонов (эстрогена и прогестерона) в миометрии, способствуя нормализации послеродовой инволюции матки.

## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключения**

В эксперименте использованы 200 мышей-самок и 50 мышей-самцов линии C57B1/6. Корректный дизайн работы, репрезентативный объем анализируемого материала, обработка полученных данных с использованием современных методов статистики определяют достоверность результатов проведенного исследования. Кроме того, научные положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации Кошлич К.А., основаны на использовании сертифицированного оборудования. Выводы и практические рекомендации основаны на тщательном планировании и этапном выполнении исследования. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике, и существенно дополняют их.

Положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют цели работы, а сделанные выводы – сформулированным задачам. Обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждена статистически достоверными результатами выполненного исследования.

### **Соответствие содержания диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, а именно п. 3 «Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики».

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у мышей с острым CCl<sub>4</sub>-индуцированным гепатозом во время беременности восстановление матки после родов замедляется и не завершается к 15-му дню послеродового периода. Основными механизмами, отвечающими за инволюцию миометрия после родов, являются в большей степени класмацитоз, в меньшей степени – апоптоз и некроз

миоцитов. Применение иммобилизированной гиалуронидазы обуславливает нормализацию экспрессии половых гормонов, что подтверждает в эксперименте её потенциальную эффективность в условиях токсических повреждений печени. Выявленные морфологические изменения открывают новые перспективы и намечают подходы к разработке методов профилактики и коррекции осложнений у женщин, ассоциированных с токсическим воздействием на печень во время беременности.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные данные можно использовать в преподавании патологической анатомии в медицинских вузах в рамках разделов «Патологическая анатомия заболеваний печени», «Патологическая анатомия болезней беременности, родов и послеродового периода».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, из них 1 статья в журнале категории K1 и 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и систем цитирования CA(pt), Scopus, Springer и Web of Science.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и включает в себя обзор литературных источников, детальное описание используемых материалов и методов, результаты проведённого исследования с их обсуждением, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала и приложение. Список литературы представлен 247 источниками, из которых 174 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 45 рисунков и микрофотографий и 6 таблиц,

оформленных как Приложение А.

Во введении отражены актуальность и степень разработанности выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава представлена обзором литературы и отражает современный взгляд на проблему механизмов послеродовой инволюции матки. В обзоре проанализированы представления о морфологической перестройке миометрия мышечей в послеродовом периоде при физиологически протекающей беременности, биологическое значение процессов послеродовой инволюции миометрия, освещены вопросы структурных механизмов инволюции миометрия, таких как апоптоз, аутофагия, клазмацитоз и некроз. Автором рассмотрены вопросы гормональной регуляция беременности, изменений в организме женщины при физиологически развивающейся беременности. Отдельная подглава посвящена заболеваниям печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде и их влиянию на течение послеродовой инволюции матки.

Вторая глава посвящена изложению материалов и методов исследования. Экспериментальный фрагмент работы выполнен на 200 мышах-самках и 50 мышах-самцах линии C57Bl/6. Автором использованы современные морфологические методы: гистологический, иммуногистохимический, электронномикроскопический, морфометрический, адекватные статистические методы исследования.

Третья глава посвящены результатам собственных исследований и их обсуждению. В 1-й подглаве представлены результаты морфологического исследования миометрия мышечей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. 2-я подглава посвящена результатам морфологического исследования миометрия мышечей линии C57Bl/6 в послеродовом периоде в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. В 3-й подглаве автором представлены результаты исследования численной плотности положительной

экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в период беременности в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. 4-я подглава данного раздела работы посвящена рассмотрению результатов численной плотности положительной экспрессии p53 в миометрии мышей линии C57Bl/6 в послеродовой период в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. В 5-й и 6-й подглавах проанализированы результаты оценки экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в миометрии мышей линии C57Bl/6 во время беременности и в послеродовом периоде в условиях острого CCL<sub>4</sub>-индуцированного гепатоза и при его коррекции.

В разделе «Заключение» автор в реферативном стиле отражает основные положения работы с использованием данных научной литературы.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации сформулированы корректно. Список литературы оформлен в соответствии с ГОСТом. В целом диссертация произвела впечатление современного научного исследования, основанного на корректно спланированном дизайне.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных замечаний к материалам диссертации нет.

### **Заключение**

Диссертация Кошлич Ксении Александровны на тему «Структурная организация миометрия при беременности и в послеродовой период у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научно-практической задачи: изучены структурные

изменения миометрия мышцей C57Bl/6 во время беременности и в процессе послеродовой инволюции матки в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазо, что имеет важное значение для медицинской науки, в частности патологической анатомии.

Диссертационная работа Кошлич К.А. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842, с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России 06 ноября 2024 г. протокол № 4.

Отзыв составил:

заведующий кафедрой патологической анатомии  
и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко  
ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Евгений Леонидович Казачков

Евгений Леонидович Казачков,

доктор медицинских наук (3.3.2. Патологическая анатомия), профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Телефон +7(919)323-3974; E-mail: doctorkel@yandex.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Л. Казачкова заверяю.

Начальник управления кадров федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Долгих Диана Сергеевна