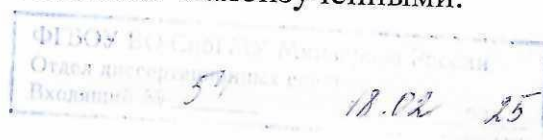


ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

ведущего научного сотрудника научно-исследовательского отдела морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук, Мусиной Ляли Ахияровны 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

Интенсивное развитие и совершенствование способов неонатальной терапии, начавшееся в последней четверти прошлого века, привело к значительному повышению эффективности и успешности выхаживания недоношенных детей. Несмотря на это, одно из ведущих мест в структуре заболеваемости таких детей после их рождения продолжают занимать нарушения сердечно-сосудистой системы, которые являются истоком очень серьезных заболеваний детей более старшего возраста и взрослых. Известно, что одной из основных причин повышенного риска развития сердечных заболеваний у взрослого потомства является хроническая гипоксия плода, которая кроме сердечно-сосудистой дисфункции вызывает патологию развития и других органов, а также задержку роста плода. Согласно статистическим данным в настоящее время множество детей рождённых недоношенными и достигших зрелого возраста имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Однако, конкретные причины и механизмы структурно-функциональных нарушений сердца у людей, рождённых недоношенными, остаются малоизученными.



Поэтому, исследование Ивановой В.В. «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)» является своевременной работой, результаты которой вносят существенный вклад в фундаментальное понимание особенностей постнатального кардиоморфогенеза у преждевременно рождённых животных.

Новизна исследования и полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна данного диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые в динамике охарактеризованы морфофункциональные изменения стенки левого желудочка сердца недоношенных крыс, рождённых на 12 и на 24 ч ранее срока. Автором получены количественные показатели абсолютной и относительной массы сердца, показатели толщины стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых крыс в различные периоды постнатального онтогенеза. Впервые исследовано влияние недоношенности на процессы гиперплазии и гипертрофии кардиомиоцитов крыс.

Автором впервые изучено влияние пола и степени недоношенности крыс на количество гибнущих апоптозом кардиомиоцитов в левом желудочке сердца. Впервые проведена оценка васкуляризации стенки левого желудочка сердца недоношенных крыс.

Впервые проведена трансмиссионная электронная микроскопия миокарда преждевременно рождённых крыс. Автором изучена динамика накопления коллагеновых волокон, а также соотношения коллагенов I и III типов в строме сердца недоношенных крыс в постнатальном периоде. Впервые в ткани левого желудочка сердца недоношенных крыс проведено иммуногистохимическое выявление матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа, установлена их роль в ремоделировании стенки левого желудочка сердца у

этих животных. Кроме того, автором получены новые знания о локализации матричных металлопротеиназ 2 и 9, а также тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1 в развивающемся сердце крыс в норме. Впервые проанализировано количество и степень дегрануляции тучных клеток в стенке левого желудочка сердца недоношенных крыс, установлено их участие в развитии фиброза стенки левого желудочка сердца.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертационной работы результатов

Автором установлен характер и последовательность развития в постнатальном периоде онтогенеза структурных изменений сердца у недоношенных крыс. Новые данные о структурных изменениях сердца недоношенных крыс в раннем и отдалённом периодах постнатального онтогенеза позволяют выдвинуть ряд конкретных гипотез о характере структурных изменений в сердце преждевременно рождённых людей. Таким образом, проведённое Ивановой В.В. экспериментальное исследование позволит расширить представления о причинах высокого риска развития заболеваний сердца у людей, рождённых недоношенными.

Кроме того, Иванова В.В. продемонстрировала возможность применения мифепристоновой модели индукции преждевременных родов у крыс для изучения строения органов потомства в динамике в постнатальном периоде.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные данные об особенностях строения сердца преждевременно рождённых животных расширяют и дополняют фундаментальные представления о механизмах постнатальной адаптации структурно и функционально незрелого сердца при недоношенности. Результаты исследования позволяют сформулировать новые концептуальные

направления и задачи для дальнейшего изучения проблемы особенностей постнатального морфогенеза сердца вследствие преждевременного рождения. Полученные данные представляют научный интерес для морфологов, патофизиологов, биологов, а также практический интерес для неонатологов, педиатров и кардиологов.

Безусловно, результаты диссертации Ивановой В.В. рекомендуется внедрить в учебный процесс на морфологических кафедрах медицинских вузов. Новые данные, касающиеся расширения представлений об участии матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 в нормальном постнатальном развитии сердца доношенных крыс можно учитывать как справочные.

Общая характеристика работы

Диссертация Ивановой В.В. написана в традиционном стиле, включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов собственных исследований», «Выводы», «Список использованных сокращений», «Список литературы» и «Приложения». Материал диссертации изложен на 242 страницах машинописного текста. Список литературы включает 447 источников, из которых 366 – иностранных. Работа иллюстрирована 46 рисунками, 8 таблицами, 22 приложениями.

Во «Введении» автор обосновывает цель и задачи исследования, излагает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, формулирует положения, выносимые на защиту, представляет информацию о степени достоверности, апробации и внедрения результатов исследования.

В главе 1 «Обзор литературы» приведены данные о соответствии различных этапов онтогенеза человека и крысы, подробно описаны особенности строения сердца крыс в различные этапы постнатального

периода. Систематизированы научные данные о ранних и отдалённых эффектах недоношенности на строение сердца крыс.

Глава 2 «Материал и методы» подробно описывает дизайн эксперимента, методы исследования, которые включают гистологические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические и морфометрические методики. В работе использованы признанные модели датирования беременности и индукции преждевременных родов у крыс, адекватность которых не вызывает сомнения. Методы статистической обработки данных полностью соответствуют поставленным задачам. Методический уровень исследования соответствует мировым тенденциям развития медико-биологических наук.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» начинается с характеристики общего физического развития крыс с целью верификации преждевременного рождения крыс. Результаты гистологического исследования свидетельствуют о, в целом аналогичном, плане строения стенки сердца преждевременно рождённых и доношенных крыс. Однако продемонстрировано ускорение накопления коллагеновых волокон в строме левого желудочка сердца преждевременно рождённых крыс. Преждевременное рождение приводит к преходящему снижению количества тучных клеток в миокарде левого желудочка недоношенных крыс. Результаты иммуногистохимического исследования свидетельствуют об ускорении гипертрофии кардиомиоцитов преждевременно рождённых крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Установлено увеличение количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов у самцов крыс при большей степени недоношенности в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза. Продемонстрировано снижение трофического индекса миокарда и увеличение зоны перикапиллярной диффузии в миокарде левого желудочка сердца преждевременно рождённых крыс в отдалённом постнатальном периоде. Установлено, что в строме левого желудочка сердца при преждевременном рождении изменено соотношение коллагенов I и III типов,

а также изменён баланс матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии выявлены стабильные ультраструктурные нарушения кардиомиоцитов левого желудочка преждевременно рождённых крыс в постнатальном периоде. В целом недоношенность на 12 и 24 ч приводит к однонаправленным изменениям в сердце, более выраженным при большей степени недоношенности. В данной главе впечатляют качественные микрофотографии.

В главе 4 «Обсуждение результатов собственных исследований» автором проводится сопоставление полученных им данных, а также с результатами исследований других исследователей.

Выводы, сделанные автором, лаконичны, чётко сформулированы и логично вытекают из результатов исследования.

Основные результаты диссертации изложены в 22 публикациях, из них 14 полнотекстовых статей в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК Минобрнауки России и международных реферативных баз; а также 8 – тезисов материалов конференций. Текст автореферата в достаточной мере отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

Диссертационная работа Ивановой В.В. оставляет общее положительное впечатление. Однако, при знакомстве с работой возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Почему диссертант выбрал объектом исследования ткани левого желудочка сердца, а не других отделов сердца?
2. Автор тщательно проанализировал структурно-функциональные изменения стенки левого желудочка сердца преждевременно рождённых крыс, а какие изменения можно предположить в стенке правого желудочка сердца преждевременно рождённых животных?

3. Есть ли данные о структурно-функциональных изменениях в стенках предсердий при недоношенности?

4. В качестве одной из ведущих причин структурных изменений в сердце недоношенных животных автор называет персистирующую повышенную гемодинамическую нагрузку на сердце. Чем, по мнению автора, обусловлены длительные повышенные гемодинамические нагрузки на сердце преждевременно рождённых крыс?

Поставленные вопросы ни в коей мере не снижают общей высокой оценки представленной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Ивановой Веры Владимировны на тему «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)», представленной на соискание учёной 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, имеющее важное значение для развития клеточной биологии и раскрывающее морфофункциональные изменения сердца преждевременно рождённых крыс в динамике в постнатальном периоде онтогенеза.

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 учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии
Всероссийского центра глазной и пластической хирургии Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор биологических наук



Мусина Ляля Ахияровна
7 февраля 2025 г.

Подпись Мусиной Ляли Ахияровны заверяю

7.02. 2025 г.

Сведения об оппоненте:

Мусина Ляля Ахияровна – доктор биологических наук, ведущий научный
сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии Всероссийского
центра глазной и пластической хирургии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

450075, г. Уфа, ул. Зорге, 67/1, Всероссийский центр глазной и пластической
хирургии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
тел.: (3472) 32 98 03, alloplant.ru

тел.: +7 917 775-07-10

morphoplant@mail.ru

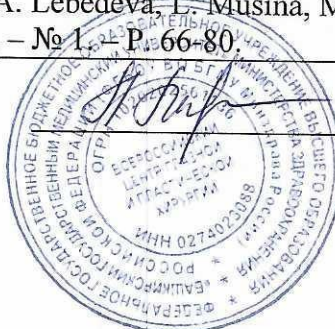


Подпись: Л. А. Мусиной
Заверяю: _____
секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Российская Федерация
Наиф

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	Мусина Ляля Ахияровна
Год рождения; гражданство	1958; РФ
Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	д-р биол. наук (1.5.22 клеточная биология)
Учёное звание	
Основное место работы	
Почтовый индекс, адрес, телефон, электронная почта, официальный сайт	450075, г. Уфа, ул. Зорге, 67/1, телефон (3472) 32 98 03, morphoplant@mail.ru, alloplant.ru
Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Наименование структурного подразделения	отдел морфологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии
Должность	ведущий научный сотрудник
Список основных работ:	
1.	Эффект интрамиокардиального введения аллогенного биоматериала на уровень ангиогенеза и ремоделирования постинфарктного рубца у крыс / А.И. Лебедева, С.А. Муслимов, Л.А. Мусина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 156-166.
2.	Улучшение структуры миокарда после развившегося фиброзного перерождения в условиях применения аллогенного биоматериала/ А.И. Лебедева, С.А. Афанасьев, Е.М. Гареев, Д.С. Кондратьева, Л.А. Мусина и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 3. – С. 202-211.
3.	Аллогенный биоматериал - модулятор паракринного механизма в ишемически поврежденном миокарде / А.И. Лебедева, С.А. Афанасьев, Е.М. Гареев, Д.С. Кондратьева, Л.А. Мусина и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25. – № 5. – С. 160.
4.	Способ стимуляции акто-, кардио- и нейропротекции в условиях вынужденной физической нагрузки в эксперименте путем применения аллогенного биоматериала / А.И. Лебедева, Л.А. Мусина, Р.З. Кадыров и др. // Патент на изобретение RU 2826978 С1, 19.09.2024. Заявка от 14.03.2024.
5.	Restoring rats' endurance ability after forced physical exercise under various methods of allogeneic biomaterial implantation / A. Lebedeva, L. Musina, M. Galautdinov et al. // Veterinarski Glasnik. – 2024. – V. 78. – № 1. – P. 66-80.

Официальный оппонент



Л.А. Мусина