

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Волкова Александра Михайловича на диссертацию Ксении Александровны Кошлич выполненную по теме: «Структурная организация миометрия при беременности и в послеродовой период у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Кошлич К.А. посвящено актуальной проблеме современной медицины – механизмам послеродовой инволюции миометрия в условиях патологии печени, поскольку заболевания печени у беременных является одним из серьезных осложнений беременности и обуславливают высокие показатели материнской и перинатальной смертности. С каждым годом заболевания печени становятся всё более распространены среди населения. И соответственно возрастает количество беременных с печеночной патологией. Заболевания печени может возникнуть как до беременности и быть самостоятельной нозологией, так и во время беременности и являться ее осложнением. К самостоятельным заболеваниям печени можно отнести аутоиммунный гепатит, вирусные гепатиты, длительное токсическое повреждение печени при приеме лекарственных средств и алкогольной болезни, неалкогольная болезнь печени и цирроз печени, как исход хронического воспаления различной этиологии. Во время беременности возможно возникновение печеночной патологии, которая может являться осложнением. К таким состояниям можно отнести: острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром, пре- и эклампсия, внутрипеченочный холестаз и другие. Эти причины могут привести к прерыванию беременности, маточному кровотечению, преждевременным

родам, нарушению инволюции матки в послеродовом периоде. В результате таких исходов в статистике фиксируется повышение показателя перинатальной и материнской смертности.

Исследования показывают, что печень играет ключевую роль в метаболизме половых гормонов, таких как эстрогены и прогестерон, которые являются важными регуляторами репродуктивной функции женщины. Во время беременности и послеродовой период уровень этих гормонов значительно меняется, и печень принимает в этом активное участие, активируя и инактивируя их. Печеночная недостаточность может привести к нарушению адекватной регуляции гормонов, что потенциально влияет на процесс восстановления миометрия после родов и приводит к развитию субинволюции матки. Однако связь между процессами послеродовой инволюции миометрия и заболеваниями печени недостаточно изучены

Таким образом, диссертационная работа К.А. Кошлич, проведенная с целью исследования структурных изменений миометрия мышей C57B1/6 во время беременности и в процессе послеродовой инволюции матки в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой является актуальной, перспективной и вносит существенный вклад в развитие патологической анатомии и репродуктивной медицины.

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

Содержание диссертационной работы, основано на достаточном количестве материала. Эксперимент проведен на 200 мышах-самках линии C57B1/6 и последовательно по адекватно сформированным группам раскрывает поставленную цель и задачи исследования. Методология исследования базируются на комплексном подходе, включающем целый ряд морфологических исследований с применением современной аппаратуры и адекватные статистические методы обработки полученных данных.

В диссертационной работе К.А. Кошлич использовала разнообразные методы морфологического исследования: классические гистологические, с

расширенной морфометрией электронномикроскопические и иммуногистохимические с обоснованно подобранной панелью антител исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования автором получены новые научные данные, касающиеся морфологии послеродовой инволюции матки при токсическом гепатозе.

Впервые исследованы механизмы, вызывающие изменения в миометрия у мышей линии C57Bl/6 во время беременности и в послеродовой период в условиях острого токсического гепатоза, индуцированного CCl_4 .

Впервые выявлено, что у мышей линии C57Bl/6 инволюция матки после родов в условиях острого гепатоза, вызванного воздействием тетрахлорметана (CCl_4), не заканчивается к 15 суткам после родов.

Впервые установлено, что коррекция острого CCl_4 -индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой завершает инволюцию матки к 10 суткам (физиологический срок).

Впервые установлено, что экспрессия рецепторов эстрогена в миометрии мышей острым CCl_4 -индуцированным гепатозе возрастает, в сравнении с физиологическим течением беременности.

Значимость для медицинской науки и практической деятельности полученных автором диссертации результатов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у мышей с острым гепатозом, вызванным воздействием тетрахлорметана (CCl_4) во время беременности, восстановление матки после родов замедляется и не завершается к 10-му дню послеродового периода. Основными механизмами, отвечающими за элиминацию миометрия после родов, являются в большей степени клазмацитоз, а также, в меньшей степени, некроз и апоптоз миоцитов.

Выявленные морфологические изменения открывают новые перспективы в разработке методов профилактики, терапевтических стратегий

для коррекции послеродовых осложнений у женщин, подверженных токсическому воздействию на печень во время беременности.

Применение иммобилизированной гиалуронидазы способствовало нормализации экспрессии половых гормонов, что подтверждает её потенциальную терапевтическую ценность в условиях токсических повреждений печени.

Полученные данные можно использовать в преподавании курса по патологической анатомии в медицинских вузах в разделе «Патология беременности и послеродового периода».

Личный вклад автора в разработку научной проблемы, репрезентативность эмпирического материала. Кошлич Ксения Александровна лично провела экспериментальные исследования, макроскопическое, микроскопическое исследования гистологического и иммуногистохимического материала, цифровую микроскопию, морфометрию и статистический анализ.

Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенности.

Диссертация представляет собой завершенное исследование, изложенное на 132 страницах машинописного текста, включает в себя обзор литературных источников, детальное описание используемых материалов и методов, результаты проведённого исследования с их обсуждением, выводы и список использованной литературы. Библиографический список включает 247 наименований, из которых 174 в зарубежных изданиях. Работа проиллюстрирована с помощью 45 рисунков 6 таблиц.

Во «Введении» обоснована актуальность, степень разработанности темы исследования, сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, 3 положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы, внедрение результатов научную работу и практику, личный вклад автора, отражены объем и структура диссертации. Целью исследования

явилось исследовать структурные изменения миометрия мышей C57B1/6 во время беременности и в процессе послеродовой инволюции матки в условиях острого токсического гепатоза и при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. Для выполнения цели автором четко сформулированы 4 задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» показан глубокий анализ современного состояния проблемы послеродовой инволюции. Глава описана хорошим языком, достаточно интересна, более того демонстрирует серьезное понимание автором исследуемой темы. Достаточно полно показаны разработки по заданной теме отечественных и зарубежных ученых как в историческом аспекте, так и в последние годы.

Во 2-й главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, морфологических методов, которые в целом соответствуют поставленным задачам, а также сведения о протоколах иммуногистохимических реакций с подробными данными об использованных антителах. В работе применены современные методы статистической обработки данных с использованием пакетов прикладных компьютерных программ, что обуславливает достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов.

В 3-й главе «Результаты собственного исследования» отражены результаты исследования миометрия от 200 мышей-самок линии C57B1/6 по 10 мышей в группах. Автор представила результаты гистологических электронномикроскопических и иммуногистохимических данных в зависимости от сформированных групп. Патоморфологическое исследование миометрия, выполненное с помощью световой и электронной микроскопии, иллюстрировано микрофотографиями и электронограммами отличного качества, демонстрирующие комплекс гистологических и ультраструктурных изменений миоцитов и интерстициального пространства матки в процессе ее возрастной инволюции. Следует отметить, что гистологическое и иммуногистохимическое исследования проведены с адекватной статистической обработкой. А применение расширенной морфометрией

исследуемых структур позволило получить весомые объективные результаты. В частности, по временным характеристикам инволюции матки.

В «Заключении» автором обобщены полученные результаты диссертационной работы, и автор обоснованно сопоставляет результаты собственного исследования с литературными данными.

Сформулированные в диссертационной работе К.А. Кошлич 6 выводов и практические рекомендации обоснованы и отражают основные положения и являются логичным завершением диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.

Диссертация К.А.Кошлич является самостоятельным и законченным исследованием, принципиальных замечаний к тексту диссертации нет.

По диссертации в порядке дискуссии к автору возникли следующие вопросы:

1. При остром СС14- индуцированном гепатозе к 18-м суткам беременности было установлено, что в миометрии объёмная плотность класмацитоза возрастала в 2,1 раза. В этой связи вопрос, это было истинное возрастание цитоплазматических конгломератов или это было связано с недостаточным аутофагоцитозом или отсутствием фагоцитоза за счет недостаточного количества макрофагов?
2. Отличаются ли показатели инволюции матки в данном эксперименте или по литературе в зависимости от количества новорожденных мышат?
3. В проведенном исследовании было установлено, что так же, как и в норме в процессе послеродовой инволюции миометрии у мышей в условиях острого индуцированного гепатоза присутствовали все механизмы ее развития – класмацитоз, апоптоз, некроз. Вопрос – изменилось ли соотношение этих компонентов в условиях гепатоза относительно нормальной протекающей инволюции матки?

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из которых 3 научные статьи в журналах из списка рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Из них одна статья в журнале, входящем реферативные международные базы данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Содержание автореферата и научных трудов, опубликованных по теме диссертации, полностью отражают основные аспекты диссертационного исследования. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК «Положения о порядке присуждения ученых степеней», п. 25.

Заключение

Диссертационное исследование К.А. Кошлич на тему: «Структурная организация миометрия при беременности и в послеродовой период у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при коррекции иммобилизированной гиалуронидазой», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2 - Патологическая анатомия, выполненное под научным руководством д.м.н., профессора Александра Петровича Надеева, является актуальным и содержит решение научно-практической задачи: изучены особенности структурных изменений в миометрии мышей C57Bl/6 в период беременности и в процессе послеродовой инволюции матки в условиях острого токсического гепатоза и коррекции иммобилизированной гиалуронидазой. Результаты исследования, имеют как научную новизну, так и практическую значимость и полностью отвечают требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и возможности практического внедрения диссертационная работа Кошлич Ксении Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г. «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Врач-патологоанатом патологоанатомического
отделения ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени академика Е. Н.
Мешалкина» г. Новосибирск; доктор
медицинских наук (специальность 3.3.2 –
патологическая анатомия)

Телефон: 8-913-914-09-98

e-mail: a_volkov@meshalkin.ru

[Signature]

Волков Александр Михайлович

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, тел.: +7(383)347-60-66, mail@meshalkin.ru

Подпись доктора медицинских наук Волкова Александра Михайловича заверяю:

Заместитель генерального директора
ФГБУ «НМИЦ

им. академика Е.Н. Мешалкина»,
Минздрава России по научной работе,
доктор медицинских наук

«21» ноября 2024г.

Александр Борисович Романов

