

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Толибовой Гулрухсор Хайбуллоевны на диссертацию Кошлич Ксении Александровны на тему «Структурная организация миометрия при беременности и в послеродовый период у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность избранной темы

Актуальность диссертационного исследования Кошлич Ксении Александровны не вызывает сомнений, так как патология гепатобилиарной системы занимает ведущее место в структуре гастроэнтерологических заболеваний, не имеет тенденции к снижению, несмотря на многочисленные исследования в данной области. Одной из главных и нерешённых проблем современного акушерства являются гепатопатии во время беременности.

Следует отметить, что гепатопатии, связанные с беременностью, такие как преэклампсия и HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) и холестатический гепатоз беременных является одним из грозных осложнений течения беременности и родов, что, в свою очередь, может детерминировать перинатальную и материнскую смертность. Роль наследственных, экологических, инфекционных, гендерных факторов в развитии патологии печени не вызывает сомнений, доказано, что женский пол является фактором риска для данных заболеваний.

Известно, что в генезе гепатобилиарной патологии значимую роль играют половые стероидные гормоны эстрогены и прогестерон, изменяющие функционирование практически всех органов и систем при беременности. Концентрация гормонов в крови увеличивается с ранних сроков гестации и достигает максимума к III триместру. Непосредственно перед родами повышается концентрация свободного эстрадиола, синтезируемого плацентой, что усиливает экспрессию окситоциновых рецепторов в миометрии, при этом уровень прогестерона накануне родов и в родах не снижается.

При патологии печени во время беременности происходит десинхронизация рецепторного профиля – эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, рецепторов к простагландину, окситоцину и гистамину, что по совокупности приводит к нарушению сократительной активности миометрия и последующему нарушению инволюции матки. В тоже время нарушение трансформации миометрия при гепатопатии остаётся малоизученным.

Гепатотоксиканты, используемые на экспериментальных моделях, позволили установить универсальность патогенеза и морфогенеза токсических поражений печени, при этом выявление главных детерминант нарушения трансформации миометрия при патологии печени является важной задачей в современной медицине.

Исследование гиалуронидазы, участвующей в иммуногенезе и ангиогенезе с целью восстановления морфофункционального состояния тканей при патологии печени является перспективным направлением, что позволит внедрить в клиническую практику применение высокоэффективных препаратов для профилактики и терапии данной патологии.

В связи с изложенным, диссертационная работа К.А. Кошлич, посвященная изучению структурной организации миометрия при беременности и в послеродовом периоде у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой, является актуальной и своевременной.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Диссертация выполнена на достаточном количестве материала (200 самках и 50 самцах мышей линии C57Bl/6,) с использованием современных высокоинформативных методов морфологического исследования (световая микроскопия, электронная микроскопия, иммуногистохимическое исследование с последующей цифровой

морфометрией). Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и практическим рекомендациям.

Результаты диссертации доложены на многочисленных российских и международных научных конференциях, опубликованы в 7 печатных работах, из них 1 статья в журналах категории К1, две статьи в журнале категории К3, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 статья в журнале, входящим в международную реферативную базу данных Scopus и Web of Science, что является достаточным для публикации основных результатов диссертационного исследования.

Достоверность и новизна исследования полученных автором результатов

Достоверность основных положений и выводов диссертации не вызывает сомнений. По результатам выполненного исследования впервые определены особенности морфологических изменений в миометрии при остром токсическом гепатозе во время беременности и в послеродовом периоде.

Автором, впервые исследованы структурные механизмы, вызывающие изменения в миометрии у мышей линии C57Bl/6 во время беременности и в послеродовом периоде в условиях острого CCl₄-индуцированного гепатоза, и представленные такими процессами как клазмацитоз, некроз и апоптоз.

Впервые показано, что у мышей линии C57Bl/6 инволюция матки в условиях острого CCl₄-индуцированного гепатоза не завершается к 15-м суткам после родов.

Впервые установлено, что коррекция острого CCl₄-индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой завершает инволюцию матки к 10-м суткам (физиологический срок) после родов у мышей.

Впервые установлено, что коррекция острого CCl₄-индуцированного гепатоза иммобилизированной гиалуронидазой приравнивает соотношения компонентов структурных механизмов в миометрии (клазмацитоза, апоптоза,

некроза) к аналогичным у мышей с физиологически развивающейся беременностью и послеродовым периодом.

Впервые установлено, что при остром CCl_4 -индуцированном гепатозе у мышей имеется повышенная экспрессия рецепторов эстрогена в миоцитах в послеродовом периоде, что обуславливает нарушение послеродовой инволюции матки, а применение иммобилизированной гиалуронидазы восстанавливает баланс половых гормонов (эстрогена и прогестерона) в миометрии, способствуя нормализации послеродовой инволюции матки.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования расширяют представления об особенностях структурной организации миометрия во время беременности и в послеродовом периоде у мышей при остром CCl_4 -индуцированном гепатите и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой.

Верифицированы структурные особенности изменения миометрия после родов в условиях острого токсического поражения печени, индуцированного CCl_4 , в эксперименте. В частности, установлено, что основными механизмами, отвечающими за восстановление морфофункционального состояния миометрия после родов, являются в большей степени класмацитоз и в меньшей степени некроз и апоптоз миоцитов.

Выявленные морфологические изменения миометрия в условиях острого токсического экспериментального поражения гепатоцитов после применения иммобилизированной гиалуронидазы открывают новые перспективы в разработке профилактических и терапевтических стратегий для коррекции постнатальных осложнений у женщин при токсической гепатопатии во время беременности и составляют практическую значимость в клинической практике.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России по теме «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при воздействии факторов экзо- и эндогенной природы:

межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации 121061500014-3.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и включает в себя обзор литературных источников, детальное описание используемых материалов и методов, результаты проведенного 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 6 таблиц, оформленных как Приложение А.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, степень разработанности темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, кратко представлены методология и методы исследования, отражены положения, выносимые на защиту, степень достоверности, апробации работы, внедрение результатов исследования, публикации, личный вклад автора.

Первая глава «Обзор литературы» состоит из 9 подглав, представлена на 27 страницах, где подробно изложен гистогенез, морфогенез и саногенез перестройки миометрия мышцей при физиологически протекающей беременности и в послеродовом периоде, подробно представлены механизмы инволюции миометрия: апоптоз, аутофагия, клазмацитоз и некроз. Особое место в обзоре занимает анализ мировой литературы относительно гормональной регуляции беременности, экспрессии половых стероидных гормонов. Также представлен анализ заболеваний печени во время беременности, родов и послеродовом периоде.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» представлена на 4 страницах, с подробным описанием дизайна экспериментального исследования в виде 4 серий опыта: первая группа – интактная группа – самки мышей линии C57Bl/6 с физиологической беременностью; вторая группа – контрольная группа – самки мышей линии C57Bl/6 с физиологической беременностью и введением иммобилизированной гиалуронидазы (ИГ) на 14-е сутки беременности; третья группа – опытная группа – беременные самки мышей линии C57Bl/6 с острым CCl₄-индуцированным гепатозом на 13-е сутки беременности (CCl₄); четвертая группа – беременные самки мышей линии C57Bl/6 с острым CCl₄-индуцированным гепатозом на 13-е сутки беременности и его коррекцией иммобилизированной гиалуронидазой (CCl₄ + ИГ) на 14-е сутки гестации.

Методы исследования гистологическое, иммуногистохимическое с подробным описанием сведений об антителах, использованных для иммуногистохимического анализа, клоны, производитель данных антител (ER, PR, p53), представлен метод электронной микроскопии для верификации клазмацитоза в миоцитах, морфометрические и статистические методы исследования завершают главу.

Третья глава «Результаты исследования и их обсуждение» состоит из 6 подглав, представленных на 43 страницах, иллюстрирована 20 микрофотографиями гистологического и иммуногистохимического исследований, электронной микроскопии. В главе отражены морфологические изменения в печени и миометрии мышей с подробным описанием гистологических структур в норме и при индукции токсического поражения печени, иммуногистохимическая верификация экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, экспрессия p53. Сравнительный аспект проведенного автором исследования представлен в 12 диаграммах. Представленные микрофотографии гистологических, иммуногистохимических и электронных исследований высокого качества.

Глава «Заключение» завершает основные результаты диссертационной работы. Автор в 12 страницах отражает структурную организацию миометрия у мышей исследованных групп и сопоставляет полученные результаты с другими исследованиями. Глава иллюстрирована 13 диаграммами. Выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, основываются на результатах исследования и логично связаны с целью и задачами работы. Список литературы оформлен в соответствие с ГОСТом. В приложение А представлены результаты статистического анализа в 6 таблицах.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает ее положения и полученные результаты. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Вопросы в порядке дискуссии:

1. С чем связано повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов в миометрии послеродового периода при острой CCl₄-индуцированной печеночной патологии?
2. По Вашему мнению, где основная точка приложения иммобилизированной гиалуронидазы в гепатобиллирной системе?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Кошлич Ксении Александровны на тему «Структурная организация миометрия при беременности и в послеродовый период у мышей в условиях острого токсического гепатоза и при его коррекции иммобилизированной гиалуронидазой», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Надеева Александра Петровича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи о патоморфологических особенностях структурной организации миометрия при беременности и в послеродовом периоде при остром токсическом гепатозе, что имеет большое значение для развития медицины (патологической анатомии, акушерства и гинекологии).

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикаций материалов исследования в научных рецензируемых изданиях диссертация К.А. Кошлич соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Кошлич Ксения Александровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, доктор медицинских наук (3.1.4. – Акушерство и гинекология, 3.3.2.– Патологическая анатомия), заведующий отделом патоморфологии, заведующий патологоанатомическим отделением Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукции имени Д.О. Отта»

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, дом 3

Тел: 8 (812) 328-98-33

E-mail: iagmail@ott.ru

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна

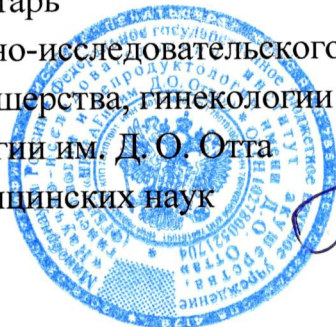
Дата: 21 ноября 2024 г.

Подпись заведующего отделом патоморфологии, заведующего патологоанатомическим отделением, д.м.н. Г.Х. Толибовой.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь

ФГБНУ Научно-исследовательского
института акушерства, гинекологии и
репродуктологии им. Д. О. Отта
кандидат медицинских наук



Пачулия Ольга Владимировна