

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей кафедрой гистологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора биологических наук, профессора Суворовой Галины Николаевны на диссертационную работу Ивановой Веры Владимировны на тему «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рожденных животных (экспериментальное исследование)», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.22 Клеточная биология

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Ивановой В.В. «Изучение особенностей постнатального морфогенеза сердца у преждевременно рожденных животных (экспериментальное исследование)» выполнено на тему, имеющую высокую степень актуальности для развития современной биологии и медицины. Принимая во внимание то, что на фоне общей тенденции уменьшения числа родившихся детей, число недоношенных детей, по открытым источникам информации, колеблется в разные годы от 6 до 14%, данный вопрос приобретает особую актуальность. Заболевания сердца являются важнейшей проблемой клинической медицины, поскольку они вносят существенный вклад в снижение качества и продолжительности жизни людей. Сердечно-сосудистая система является жизнеобеспечивающей, именно она в наибольшей степени обеспечивает адаптационные процессы организма малыша после его рождения. Её недостаточное развитие у недоношенного ребенка повышает риск нарушения переходного этапа кровообращения и развития заболеваний сердца. Кроме того, заболевания сердечно-сосудистой системы у людей, рожденных недоношенными, развиваются в более раннем возрасте, чем у людей, рожденных доношенными.

Перед врачами-неонатологами встает задача снижения риска развития заболеваний сердца у недоношенных людей. Однако это будет исполнимо, если будут получены ответы на вопросы: в чем заключается структурная и функциональная незрелость сердца недоношенных детей на момент

рождения, в чем особенности постнатальной адаптации сердца, когда появляются структурные особенности сердца у рожденных недоношенными людьми и в чем они заключаются и др. Большинство из перечисленных вопросов до настоящего времени остаются открытыми, поскольку для их осмысления доступны преимущественно данные прижизненного анатомического исследования сердца недоношенных людей, где ведущая роль принадлежит ультразвуковым методам исследования. Однако, более глубокое понимание проблемы настоятельно требует изучения морфофункционального состояния миокарда на тканевом, клеточном и молекулярном уровне. Вышеизложенное доказывает актуальность темы предложенной на рассмотрение работы и необходимость экспериментального исследования клеточных и тканевых изменений в сердце преждевременно рожденных животных в различные периоды постнатального онтогенеза, чему и посвящена диссертационная работа Ивановой В.В.

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

Сопоставительный анализ результатов экспериментальной работы Ивановой В.В. с ранее известными данными показал оригинальность исследования. Автором впервые для изучения эффектов недоношенности на строение сердца в постнатальном периоде выбрана модель преждевременного рождения крыс, а не модель содержания доношенных новорожденных крыс в условиях гипероксии.

В ходе экспериментального исследования автором впервые, с применением современных морфологических методов, проведена комплексная оценка структуры левого желудочка сердца самцов и самок крыс, недоношенных на 12 или на 24 часа.

В работе установлено, что общий план строения стенки сердца недоношенных и доношенных крыс принципиально схож, однако преждевременное рождение приводит к развитию ряда структурно-функциональных изменений сердца в постнатальном периоде. Так, в стенке левого желудочка сердца у недоношенных животных обнаружены следующие ранние изменения: увеличение количества кардиомиоцитов с признаками повреждения ультраструктуры, а также увеличение количества Ki67-позитивных кардиомиоцитов. Показано развитие следующих, более

поздних, изменений в стенке левого желудочка сердца недоношенных животных: развитие фиброза миокарда первоначально за счет коллагена I типа и в последующем за счет коллагена III типа, снижение трофического индекса миокарда, увеличение количества гибнущих кардиомиоцитов, изменение баланса матриксных металлопротеиназ 2 и 9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1. В работе проведено изучение половых различий изменений сердца недоношенных животных. Анализ полученных результатов позволил автору прийти к выводу, что выраженность структурных изменений стенки сердца крыс, вызванных преждевременным рождением, зависит не только от степени недоношенности, но и от пола животного.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Ивановой В.В. имеют не только теоретическую значимость, но представляют собой значительное достижение в области медицины - они имеют особенно важное значение для врачей-неонатологов. Результаты, полученные автором, расширяют представления о процессах развития сердца в норме, а также существенно углубляют понимание механизмов реактивных изменений сердца преждевременно рожденных животных в постнатальном периоде онтогенеза.

Приоритетными направлениями развития медицины на сегодняшний день являются превентивная и персонифицированная медицина. В эксперименте на грызунах в данной работе убедительно продемонстрировано, что преждевременное рождение приводит к развитию структурных особенностей сердца уже в раннем постнатальном периоде. Полученные данные свидетельствуют о необходимости особого подхода к проведению диагностических и терапевтических процедур у недоношенных детей.

Результаты диссертационной работы Ивановой В.В. формируют фундаментальную основу для обоснования поиска патогенетически обусловленных подходов к профилактике развития заболеваний сердца людей, рожденных недоношенными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Ивановой В.В., касающиеся установления ранних и отдаленных морфофункциональных изменений сердца преждевременно рожденных животных, представляют интерес для специалистов в области клеточной биологии, биологии развития, морфологии и патофизиологии, а также специалистов в области неонатологии, педиатрии и кардиологии. Результаты диссертационной работы Ивановой В.В. могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе в высших учебных заведениях медицинского и биологического профиля. Считаю, что полученные результаты исследования могут быть включены в учебные издания по гистологии, эмбриологии, биологии развития и патоморфологии.

Фундаментальные данные, полученные автором, могут послужить основой для разработки мер предупреждения и коррекции ранних и отдаленных последствий преждевременного рождения.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 242 страницах, построена по традиционному плану и состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов собственных исследований», выводов, списка использованных сокращений, списка литературы, включающего 447 источников, и приложений. Диссертация иллюстрирована 46 рисунками и 8 таблицами.

Обзор литературы посвящен отражению закономерностей пре- и постнатального кардиогенеза крыс в норме, а также анализу существующих данных о структуре и функции сердца при моделировании недоношенности на крысах. Изложены основные противоречия и недостатки имеющихся научных исследований на грызунах влияния недоношенности на строение сердца.

Глава «Материал и методы» содержит подробное описание дизайна исследования и модели индукции преждевременных родов. Дана характеристика экспериментальных групп, приведены сведения об использованных в работе методах.

Следует отметить, что автором разработан логичный дизайн эксперимента, для достижения цели работы использован комплекс адекватных и достаточных методов морфологического исследования

(гистологический, иммуногистохимический, морфометрический методы, трансмиссионная электронная микроскопия). Приведено подробное описание методов статистической обработки количественных данных.

В главе «Результаты собственных исследований» изложены описательные и количественные результаты гистологического, иммуногистохимического и ультраструктурного исследования сердца преждевременно рожденных крыс. Автором в динамике охарактеризованы морфофункциональные изменения стенки левого желудочка сердца преждевременно рожденных самцов и самок крыс, рожденных на 12 и на 24 ч ранее срока. Ивановой В.В. экспериментально установлено, что преждевременное рождение крыс на 12 и 24 ч ранее срока вызывает, в целом, однонаправленные структурные изменения сердца, выраженность которых возрастает с увеличением степени недоношенности. Показано ускорение при преждевременном рождении перехода кардиомиоцитов левого желудочка сердца от гиперплазии к гипертрофии. В отдаленном постнатальном периоде продемонстрированы снижение трофического индекса миокарда и увеличение количества каспаза 3-позитивных кардиомиоцитов. Убедительно доказано, что преждевременное рождение вызывает стойкие ультраструктурные нарушения кардиомиоцитов левого желудочка сердца. Кроме того, в работе изучены особенности стромального компонента миокарда. Установлено более раннее накопление коллагеновых волокон в миокарде преждевременно рожденных крыс. Отдельно изучена динамика накопления коллагенов I и III типов в строме левого желудочка сердца преждевременно рожденных крыс. Автором проведено также иммуногистохимическое выявление матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 в сердце преждевременно рожденных крыс.

Глава «Результаты собственных исследований» хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами.

В главе «Обсуждение результатов собственных исследований» автором представлен глубокий анализ и систематизация результатов собственного исследования, а также сопоставление собственных результатов с данными других научных групп. Логичное и аргументированное обсуждение собственных результатов позволило автору сформулировать выводы,

полностью соответствующие цели и задачам исследования и отражающие основные результаты исследования.

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 14 – в изданиях, входящих в список ВАК Минобрнауки России и изданиях, входящих в международные реферативные базы. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на 8 конференциях. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Диссертация написана хорошим академичным языком, приведенные иллюстрации качественны и убедительны. Чтение работы усложняет использование автором большого количества аббревиатур, однако в целом работа читается легко. Есть отдельные погрешности в оформлении списка литературы (источник № 4, 243). Принципиальных замечаний к диссертационной работе Ивановой В.В. нет.

При знакомстве с работой к диссертанту возникли вопросы:

1. В качестве индуктора преждевременного рождения использован антипрогестин мифепристон, который описанными Вами механизмами вызывает преждевременные роды. Вместе с тем, Вы указываете на то, что этот препарат способен проникать через плацентарный барьер. Возникает вопрос - может ли мифепристон непосредственно вызвать описанные в работе структурные нарушения в кардиомиоцитах?
2. Были ли различия степени ультраструктурного повреждения светлых и темных кардиомиоцитов недоношенных крыс?
3. В работе указывается на появление межмитохондриальных контактов и высказано мнение, что в организованных кластерах митохондрии могут обмениваться не только мембранными компонентами, но и структурами матрикса. Как Вы считаете – какими именно компонентами они могут обмениваться, и каким способом это происходит?
4. Основными причинами развития структурных изменений сердца у недоношенных крыс автор называет морфофункциональную незрелость сердца на момент рождения, повышенные гемодинамические нагрузки и окислительный стресс. Известно, что кардиомиоциты являются мишенью ряда эндокринных факторов, в частности гормонов щитовидной железы. Располагает ли диссертант данными об особенностях функции щитовидной железы при преждевременном рождении?

Возникшие вопросы 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, раскрывающее последовательность, закономерности и особенности морфофункциональных преобразований сердца преждевременно рожденных крыс 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 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 и эмбриологии

ФГБОУ СамГМУ Минздрава России,

доктор биологических наук, профессор

7.02.2025

Суворова Галина Николаевна

[Подпись] 2025



[Подпись]

О.В. Борисова

Данные об авторе отзыва

д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации 443099, Самарская
область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, телефон +7 (846) 374-10-03 e-mail:
info@samsmu.ru; <https://samsmu.ru/>;

Контакты автора отзыва: +7 846 374-10-04 доб. 4056, 8 927 756 10 30;
gsuvmed@yandex.ru.

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	Суворова Галина Николаевна
Год рождения; гражданство	1957; РФ
Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	д-р биол. наук (1.5.22 Клеточная биология)
Учёное звание	профессор
Основное место работы	
Почтовый индекс, адрес, телефон, электронная почта, официальный сайт	443099, Самарская область, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89 Телефон +7 (846) 374-10-03 e-mail: info@samsmu.ru; https://samsmu.ru/
Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)
Наименование структурного подразделения	Кафедра гистологии и эмбриологии
Должность	Заведующий кафедрой
Список основных работ:	
1.	Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова, Д.В. Дупляков // Морфологические ведомости. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 78-87.
2.	Способы моделирования атеросклероза у кроликов / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова, Д.В. Дупляков // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. С. 1-11.
3.	Experimental modeling of hypothyroidism: principles, methods, several advanced research directions in cardiology / A.M. Chaulin, J.V. Grigorieva, G.N. Suvorova, D.V. Duplyakov / Russian Open Medical Journal. 2021. V. 10. № 3: 311, P. 1-8.
4.	Диагностическая ценность высокочувствительного тропонина I (HS-TNI) и морфологические изменения миокарда на ранних стадиях ишемии: экспериментальное исследование / А.М. Чаулин, Н.А. Свечков, Г.Н. Суворова и др. // В сборнике: Синтез наук как основа развития медицинских знаний. Сборник материалов I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. 2020. – С. 477-482.
5.	Клеточная гибель кардиомиоцитов в экспериментально измененном эмбриогенезе / Г.Н. Суворова, Н.Н. Вологодина, С.Н. Чемидронов // В сборнике: Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов Всероссийской научной конференции. Санкт-Петербург, 2021. – С. 74-76.
6.	Роль эндотелиновых рецепторов в регуляции функций почек и артериального давления // А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова // Научное обозрение. Биологические науки. 2022. № 3. С. 72-78.
7.	Histopathological changes in the nucleus and contractile apparatus of cardiomyocytes in overt acquired primary hypothyroidism: experimental study / A. Chaulin, Ju. Grigoryeva, E. Smirnova, G. Suvorova et al. // Archiv EuroMedica. – 2023. – V. 13. – № 4.

8. Ультроструктура кардиомиоцитов при экспериментальном гипотиреозе манифестной стадии у кроликов / / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова и др. // Морфологические ведомости. 2023;31(4):48-56.
9. Реактивные изменения рабочих кардиомиоцитов кроликов при первичном манифестном гипотиреозе / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова и др. // В сборнике: Вопросы морфологии XXI века. Сборник научных трудов 26-ой Всероссийской научной конференции. Санкт-Петербург, 2024. – С. 329-333.

Официальный оппонент



Г.Н. Суворова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

ВЕРНО:

Начальник отдела кадров

« 05 » 12

