

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Ставропольский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения

Российской Федерации, профессор

Кошель Владимир Иванович



« 12 »

2017 г.

### ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации ассистента кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Тихаевой Ксении Юрьевны «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия (клинико-экспериментальное исследование)», представленную в диссертационный совет Д 208.038.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Хроническое воспаление, является актуальной проблемой современной медицины. Длительное, малосимптомное, прогрессирующее течение и

трудности в диагностике – отличительные черты хронического воспаления. Несмотря на успехи фармакологии, хроническое воспаление отличается низкой эффективностью стандартной, в том числе антибактериальной терапии.

Современные данные отмечают отсутствие в большинстве случаев инфекционного агента при бактериологическом исследовании на фоне хронического эндометрита, а это указывает на необходимость поиска значимых эндогенных звеньев его этиопатогенеза. Привычный взгляд на хронический эндометрит, как на патологию инфекционного генеза, в настоящий момент неактуален. Исходя из современных данных о патогенезе хронического воспаления, более уместно считать хронический эндометрит срывом механизмов воспаления. При этом важную роль в механизмах эффективного локального завершения воспаления отводится обмену белков внеклеточного матрикса и матриксным металлопротеиназам. Эти ферменты отличаются разнонаправленностью действия, сложностью регуляции их активности. В литературе описана роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в физиологии и патологии любой ткани. Роль желатиназы В в патогенезе хронического эндометрита недостаточно изучена, равно как и механизмы эндогенной регуляции матриксинов в физиологии и патологии.

#### **Связь диссертации с планами соответствующих отраслей науки.**

Диссертация К.Ю. Тихаевой «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия (клинико-экспериментальное исследование)» разрабатывалась в рамках научной проблемы изучаемой на кафедре патофизиологии, клинической патофизиологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

#### **Научная новизна диссертационного исследования.**

В работе Тихаевой Ксении Юрьевны впервые показана роль желатиназы В в хронизации экспериментального воспаления эндометрия.

Автором обнаружено, что на фоне морфологических признаков хронического воспаления эндометрия в эксперименте, изменялись показатели активности желатиназы В: удельное число и интенсивность экспрессии желатиназа-В позитивных клеток уменьшалось в клеточном компоненте стромы. Помимо этого, выявлено, что у крыс с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия, происходил сдвиг в балансе между интенсивностью перекисного окисления липидов и активностью ферментов антиоксидантной защиты. В совокупности, морфологические признаки хронического воспаления, интенсификация локальной пероксидации, снижение скорости обмена белков внеклеточного матрикса, очевидно, отражают недостаточность защитных механизмов на фоне данной нозологии.

В работе проведена оценка уровня магнезии в условиях хронического эндометрита в эксперименте. Обнаружено регионарное снижение уровня магния у экспериментальных животных в крови, оттекающей от зоны повреждения. При этом уровень магния отрицательно коррелировал с интенсивностью пероксидации, но определена положительная связь с показателями активности желатиназы В. Выявленная закономерность, очевидно, указывает на вовлеченность ионов магния в механизмы обмена белков внеклеточного матрикса, а, следовательно, и механизмы репарации любой ткани.

В работе определено оптимизирующее влияние уровня магнезии, на показатели экспрессии желатиназа-В позитивных клеток в тканях эндометрия. При этом, по данным автора, под влиянием магнийсодержащей композиции восстанавливалось удельное число, интенсивность экспрессии желатиназа В позитивных клеток, увеличивалась макрофагальная, лимфоцитарная инфильтрация в ткани эндометрия у крыс с экспериментальным хроническим воспалением эндометрия. Магнийсодержащая композиция также оказывала влияние на интенсивность пероксидации, а именно приводила к снижению содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, на фоне увеличения активности

каталазы. Указанные изменения могут являться отражением оптимизации условий для завершения механизмов воспаления и активации пролиферации.

Полученные в эксперименте данные нашли подтверждение при анализе образцов эндометрия, полученных у женщин, которым помимо стандартных назначений в комплексную терапию был включен курс электрофореза сульфатом магния. В образцах эндометрия обнаружены иммуногистохимические признаки увеличения активности желатиназы В на фоне положительных изменений морфологических показателей хронического воспаления в тканях.

#### **Обоснованность использования методов, полученных результатов и положений диссертации.**

Соискателем использованы современные, информативные и адекватные задачам методы исследования. Выводы и рекомендации вытекают из существа проведенных исследований, научно обоснованы и подтверждены фактически. В соответствии с целью работы, проведены исследования на 60 самках крыс линии Wistar и на 45 образцах эндометрия, полученных у женщин с бесплодием. Автором использованы разные методы статистической обработки, включая критерий Стьюдента, Манна-Уитни. Результаты исследования обработаны статистически с помощью компьютерной программы STATISTIKA-6 (StatSoft. Inc., США; <http://www.statsoft.ru/>). Работа написана ясным языком с использованием таблиц и иллюстраций.

Полученные таким образом результаты показывают значимую роль желатиназы В и уровень содержания магния в ткани в патогенезе хронического воспаления эндометрия, а также эффективность патогенетической терапии хронического эндометрита препаратами магния.

#### **Степень завершенности исследования и качество оформления диссертации.**

Диссертация является завершенным клинико-экспериментальным исследованием, выполненным на высоком научно-методическом уровне и содержащим новые научные положения. Выводы работы соответствуют поставленной цели и задачам. Диссертация спланирована, выполнена и оформлена в традиционном стиле. Содержит введение, обзор литературы, главы материалов и методов исследования, три главы результатов исследования, обсуждения результатов, выводы, практические рекомендации и литературный список, включающего труды российских и зарубежных авторов. Материалы диссертационного исследования наглядно иллюстрируются таблицами, схемами, графиками.

Список литературы содержит 217 источников, из них 109 отечественных и 108 зарубежных.

Основные положения работы представлялись и обсуждались на конференциях:

- 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 2015 г;
- 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», 2016 г;
- XXVI международной конференция РАРЧ "Репродуктивные технологии сегодня и завтра", 2016 г;
- XIII съезде молодежных научных обществ медицинских и фармацевтических ВУЗОВ России и стран СНГ, 2016 г;

Получен патент на изобретение №2580986: Способ моделирования экспериментального хронического воспаления эндометрия у крыс / К.Ю.Тихаева, Л.Н.Рогова, Л.В.Ткаченко. Патент зарегистрирован в государственном реестре Российской Федерации 21 марта 2016 года.

**Значимость для науки и практики результатов исследования**

В работе получены новые данные о механизмах хронизации воспаления эндометрия, в частности, выявлена значимая роль в поддержании воспаления неадекватного ремоделирования ткани. Магний выступает как фактор, регулирующий активность желатиназы В в тканях эндометрия на фоне его хронического воспаления у крыс. В условиях экспериментального хронического воспаления эндометрия, на фоне применения магнийсодержащей композиции, уменьшились показатели, отражающие повреждение тканей. Это в первую очередь морфологические признаки воспаления в тканях эндометрия, уменьшение содержания продуктов пероксидации, а так же восстановление показателей экспрессии желатиназа В позитивных клеток в строме эндометрия.

Материалы исследования выявляют тесную взаимосвязь нарушений морфологии тканей с интенсивностью пероксидации, активностью желатиназы В, а также, обменом магния.

Полученные автором на лабораторных животных данные подтверждены в клиническом исследовании при изучении образцов эндометрия, полученных у женщин с хроническим эндометритом и повторяющимися неудачами имплантации, при лечении бесплодия методами ВРТ.

В целом полученные данные дополняют современные представления о роли матрикса и матриксных металлопротеиназ в патологии репродуктивной системы, показывают роль магния, как фактора, стимулирующего активность желатиназы В в тканях эндометрия, показывают его вовлеченность в патогенез хронического воспаления матки.

Значимость магния в патогенезе хронического воспаления эндометрия подтверждена как в эксперименте, так и в клиническом исследовании. Это дает основания рекомендовать включение магнийсодержащих препаратов в комплексную терапию хронического эндометрита.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации.**

Результаты диссертации внедрены на кафедрах патофизиологии и клинической патофизиологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, на кафедре акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Полученные данные имеют существенное значение для патофизиологии и практической гинекологии, развивая и дополняя теоретические и научно-практические положения об особенностях патогенеза хронического воспаления репродуктивных тканей.

Материалы работы могут быть рекомендованы широкому кругу специалистов, в том числе патофизиологам, акушерам-гинекологам, а так же студентам ВУЗОВ при изучении соответствующих разделов клинической патофизиологии и гинекологии.

### **Замечания по диссертации**

Замечания по диссертационной работе носят редакционный характер и не имеют принципиального значения для научной составляющей.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация К.Ю. Тихаевой на тему: «Роль желатиназы В и магний-кальциевого баланса в патогенезе хронического воспаления эндометрия. (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, является законченным трудом, в котором решается задача определения роли желатиназы В, магния и продуктов пероксидации в механизмах развития хронического воспаления эндометрия в эксперименте и клинике. Выявляется новый патогенетически обоснованный подход в лечении хронического воспаления. С учетом изложенного, работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, в связи с чем рекомендуется к публичной защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Тихаева Ксения Юрьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол №1, от « 31 » августа 2017 года.

Заведующий кафедрой патофизиологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Ставропольский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук



Е.В. Щетинин



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), Россия, 355017, г.Ставрополь, ул.Мира, 310; Тел.+7 (8652) 30-23-31; e-mail: postmaster@stgmu.ru;  
Адрес официального сайта в сети «Интернет»: www.stgmu.ru