

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук, доцента, Бугровой Марины Леонидовны на диссертационную работу Ивановой Веры Владимировны на тему «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология

### Актуальность темы исследования

В диссертационной работе Ивановой В.В. проведено экспериментальное подробное морфологическое исследование сердца недоношенных животных в различные периоды постнатального периода до 180 суток.

Бесспорно, проблема нарушения постнатального морфогенеза сердца у недоношенных детей привлекает пристальное внимание клиницистов и исследователей, о чем свидетельствует большое количество научной литературы, посвященной данной тематике, за последние 5 лет. Установлено, что фактор недоношенности повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний не только во взрослом возрасте, но и является причиной нарушения развития и роста органа в течение раннего постнатального периода. Такие морфофункциональные характеристики, как уменьшение размера и изменение формы сердца, увеличение жесткости его стенки, изменение типа скручивания, нарушение систолической и диастолической функций проявляются у недоношенных в возрасте 6 лет. Несмотря на большой объем наблюдений, клинические анализы не дают ясной и подробной информации о гистологических преобразованиях, лежащих в основе наблюдаемых структурно-функциональных изменений сердца преждевременно рожденных детей, а затем у подростков и взрослых. Поэтому экспериментальное морфологическое исследование сердца недоношенных животных в различные сроки постнатального периода может значительно расширить представление о влиянии недоношенности на его гистоархитектонику. Таким образом, актуальность диссертационной работы Ивановой В.В. является очевидной.

## **Новизна исследования и полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность, обоснованность и новизна полученных результатов исследования не вызывает сомнений, поскольку основывается на комплексном использовании современных методов, достаточном объеме выборки (286 белых аутбредных крыс Вистар), корректной обработке полученных данных с применением адекватных методов статистического анализа.

В ходе исследования автором были получены результаты, имеющие несомненную научную новизну. Впервые для изучения влияния недоношенности на строение сердца использована модель мифепристоновой индукции преждевременных родов у крыс. Ивановой В.В. проанализировано строение сердца крыс, недоношенных на 12 часов и 24 часа и исследовано влияние преждевременного рождения на морфологию сердца животных в течение 6 месяцев постнатального периода онтогенеза.

Впервые описаны размеры и масса новорожденных крыс, дано описание общего физического развития недоношенных на 12 и 24 часа животных.

Ивановой В.В. изучены гистологические особенности стенки левого желудочка сердца и ультраструктурные особенности кардиомиоцитов недоношенных крыс в различные периоды постнатального периода; проведена оценка гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов, исследована динамика количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов левого желудочка. Автором проведено исследование удельного объема кровеносных капилляров, трофического индекса и зоны перикапиллярной диффузии миокарда левого желудочка сердца недоношенных животных.

В работе изучена динамика количества и индекса дегрануляции тучных клеток и проанализировано соотношение объемов коллагенов разных типов в развитии интерстициального фиброза миокарда левого желудочка недоношенных крыс. Впервые проведено иммуногистохимическое выявление матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 в сердце недоношенных на 12 и 24 часа животных.

## **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Значимость экспериментального исследования Ивановой В.В., проведенного на млекопитающих животных несомненна, так как полученные данные можно экстраполировать на человеческий организм. В связи со сложностью или невозможностью получения биоптатов или аутоптатов для

исследования, на сегодняшний день в мире имеется дефицит гистологических исследований фрагментов сердца подростков или взрослых, рожденных недоношенными.

Исследование Ивановой В.В. позволяет установить в динамике структурные особенности сердца недоношенных крыс и существенно расширяет фундаментальные представления об особенностях постнатального кардиоморфогенеза вследствие преждевременного рождения организма.

Результаты работы Ивановой В.В. могут быть использованы в качестве фундаментальной основы для разработки патогенетически обоснованных мер профилактики последствий недоношенности на здоровье человека, что делает исследование практикоориентированным и социально значимым.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Работа Ивановой В.В. имеет мультидисциплинарный характер. Результаты и выводы диссертационной работы представляют научный интерес для морфологов, патологов и биологов, а также акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и кардиологов. Целесообразно внедрение результатов и выводов диссертационной работы Ивановой В.В. в учебный процесс на соответствующих кафедрах медицинских вузов.

Используемая в работе автором экспериментальная модель преждевременных родов может быть рекомендована для лабораторных исследований влияния недоношенности на различные системы организма, а также в доклинических исследованиях различных препаратов, применяемых и/или рекомендованных к применению при реабилитации недоношенных детей.

Экспериментальные данные, полученные Ивановой В.В., необходимо учитывать при планировании исследований, направленных на уточнение природы структурно-функциональных нарушений сердца у людей, рожденных недоношенными.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация построена по традиционному плану и включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов собственных исследований», «Выводы», «Список использованных сокращений», «Список литературы», «Приложения». Диссертация изложена на 242 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 46 рисунками, 8 таблицами, 22

приложениями. Список литературы содержит 447 источников, из них 81 работ отечественных авторов и 366 – зарубежных авторов.

В главе «Введение» изложены актуальность и степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, внедрение результатов, публикации, объем и структура диссертации, личный вклад соискателя.

Глава «Обзор литературы» содержит разделы, посвященные структуре пре- и постнатального периода онтогенеза у крыс, морфофункциональной характеристике сердца крыс, экспериментальным моделям для изучения влияния недоношенности на морфофункциональное состояние сердца крыс в постнатальном периоде, а также морфофункциональным особенностям сердца крыс при недоношенности.

В главе «Материал и методы» подробно представлен дизайн исследования. Детально описан способ датирования беременности и индукции преждевременных родов крыс. Представлены характеристики групп, сроки и объем проведенных исследований. В работе применен комплекс традиционных (гистологическое исследование) и современных (иммуногистохимическое, ультраструктурное, морфометрическое исследование) методов морфологического исследования. Проведен статистический анализ количественных данных. Приведенные методы адекватны цели и задачам исследования.

В главе «Результаты собственных исследований» описаны результаты оценки общего физического развития преждевременно рожденных крыс, результаты гистологического, иммуногистохимического и ультраструктурного исследования сердца преждевременно рожденных крыс, приведены результаты морфометрического исследования. Глава в достаточной мере проиллюстрирована рисунками и таблицами.

Глава «Обсуждение результатов собственных исследований» четко структурирована и включает обоснованное сопоставление собственных результатов с данными литературы.

Ивановой В.В. сформулировано 5 аргументированных выводов, оформленных в соответствии с целью, задачами и положениями, выносимыми на защиту.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и полностью отражает данные, полученным автором.

Результаты диссертационного исследования Ивановой В.В. изложены в 22 публикациях, 4 из которых – статьи в журналах, входящих в перечень

ВАК, и 10 – в журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of science. Основные результаты диссертационной работы широко представлены и обсуждены на конференциях.

### **Замечания и вопросы к диссертационной работе**

При знакомстве с работой возникли следующие замечания редакционного характера:

1. В главе «Результаты собственных исследований» на стр. 58, рисунок 5 и его описание: в тексте по оси ординат показаны проценты (%) или доли процентов? Возможно, техническая неточность или опечатка, так как показаны достоверные отличия между ничтожно малыми значениями (долями процентов). Поясните, пожалуйста.

При знакомстве с диссертацией возникли некоторые вопросы дискуссионного характера:

1. В главе «Обзор литературы» упоминаются изменения секреторных кардиомиоцитов в пренатальном периоде онтогенеза (преПО) и постнатальным периодом онтогенеза (постПО). В частности, показано, что перед рождением в клетках наблюдается максимальное количество секреторных гранул, сразу после рождения их число падает, затем начинает возрастать. Как Вы считаете, какие факторы обуславливают такую динамику гранул, какие механизмы могут влиять на гранулообразование в эндокринных кардиомиоцитах в эти периоды онтогенеза?
2. В работе показаны ультраструктурные изменения миокарда, характерные для морфологической картины в постреперфузионном периоде, после действия гипоксии (пересокращение миофибрилл, вакуолизация митохондрий и т.п.). На Ваш взгляд, могут ли гипоксия и гипероксия, запускать аналогичные механизмы?
3. Показанное в постнатальном периоде онтогенеза (постПО) снижение количества тучных клеток в миокарде недоношенных животных происходит раньше, чем в контрольной группе. На Ваш взгляд, это положительный или отрицательный признак в плане развития отдаленных событий, с учетом противоречивых полифункциональных свойств этих клеток?

Изложенные вопросы и замечания не умаляют высокой ценности диссертационного исследования Ивановой В.В.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Ивановой Веры Владимировны на тему «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать, как новое крупное достижение, заключающееся в комплексной оценке морфофункциональных изменений левого желудочка сердца преждевременно рожденных животных в динамике в зависимости от пола и степени недоношенности.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Ивановой В.В. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология.

### Официальный оппонент:

заведующий кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор биологических наук, доцент



М.Л. Бугрова

18.02. 2025 г.

Адрес: 603005, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского,  
д.10/1, телефон 8 (831) 422-21-08, <https://pimunn.ru/>,  
e-mail: [histology@pimunn.net](mailto:histology@pimunn.net),  
+7 (903) 849-12-38, [marysmir@mail.ru](mailto:marysmir@mail.ru)

### Подпись Бугровой М.Л. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ»  
Минздрава России, к.б.н., доцент

18.02. 2025 г.



Ю.А. Сорокина

**Сведения об официальном оппоненте**  
по защите диссертации Ивановой Веры Владимировны  
«Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)»  
на соискание учёной степени доктора биологических наук  
по специальности 1.5.22. Клеточная биология.

Фамилия, Имя, Отчество	Бугрова Марина Леонидовна
Год рождения; гражданство	1979; РФ
Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	д-р биол. наук (1.5.22 – клеточная биология)
Учёное звание	доцент
<b>Основное место работы</b>	
Почтовый индекс, адрес, телефон, электронная почта, официальный сайт	603005, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, телефон: 8 831-422-21-08; эл.почта: histology@pimunn.net ;сайт: <a href="https://pimunn.ru/">https://pimunn.ru/</a>
Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России)
Наименование структурного подразделения	Кафедра гистологии с цитологией и эмбриологией
Должность	заведующий кафедрой
<b>Список основных работ:</b>	
1.	Бугрова, М.Л. Количественный анализ предсердного натрийуретического пептида в гранулах кардиомиоцитов при экспериментальной хронической сердечной недостаточности. / М.Л. Бугрова // Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 40.
2.	Бугрова, М.Л. Образование и выведение предсердного натрийуретического пептида в секреторных кардиомиоцитах при экспериментальной гипертензии / М.Л. Бугрова, М.В. Галкина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169. – № 2. – С. 152-155.
3.	Бугрова, М.Л. Исследование предсердного натрийуретического пептида в гранулах кардиомиоцитов и в плазме крови крыс при хронической сердечной недостаточности / М.Л. Бугрова // В сборнике: Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов Всероссийской научной конференции. Санкт-Петербург, 2021. – С. 80-82.
4.	Скаффолд как искусственная ниша для мезенхимальных стволовых клеток / Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Кобякова И.И., Бугрова М.Л., Линькова Д.Д. // Гены и Клетки. 2022. Т. 17. № 3. С. 82-83.
5.	Завьялов, С.Н. Характеристика секреторных кардиомиоцитов половозрелого потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом / С.Н. Завьялов, Г.В. Брюхин, М.Л. Бугрова, Д.А. Нефедова // Цитология. – 2022. – Т.64. - №3. – С. 278.
6.	Biocompatibility study of hydrogel biopolymer scaffold with encapsulated mesenchymal stem cells / Egorikhina M.N., Timofeeva L.B., Linkova D.D., Rubtsova Y.P., Bugrova M.L. et al. // Polymers. 2023. V. 15. № 6: 1337. P. 1-22.
7.	Бугрова, М.Л. Исследование предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в гранулах кардиомиоцитов и в плазме крыс в условиях солевой нагрузки / М.Л. Бугрова, М.В. Галкина, Н.А. Щелчкова, Р.Д. Лапшин // В сборнике научных трудов

	Всероссийской научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. Регенеративная биология и медицина». Москва, 2023. – С. 19 – 21.
8	Содержание предсердного натрийуретического пептида у потомства крыс с сахарным диабетом I типа / Д.А. Нефедова, М.Л. Бугрова, С.Н. Завьялов, Г.В. Брюхин // В книге: Биосистемы: организация, поведение, управление. Тезисы докладов 76-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых. Нижний Новгород, 2023. – С. 232.
9.	Бугрова, М.Л. Влияние мексидола на предсердный натрийуретический пептид в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности / М.Л. Бугрова // В сборнике: Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов 26-ой Всероссийской научной конференции. Санкт-Петербург, 2024. – С. 124-127.
10.	Бугрова, М.Л. Влияние солевой нагрузки на содержание натрийуретических пептидов в правом предсердии и в плазме крови в эксперименте / М.Л. Бугрова // В сборнике статей Международной научно-практической конференции, приуроченной 95-летию профессора П.И. Лобко «Достижения современной морфологии». Минск, 2024. – Часть 1. – С. 61 – 63.

Официальный оппонент  
 заведующий кафедрой гистологии  
 с цитологией и эмбриологией  
 ФГБОУ ВО «ПИМУ»  
 Минздрава России, д.б.н., доцент  
*06.12.2024*



М.Л. Бугрова

Подпись Бугровой М.Л. заверяю  
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ»  
 Минздрава России, к.б.н., доцент  
*06.12.2024*




Ю.А. Сорокина