

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского
Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



А.С. Федонников

« 3 » июня 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация «Морфологические особенности яичек плодов при патологическом течении беременности» выполнена на базе кафедры патологической анатомии и Центра коллективного пользования НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России.

Палатова Татьяна Васильевна, 1988 года рождения, гражданка РФ, окончила ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России в 2011 году по специальности «Педиатрия».

В период подготовки диссертации с 2012 г. по 2020 г. Палатова Татьяна Васильевна обучалась в очной аспирантуре при кафедре патологической анатомии. В результате обучения освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 30.06.01 - Фундаментальная медицина, наименование научной специальности 14.03.02 – патологическая анатомия. Отчислена из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов от 31 августа 2020 года № 22 выдана в ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

С 2012 года по настоящее время работает ассистентом кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Научный руководитель: Маслякова Галина Никифоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Морфологические особенности яичек плодов при патологическом течении беременности», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Палатовой Татьяны Васильевны на тему «Морфологические особенности яичек плодов при патологическом течении беременности» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 - Патологическая анатомия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Галины Никифоровны Масляковой, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время большое внимание уделяется снижению показателей здоровья населения, в том числе и репродуктивного. Так, доля бесплодных браков составляет 15 %, при этом мужское бесплодие достигает 45-50% в общей структуре заболеваний репродуктивной системы (Jungwirth

A., Diemer T., Dohle G.R. et al., 2017). В 30-40 % случаев этиология мужского бесплодия остается не выясненной (Sadeghi M. R., 2015; Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al., 2017).

Большинство отечественных и зарубежных авторов считают причинами идиопатического бесплодия в патологии, влияющей на гонадогенез плода, вредные привычки и заболевания матери, нарушения маточно-плацентарного кровообращения, а также неблагоприятные воздействия окружающей среды (Фомина М.П., 2015; Кульченко Н.Г., 2016; Skakkebaek N.E. et al., 2016).

Самой распространенной патологией в период беременности является внутриутробная гипоксия плода (Марковский В.Д., Сорокина И.Д., 2014; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2016; Кузнецов П.А., 2017).

Исследования, посвященные изучению морфофункциональных изменений в органах репродуктивной системы плода под действием гипоксии, немногочисленны и носят в основном экспериментальный характер, хотя именно внутриутробная гипоксия является наиболее частым повреждающим фактором. До настоящего времени окончательно не установлено, какие физиологические, морфологические, морфометрические и иммуногистохимические изменения претерпевает репродуктивная система плода в условиях внутриутробной гипоксии.

В связи с этим, изучение структурно-функциональных особенностей яичек у плодов, формирующихся в условиях острой и хронической внутриутробной гипоксии является актуальным.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

В рамках выполнения диссертационного исследования Палатова Татьяна Васильевна принимала непосредственное участие в разработке концепции и дизайнов экспериментальных исследований, участвовала во всех этапах проведенных исследований: от постановки задач до обсуждения результатов.

Автор лично принимала участие в проведении экспериментов и отборе образцов для исследований; проведении комплексного анализа результатов морфологического, морфометрического и иммуногистохимического методов исследования. Автором проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов; интерпретация результатов исследования, изложение полученных фактических данных в материалах диссертационной работы, статьях, подготовке докладов на научно-практических конференциях, представлены научное обоснование и выводы.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Высокая достоверность результатов исследований обеспечена достаточным объемом и адекватным подбором клинического и экспериментального материала, использованием современных методов статистической обработки. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных морфологических и морфометрических методов исследования, адекватных поставленным задачам.

Весь статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24.0. При статистической обработке данных нормальность распределения показателей в группах была проверена при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий определяли при помощи критерия Манна-Уитни (Z) с вычислением медианы и процентилей, а также применяли критерий Фишера.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. Использованные автором методы современны, информативны, адекватны цели и задачам исследования.

Научная новизна результатов проведенных исследований

В результате проведенных исследований на клиническом материале было установлено, что в условиях хронической гипоксии происходит негармоничное развитие всех структурных компонентов яичка плодов, выражающееся в уменьшении диаметра канальцев, количества клеток в канальцах, дистрофии сперматогенного эпителия, разрастании интерстиция.

Установлено, что в условиях хронической гипоксии в яичках плодов снижается пролиферативная активность, усиливается апоптоз сперматогенного эпителия, повышается экспрессия васкулоэндотелиального фактора. Изменение гормональной активности проявляется в виде снижения экспрессии андрогенового рецептора и усилении экспрессии эстрогенового рецептора.

На различных экспериментальных моделях внутриутробной гипоксии установлены морфофункциональные нарушения становления репродуктивной системы у потомства, сходные с аутопсийным материалом. У новорожденных крысят при моделировании внутриутробной гипоксии (гемической и гипоксической) наблюдаются дистрофия сперматогенного эпителия, уменьшение диаметра канальцев, нарастание перитубулярного отека, снижение пролиферативной активности эпителия канальцев и экспрессии фактора роста фибробластов и усиление апоптотической активности.

На экспериментальном материале показано, что хроническая внутриутробная гипоксия оказывает дестабилизирующее влияние на ткань яичек в отдаленном периоде. Так, у половозрелых самцов опытных групп отмечаются: уменьшение диаметра канальцев, снижение индекса сперматогенеза, усиление апоптотической активности сперматогенного эпителия и ослабление пролиферативной активности и экспрессии фактора роста фибробластов.

Полученные результаты дополняют данные о морфогенезе яичек плодов в антенатальном периоде в условиях хронической внутриутробной гипоксии, и могут быть использованы в научных исследованиях и в учебном процессе при изложении вопросов влияния различных экзо- и эндогенных факторов на репродуктивную систему. Органометрические параметры яичек плодов, от матерей при относительно нормальном течении беременности являются показателем для сравнения размеров, массы и объема гонад при различных сроках гестации у плодов в патологоанатомической и судебно-медицинской практике. Предложенный для объективной оценки

морфофункциональных изменений ткани яичек перечень информативных показателей (диаметр канальцев, количество клеток в канальцах, площадь паренхимы и стромы, индекс апоптоза и пролиферативный потенциал, уровень экспрессии половых гормонов и ростовых факторов) повышает информативность морфологического исследования плодов и мертворожденных.

Практическая значимость проведенных исследований

Определены морфометрические параметры развития репродуктивной системы плодов мужского пола у здоровых женщин и при различных состояниях, сопряженных с нарушением маточно-плацентарного кровообращения.

Подобраны наиболее информативные иммуногистохимические маркеры, объективно характеризующие степень морфофункционального повреждения тканей яичек.

По результатам экспериментального исследования сопоставлены гистоморфометрические и иммуногистохимические показатели изменений в тканях яичек плодов, развивающихся на фоне гипоксии различного генеза и оценена возможность реализации этих изменений в нарушениях репродуктивной сферы половозрелых особей.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Проведенный сравнительный анализ показал, что морфофункциональные изменения в ткани яичек плодов при патологическом течении беременности у женщин с нарушением маточно-плацентарного кровообращения и хронической гипоксией плода, выражаются в разрастании стромы и атрофии паренхимы органа, что проявляется уменьшением диаметра канальцев и количества клеток в них, дистрофией сперматогенного эпителия, снижением пролиферативного потенциала и усилением апоптотической активности. Установлена зависимость между сроком гестации и паренхиматозно- стромальным индексом в тканях яичек плода, который уменьшается при внутриутробной гипоксии.

Хроническая гипоксия и развивающиеся морфофункциональные изменения в яичках плода сопровождаются развитием гормональной дисфункции в виде снижения экспрессии андрогенового рецептора и усиления экспрессии эстрогенового рецептора при усилении экспрессии васкулоэндотелиального фактора, что в дальнейшем может привести к патологии репродуктивной функции в половозрелом возрасте.

Морфологические изменения в яичках новорожденных крысят и в последующем у половозрелых особей, полученных в условиях моделирования внутриутробной гипоксии у крыс, заключаются в формировании дистрофических изменений в клетках сперматогенного эпителия, перитубулярном отеке, уменьшении диаметра канальцев, снижении пролиферативной активности и функции фактора роста фибробластов на фоне усиления апоптотической активности сперматогенного эпителия.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патологической анатомии, лечебную работу патологоанатомических отделений Университетской клинической больницы №1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ г. Саратова и ГАУЗ "Энгельсская городская клиническая больница №1» г. Энгельса.

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы «Морфологические особенности яичек плодов при патологическом течении беременности» проводилось на заседании Локального этического комитета (выписка из протокола №5 от 07.02.2017 г.).

Постановили: принять к сведению и одобрить экспериментальное исследование в рамках диссертационной работы «Морфологические особенности яичек плодов при патологическом течении беременности»

Научная специальность, которой соответствует диссертация

По своему содержанию диссертационное исследование Палатовой Татьяны Васильевны соответствует паспорту научной специальности: 14.03.02 - Патологическая анатомия (медицинские науки).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 5 статей, из них: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи, в журналах, включенных в международные базы: Web of Science – 3 статьи, в иных изданиях – 10 статей.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1) **Палатова Т.В.** Современное представление о развитии и патологии яичек плода /Г.Н. Маслякова, **Т.В. Палатова**, А.А. Серкова // **Саратовский научно-медицинский журнал.** - 2015. - Т. 11 - № 4 - С. 511-514. [ВАК].

2) Палатова Т.В. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на развитие яичек новорожденных (экспериментальное исследование)/ Г.Н.Маслякова, **Т.В.Палатова**, А.Б. Бучарская, А.В.Медведева, Е.С.Воронина // **Современные проблемы науки и образования.** - 2017. - № 6 - С. 27. [ВАК].

Статьи в журналах, включенных в международные базы:

3) **Palatova T.V.** Influence of chronic intrauterine hypoxia on development of testicles of newborns / **T.V.Palatova**, A.B.Bucharskaya, A.V.Medvedeva, E.S.Voronina, G.N. Maslyakova // **Russian Open Medical Journal.** - 2018. - Т. 7 - № 2 - С. 201. [**ВАК, Web of Science, Scopus**].

4) **Палатова Т.В.** Морфологические особенности яичек плода при хронической внутриутробной гипоксии на разных сроках гестации /**Т.В.Палатова**, Г.Н.Маслякова, А.Б. Бучарская, А.В. Медведева, Е.С.Воронина // **Архив патологии.** - 2018. - Т. 80 - № 4 - С. 21-26. [**ВАК, Web of Science, Scopus**].

5) **Palatova T.V.** The effect of intrauterine hypoxia on testicular reproductive function / **T.V. Palatova**, A.B. Bucharskaya, A.V. Medvedeva, E.S.Voronina,

S.S. Pahomy, G.N. Maslyakova // Russian Open Medical Journal. - 2021. - Т. 10 - № 2 - С. 1-6. [**БАК, Web of Science, Scopus**].

В ИНЫХ ИЗДАНИЯХ:

1) **Palatova T.V.** Functional and morphological changes in the mother-placenta-fetus system during chronic hypoxia (experimental study) / **T.V. Palatova**, G. N. Maslyakova, M.L. Chekhonatskaya, A. B. Bucharskaya, E.A. Genina, A.N. Bashkatov // Proc. SPIE 11065, Saratov Fall Meeting 2018:Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 110651W (3 June 2019); doi: 10.1117/12.2523634. [**Web of Science**].

2) **Palatova T.V.** Functional and morphological changes in the testicular tissue of rat newborns during chronic hypoxia: experimental study / **T.V. Palatova**, G.N. Maslyakova, A.B. Bucharskaya, E. A. Genina, A. N. Bashkatov // Proc. SPIE 11457,Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 114570N (9 April 2020); doi: 10.1117/12.2563415.[**Web of Science**].

3) **Палатова Т.В.** Патологические факторы в становлении репродуктивной системы плода (обзор литературы) / Г.Н.Маслякова, **Т.В.Палатова**, М.Л.Чехонацкая. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. - Т. 6 - № 2 - С. 259-261.

4) **Палатова Т.В.** Морфологические особенности яичек плода при хронической внутриутробной гипоксии на разных сроках гестации / **Т.В Палатова**, А.В.Медведева, Е.С. Воронина, Е.Н. Цмокалюк, С.А.Воронцова, С.С. Пахомий, Г.Н. Маслякова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2017. - Т. 6. - № 2 - С. 560-562.

5) **Палатова Т.В.** Роль антенатальной гипоксии в развитии яичек плода (экспериментальное исследование) / Т.В.Палатова, Г.Н. Маслякова, А.Б. Бучарская // Молодежь - практическому здравоохранению. - 2019. - С. 312-315.

6) **Палатова Т.В.** Влияние хронической внутриутробной гипоксии на репродуктивную систему плода / **Т.В. Палатова**, Г.Н.Маслякова, А.Б. Бучарская, А.В. Медведева, Е.С. Воронина, С.С. Пахомий. // Живые системы

- 2019. Сборник научных статей Международной научной конференции, посвящённой 110-летию СГУ имени Н.Г. Чернышевского. - 2019. - С.38-40.

7) **Палатова Т.В.** Влияние внутриутробной гипоксии на репродуктивную функцию яичек / Т.В. Палатова, Г.Н. Маслякова //Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье. Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ (Санкт-Петербург, 26 сентября 2020 года): тезисы доклада конференции. С.15-16.

8) **Палатова Т.В.** Влияние хронической внутриутробной гипоксии на репродуктивную систему плода (экспериментальное исследование) / **Т.В.Палатова**, Г.Н.Маслякова, А.Б. Бучарская, Воронина Е.С., Медведева А.В., Пахомий С.С. // Научный диалог: вопросы медицины. Сборник научных трудов по материалам XX международной научной конференции (Санкт-Петербург, 15 июля 2019 года): статья в сборнике трудов научной конференции. С.9-13.

9) **Палатова Т.В.** Влияние внутриутробной гемической гипоксии на репродуктивную функцию яичек / В.Д. Морозова, Р.Е. Черebaев, **Т.В. Палатова** // Всероссийская научно-практическая конференция Медицинская весна 2020. (Москва, Сеченовский Университет, 7-8 февраля 2020 года): сборник тезисов. С.423-424.

10) **Палатова Т.В.** Влияние угрозы прерывания беременности на формирование яичек плода / Чехонацкая М.Л., Колесникова Е.А., Маслякова Г.Н., **Палатова Т.В.**, Василевич Л.К. // федеральный конгресс «Сексуальное здоровье мужчины. Текущие интересы науки и здравоохранения» с международным участием (Ростов-на-Дону, 26-27 сентября 2013 года): статья в сборнике научных трудов. С. 107-108.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) На федеральном конгрессе с международным участием «Сексуальное здоровье мужчины. Текущие интересы науки и здравоохранения» (Ростов на Дону, 2013);

- 2) На конференции с международным участием «Интернет-биофотоника XI Школа для молодых ученых в рамках Saratov Fall Meeting-2018» (Саратов, 2018);
- 3) На XX международной научной конференции «Научный диалог: вопросы медицины» (Санкт-Петербург, 2019);
- 4) На международной научной конференции, посвященной 110-летию СГУ им. Н.Г. Чернышевского «Живые системы: передовые междисциплинарные технологии изучения, управления и сохранения» (Саратов, 2019);
- 5) На конференции с международным участием «Интернет-биофотоника VII Школа для молодых ученых в рамках Saratov Fall Meeting-2019» (Саратов, 2019);
- 6) На XIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых-медиков с международным участием «Молодежь - практическому здравоохранению» (Иваново, 2019);
- 7) На Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна 2020» (Москва, 2020);
- 8) На XXIII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2020).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Палатовой Татьяны Васильевны «Морфологические особенности яичек плодов при патологическом течении беременности» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 Патологическая анатомия.

Заключение принято на заседании научной комиссии по фундаментальным проблемам медицины.

Присутствовало на заседании 15 человек. Результаты голосования: «за» – 15, «против» – нет, «воздержалось» – нет.

Протокол № 2 от 27.05. 2021 г.

Председательствующий на заседании

Председатель научной комиссии
по фундаментальным проблемам медицины,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной физиологии
им. А.И. Чуевского ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России

В.Ф. Киричук

Подпись В.Ф. Киричука заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Т. Е. Липатова

