

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Оренбургский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460014
тел.: (3532) 50-06-06, факс: (3532) 50-06-20
E-mail: office@orgma.ru

06.02.2025 № 63-1104-404

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО «Оренбургский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации доктор медицинских
наук, профессор

 И.В. Мирошниченко

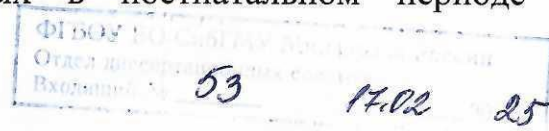
« 06 » 02 2025 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации 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

На настоящий момент убедительно доказано наличие связи преждевременного рождения с повышенным риском развития заболеваний сердца и сосудов во взрослом возрасте. Предполагается, что преждевременное рождение вызывает ряд структурных изменений миокарда, которые в отдалённой перспективе могут ограничивать компенсаторный потенциал сердца. Результаты клинических исследований позволяют судить об анатомических особенностях сердца, но не раскрывают клеточные и тканевые основы структурных преобразований сердца людей, рождённых недоношенными. Результаты экспериментальных исследований также недостаточны и не позволяют составить системное представление о механизмах структурных изменений сердца недоношенных животных в постнатальном периоде



онтогенеза. В связи с вышесказанным, актуальность диссертационного исследования Ивановой В.В. не вызывает сомнения. Автор с использованием современных методов гистологии и клеточной биологии провёл комплексное морфологическое исследование левого желудочка сердца недоношенных животных в постнатальном периоде онтогенеза в динамике.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Исследование Ивановой В.В. «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)» выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа посвящена анализу морфофункциональных изменений сердца преждевременно рождённых животных в различные периоды постнатального периода онтогенеза, что соответствует современным тенденциям биомедицины и отвечает потребностям клинической практики. Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению научно-технологического развития РФ, а именно: превентивная и персонализированная медицина, обеспечение здорового долголетия.

Новизна исследования и полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе диссертационного исследования Ивановой В.В. была впервые дана морфофункциональная характеристика сердца преждевременно рождённых крыс с момента рождения до 6 месяцев постнатального периода развития. При этом уникальным является как использование модели преждевременного рождения крыс, так и изучение структуры сердца не только в ранние, но и в

отдалённые сроки постнатального периода онтогенеза. Впервые изучено влияние пола и степени недоношенности на выраженность структурных изменений сердца преждевременно рождённых крыс в постнатальном периоде онтогенеза. Автором показано, что недоношенность крыс на 12 и 24 ч вызывает однонаправленные морфологические изменения стенки левого желудочка сердца, наиболее выраженные при большей степени недоношенности у самцов.

Научной новизной обладают результаты исследования гиперплазии и гипертрофии кардиомиоцитов левого желудочка сердца недоношенных крыс. У недоношенных крыс продемонстрировано ускорение перехода кардиомиоцитов от гиперплазии к гипертрофии. Впервые проведено изучение динамики количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов в сердце недоношенных крыс в постнатальном периоде онтогенеза. Впервые изучены особенности васкуляризации левого желудочка сердца недоношенных крыс.

Впервые в динамике изучено соотношение удельных объёмов коллагена I и III типов в интерстициальной соединительной ткани сердца недоношенных животных. Впервые проведено иммуногистохимическое исследование матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в сердце недоношенных крыс, результаты которого позволили предположить участие данных ферментов в развитии интерстициального фиброза стенки сердца преждевременно рождённых животных.

Ивановой В.В. впервые проведено электронномикроскопическое исследование кардиомиоцитов преждевременно рождённых крыс, позволившее установить в кардиомиоцитах недоношенных животных наличие персистирующих ультраструктурных изменений, затрагивающих, в первую очередь, митохондрии.

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

Теоретическая значимость диссертационного исследования несомненна и заключается в установлении морфофункциональных особенностей сердца преждевременно рождённых животных в различные периоды постнатального периода онтогенеза. Результаты исследования Ивановой В.В. позволяют предположить конкретные клеточные и тканевые механизмы ремоделирования стенки сердца недоношенных животных в постнатальном периоде онтогенеза, а именно: ускорение перехода кардиомиоцитов от пролиферации к гипертрофии в раннем постнатальном периоде онтогенеза недоношенных животных, что может влиять на общую численность кардиомиоцитов в миокарде животных, а также на их способность к гипертрофии в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза. Продемонстрировано наличие ультраструктурных признаков повреждения кардиомиоцитов, а также увеличение количества гибнущих по механизму апоптоза кардиомиоцитов в отдалённом постнатальном периоде онтогенеза, наблюдаемое на фоне снижения трофического индекса миокарда. У недоношенных животных установлено также более раннее, чем у доношенных животных, развитие фибротических изменений в стенке сердца при участии, в том числе, матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов.

Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, имеют выраженную практическую значимость и являются основой для формулирования практических рекомендаций, направленных на профилактику развития заболеваний сердца у людей, рождённых недоношенными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные научные положения и выводы диссертации Ивановой В.В. могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений при подготовке обучающихся по программам специалитета в разделах, затрагивающих вопросы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные положения и результаты диссертационной работы Ивановой В.В. внедрены в учебный процесс кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ

ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Материалы диссертации Ивановой В.В. можно рекомендовать внедрить в учебный процесс при обучении специалистов в клинической ординатуре, на циклах повышения квалификации у неонатологов, педиатров и кардиологов.

Результаты работы имеют фундаментальное значение и представляют интерес для патологов, патофизиологов, неонатологов, педиатров и кардиологов.

Полученные результаты диссертации Ивановой В.В. целесообразно учесть при планировании алгоритмов исследований сердца преждевременно рождённых людей.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 242 страницах компьютерного текста и сопровождается 46 рисунками. Структура диссертации традиционна и состоит из содержания, введения, четырёх глав, выводов, списка сокращений, библиографического списка литературы и приложений.

Во «Введении» представлена информация об актуальности и степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, информация о внедрении результатов и публикациях, объёме и структуре работы, а также о личном вкладе автора в выполнении диссертации.

Глава «Обзор литературы» чётко структурирована. Автор приводит сопоставление пренатального и постнатального периодов онтогенеза крысы и человека. Ивановой В.В. представлены сведения о возрастных особенностях строения сердца крыс в норме, а также изложены современные сведения об особенностях строения и функционирования сердца крыс при моделировании недоношенности. Автор уделяет внимание характеристике моделей недоношенности на грызунах. Помимо изложения известных фактов,

представлен взгляд автора на проблему изучения органогенеза грызунов на различных моделях недоношенности.

В главе «Материал и методы» содержится подробная информация об объекте исследования (78 доношенных крыс, 104 недоношенных на 12 ч крыс, 104 недоношенных на 24 ч крыс), экспериментальных процедурах (получение преждевременно рожденного потомства), методах обработки материала для световой и трансмиссионной электронной микроскопии. Используемые автором методы (гистологический, иммуногистохимический, ультраструктурный, морфометрический и статистическая обработка данных) современны, информативны и адекватны цели и задачам исследования.

Выполнение работы согласовано с локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и не противоречит действующему законодательству РФ.

Статистическая обработка результатов морфометрии проведена с использованием адекватных методов описательной статистики и непараметрического анализа.

Глава «Результаты собственных исследований» изложена на 68 страницах и составляет основное содержание диссертации. В главе содержится описание результатов гистологического, иммуногистохимического, ультраструктурного анализа, а также морфометрического исследования.

Глава «Обсуждение результатов собственных исследований» содержит сведения о влиянии преждевременного рождения на общее физическое развитие крыс, на гиперплазию, гипертрофию и клеточную гибель кардиомиоцитов, на ультраструктуру кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс. Автором обсуждено влияние преждевременного рождения на васкуляризацию и ремоделирование стромы миокарда левого желудочка сердца крыс. Глава содержит также обсуждение эффектов преждевременного рождения на сердце крыс в зависимости от пола и степени недоношенности. Глава заканчивается ёмким заключением автора.

Выводы диссертации оформлены в соответствии с целью, задачами и положениями, выносимыми на защиту. Автореферат в достаточном объёме отражает содержание диссертации. Результаты проведённого исследования опубликованы в 22 работах, из них 14 полнотекстовых статей, 10 из которых – в журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of science. Основные результаты диссертационной работы широко представлены и обсуждены на российских и международных научных форумах.

В целом, диссертационное исследование является современным и своевременным, глубоко продуманным и корректно проанализированным. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Ивановой В.В. нет.

Замечания и вопросы к диссертационной работе

Изучение текста диссертации и автореферата вызвало ряд вопросов дискуссионного характера к диссертанту:

1. С чем связаны половые различия в строении кардиомиоцитов у недоношенных крыс и что Вы считаете нивелированием их морфофункциональных показателей у самцов и самок при большей степени недоношенности?

2. Требуется детального пояснения сформулированное положение об «ускорении перехода от пролиферации кардиомиоцитов к гипертрофии», равно как об «ускорении перехода от гиперплазии к гипертрофии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация В.В. Ивановой «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно

квалифицировать, как новое крупное достижение, раскрывающее особенности постнатального кардиоморфогенеза преждевременно рождённых животных.

По своей 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.

Отзыв на диссертацию В.В. Ивановой «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рождённых животных (экспериментальное исследование)» обсуждён и одобрен на кафедральном заседании кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 31.01.2025).

Заведующий кафедрой гистологии,
цитологии и эмбриологии
доктор биол. наук, профессор

Стадников Александр Абрамович

« 07 » 02 2025г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 460014, Российская Федерация, Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Советская, здание №6. Телефон: (3532) 50-06-06 (доб.601); факс: 50-06-20; E-mail: office@orgma.ru; Web-сайт: <https://www.orgma.ru>

В диссертационный совет Д 21.2.068.03

При ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

в аттестационное дело Ивановой Веры Владимировны

Диссертация на тему «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.

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное наименование: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	РЕКТОР Мирошниченко Игорь Васильевич Доктор медицинских наук, профессор
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом его работы	РЕКТОР Мирошниченко Игорь Васильевич Доктор медицинских наук, профессор Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Стадников Александр Абрамович Доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не менее 5 публикаций)	1. Вклад гипергликемии в ремоделирование миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью и стрептозотоциновым сахарным диабетом / Старченко А.Д. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № S7. – С. 46-47. 2. Роль окситоцина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным

диабетом 2 типа / Старченко А.Д., Стадников А.А., Лискова Ю.В., Федюнина В.А. //Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – № 2-2. – С. 140-141.

3. Иммуноморфологическая оценка беременных крыс, подвергшихся пассивному табакокурению, и их потомства (нейроэндокринные аспекты) / Стадников А.А., Кузьмичева Н.А., Пушкарева Л.А., Ермолина Е.В., Михайлова И.В., Смолягин А.И. //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 64-71.

4. Путь от диабетической кардиомиопатии к сердечной недостаточности: роль различных видов гибели кардиомиоцитов и возможности коррекции /Лискова Ю.В., Старченко А.Д., Кисляк О.А., Червякова Ю.Б., Громова М.А. // Лечебное дело. – 2023. – № 1. – С. 155-163.

5. Способ создания трансляционной модели диабетического фенотипа хронической сердечной недостаточности / Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А., Чернышева Т.В., Саликова С.П. //Патент на изобретение RU 2817822 С1, 22.04.2024. Заявка от 21.12.2023.

6. Система окситоцин-окситоциновые рецепторы - новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин /Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20. – № 4. – С. 378-385.

7. Оценка влияния окситоцина на структурно-функциональные изменения миокарда при экспериментальной сердечной недостаточности / Старченко А.Д., Лискова Ю.В., Стадников А.А., Мясникова А.А. //Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 54-62.

8. Особенности молекулярных механизмов ремоделирования миокарда при женском диабетическом фенотипе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Старченко А.Д. //Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № S5. – С. 41.

9. Фундаментальные основы, биологические, медицинские и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий: история создания, современное состояние и перспективы / Шевлюк Н.Н. // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С.100-109.

10. Особенности экспрессии виментина в миокарде у пациентов с сердечной недостаточностью / Лискова Ю.В., Стадников А.А., Новиков А.Н., Саликова С.П. //Морфология. – 2020. – Т. 157. – № 2-3. – С. 123.