

ОТЗЫВ

официального оппонента

по диссертации К.Ю.ТИХАЕВОЙ «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия (Клинико-экспериментальное исследование)», представленной в диссертационный совет Д208.038.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

1. Актуальность избранной темы исследования

Межклеточный матрикс уже длительное время рассматривается не только как опора клеток и тканей, но и как активный участник и регулятор многих физиологических и патологических процессов. Структурные белки и их обмен в норме и патологии определяют физиологию любой ткани. При избыточном разрушении структурных белков происходит деградация ткани, при недостаточной интенсивности обмена – фиброз. Обмен белков межклеточного матрикса – обязательный компонент процесса репарации любой ткани, в том числе при остром и хроническом воспалении. Хронический эндометрит - хронический воспалительный процесс. Существующие стандарты лечения, основой которых является этиотропная антибактериальная терапия не приводит к полному излечению хронического эндометрита. Это дает основания утверждать, что механизмы хронизации воспаления изучены недостаточно и бактериальный фактор играет роль в патогенезе хронического эндометрита только как иницирующий механизм. В качестве возможных ведущих механизмов хронизации воспаления рассматриваются, в первую очередь, местные и системные нарушения иммунного ответа, а так же нарушение резистентности ткани в ответ на внедрение флорогена. Хорошо изучена роль желатиназы В в деструктивно-воспалительном процессе и ремоделировании в

ряде тканей, но в тканях эндометрия на фоне хронического эндометрита эти процессы изучены недостаточно. Еще менее изучены механизмы активации матриксных металлопротеиназ при патологии и в этой связи актуальность данного исследования не вызывает сомнения. Представляет особый интерес попытка экзогенной регуляции активности матриксинов в поврежденных тканях, как формы патогенетической терапии. Таким образом диссертационное исследования Тихаевой Ксении Юрьевны «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия (клинико-экспериментальное исследование)», а также разработка патогенетически обоснованной коррекции является своевременной и актуальной.

2. Степень достоверности и новизна результатов исследования

В исследовании четко сформулирована цель и задачи. В соответствии с поставленной целью и задачами было проведено клиническое и экспериментальное исследование. Клиническая часть представляет собой ретроспективное исследование, в которое включено 45 образцов эндометрия. Экспериментальная часть проведена на 60 крысах линии Вистар. Автором использованы современные и информативные гистологические, иммуногистохимические, биохимические методы. Для оценки активности желатиназы В определялась интенсивность экспрессии и удельное число желатиназа В позитивных клеток в строме и железистом эпителии эндометрии. Оценка интенсивности перекисного окисления липидов проведена по уровню содержания первичных и вторичных продуктов пероксидации, в частности диенового конъюгата и малонового диальдегида, содержание магния измерялось в сыворотке и в эритроцитарной массе крови, что позволяло оценить перераспределительные механизмы внутриклеточного пула магния. Помимо этого использованы классические методы оценки морфологии ткани эндометрия и количественная оценка инфильтрата.

Все полученные данные были обработаны адекватными статистическими методами. При этом, использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Выводы вытекают из полученных результатов исследования. Учитывая высокий методологический уровень исследования, работа отличается высокой достоверностью.

В исследовании впервые определено уменьшение удельного числа и интенсивности экспрессии желатиназа В-позитивных клеток в стромально-клеточном компоненте эндометрия на фоне его хронического воспаления в эксперименте у крыс и в образцах эндометрия у женщин с повторяющимися неудачами имплантации при лечении бесплодия методами ВРТ.

Данные, полученные автором, позволили определить положительную связь между уровнем содержания магния в эритроцитарной массе крови оттекающей из зоны повреждения и числом желатиназа В-позитивных клеток в строме эндометрия на фоне его экспериментального хронического воспаления.

Показано положительное влияние магнийсодержащих препаратов в эксперименте и в клинике на показатели удельного числа и интенсивности экспрессии желатиназы В в строме эндометрия, а также на показатели интенсивности деструкции ткани.

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

Достоверность результатов проведенного исследования определяется адекватным дизайном диссертационной работы, позволяющим решить поставленную цель и задачи. Число экспериментальных животных и количество образцов эндометрия женщин с хроническим эндометритом достаточно для обоснования выводов. Экспериментальный фрагмент исследования выполнен на 60 самках крыс линии Вистар, на которых моделировалось хроническое воспаление эндометрия по оригинальной методике, разработанной и запатентованной автором. В клинический фрагмент

работы включены данные изучения 45 образцов эндометрия женщин. В работе использованы современные, высокоинформативные методы исследования.

Основные результаты исследования представлены в соответствующих главах, а также проведен подробный анализ и сопоставление данных полученных автором с результатами других исследователей. Выстроена логичная цепь патогенеза хронического воспаления эндометрия с учетом новых данных, полученных автором. Положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации вытекают из полученных результатов в соответствии с поставленной целью и задачами. Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом наблюдений и детальным анализом полученных данных с использованием адекватных статистических методов.

4. Научная и практическая значимость результатов исследования, конкретных рекомендаций по их использованию

Научно-практическая значимость работы заключается в получении новых данных о роли матриксных металлопротеиназ, в частности желатиназы В в патогенезе хронического воспаления эндометрия. Выявлено уменьшение удельного числа и интенсивности экспрессии желатиназа В-позитивных клеток в стромально-клеточном компоненте эндометрия на фоне его хронического воспаления в эксперименте у крыс и в образцах эндометрия, полученных у женщин с повторяющимися неудачами имплантации. Выявлено влияние уровня магнестии на показатели активности желатиназы В в строме эндометрия, определена отрицательная связь между числом желатиназа В-позитивных клеток в строме эндометрия с интенсивностью пероксидации.

Практическая значимость обосновывается данными о положительном влиянии магнийсодержащих препаратов на эффективность терапии хронического эндометрита. Автор предлагает оптимальный путь введения магнийсодержащих композиций. Полученные данные внедрены в учебный

процесс на ряде кафедр Волгоградского государственного медицинского университета.

5.Отрицательные стороны работы

В работе есть ряд стилистических ошибок и неточностей, которые однако не умаляют общего положительного впечатления от работы. При изучении материалов исследования возникали вопросы, требующие разъяснения и уточнения.

1. Почему активность желатиназы В проводилась не методом зимографии, а иммуногистохимическим методом?

2. В разделе «новизна» указано, что у крыс с экспериментальным хроническим эндометритом на 51 сутки с момента начала моделирования происходила интенсификация процессов ПОЛ, в то время как в разделе «методы» указано, что уже на 41 сутки формировались морфологические изменения, характерные для эндометрита. Почему на фоне ранее развившихся патоморфологических сдвигов еще не было биохимических изменений, отражающих наличие стрессовых реакций.

3. Чем обусловлена доза корректирующего препарата «бишофит», почему она не указана в мг/кг.? В чем состоит механизм терапевтического действия данного препарата?

4. Как можно объяснить, что на этапе хронизации воспаления эндометрия у крыс изменения исследуемых показателей происходили только в стромально-клеточном компоненте тканей, в то время как в железистом эпителии уровень их оставался неизменным?

5. Как известно, этиология хронического эндометрита у женщин бывает как инфекционной, так и асептической, зависят ли от этиологии особенности матриксных металлопротеиназ и магний-кальциевого баланса?

6. Сульфат магния в виде электрофореза применяется в физиотерапии эндометрита много лет. Зачем предлагать для внедрения и выносить на защиту

то, что давно используется в восстановительной терапии данного гинекологического заболевания?

7. В 4-м выводе указано, что «введение магнийсодержащих композиции приводило к увеличению интенсивности экспрессии желатиназы В-позитивных клеток, макрофагов..., что отражает активацию более эффективных механизмов воспаления». Какие механизмы имеются в виду и в чем их большая эффективность?

6. Степень завершенности исследования в целом и качество оформления диссертации

Поставленные диссертантом цель и задачи, были достигнуты. В связи с этим исследование можно считать завершенным.

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста. Диссертация выполнена в традиционном стиле. Содержит введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», главы результатов исследования, обсуждение полученных результатов, практические рекомендации и выводы, литературный список, включающий труды отечественных и зарубежных авторов. Материалы диссертационного исследования наглядно иллюстрированы таблицами, схемами и рисунками.

Во введении обосновывается актуальность и новизна исследования. В обзоре литературы приведены современные сведения по изучаемой теме. Проблема хронического воспаления эндометрия рассмотрена с разных сторон: с позиции инфекционной патологии и с позиции патологии внеклеточного матрикса, играющего важную роль в патогенезе воспаления. В обзор включены как новейшие, так и классические данные российских и зарубежных авторов. Совместное использование новейших и классических данных позволяет более глубоко и многопланово взглянуть на изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно изложен план исследования. Помимо этого, подробно представлены гистологические,

иммуногистохимические и биохимические методы исследования, использованные в работе.

В работе три главы собственных результатов. В третьей главе представлены результаты клинической части, включающие морфологические и иммуногистохимические методы исследования. В четвертой главе представлены данные экспериментальных исследований на крысах, включавшего морфологические, иммуногистохимические и биохимические методы исследования. В пятой главе проведена оценка эффективности препарата магния как патогенетической терапии хронического воспаления эндометрия в эксперименте и в клинике.

В главе «Обсуждение», полученные результаты описаны в сопоставлении с данными других исследователей и уже известными представлениями о патогенезе данной нозологии.

7. Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Основные результаты исследования в достаточном объеме опубликованы в периодической печати, в том числе три статьи в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для опубликования материалов диссертаций. Так же результаты исследования представлены на научных и научно-практических конференциях. Автором разработана оригинальная методика моделирования хронического воспаления эндометрия у крыс, на которую получен патент.

Автореферат полностью отражает содержание и основные положения диссертации.

Заключение

Диссертация К.Ю. Тихаевой «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия (клинико-экспериментальное исследование)» посвящена актуальной проблеме современной патофизиологии репродуктивной системы. Работа выполнена на

современном научно-методическом уровне. Результаты исследования содержат решение актуальной задачи для патологической физиологии в рамках изучения патогенеза хронического воспаления и его патогенетической терапии. По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям Положения ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Содержание диссертации с учетом изложенных в ней выводов и рекомендаций соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия (клинико-экспериментальное исследование)» соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 21.04.2016., №335) а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО

РостГМУ Минздрава России,

заслуженный деятель науки РФ,

Лауреат премии Правительства РФ,

Доктор медицинских наук, профессор

Александр Алексеевич Кожин

29 августа 2017 г.

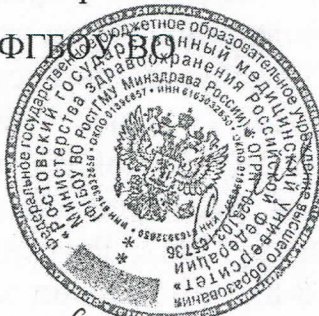
Подпись профессора А.А.Кожина заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО

РостГМУ Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент

Н.Г.Сапронова



344022, г. Ростов-на-Дону,
Нахичеванский пер., 29, тел. 8(8862)504200