

**Заключение диссертационного совета Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по диссертации на соискание ученой степени доктора наук**

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 10 октября 2017 г. № 87

О присуждении Бугровой Марине Леонидовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Структурно-функциональная организация секреторных кардиомиоцитов в норме и экспериментальной патологии» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 4 июля 2017 г., протокол №80 диссертационным советом Д 001.022.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт фундаментальной медицины» по адресу: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12 (утвержден приказом Минобрнауки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012года).

Соискатель Бугрова Марина Леонидовна, 1979 года рождения.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Особенности регуляции сердечного ритма в постреперфузионном периоде» защитила в 2005 году в диссертационном совете, созданном на базе Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии.

Работает заведующим отделом электронной микроскопии Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант – доктор биологических наук, профессор Ермолин Игорь Леонидович, заведующий кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Нижегородская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

1. Буравков Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории анализа изображений клеточных структур и тканей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

2. Суходоло Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой морфологии и общей патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

3. Чумасов Евгений Иванович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биологии, экологии, гистологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская Государственная академия ветеринарной медицины»

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук в отзыве, подписанном Мартыновой Мариной Георгиевной, доктором биологических наук, ведущим научным сотрудником лаборатории морфологии клетки и утвержденным директором ИНЦ РАН, доктором биологических наук, Скарлато Сергеем Орестовичем, указала, что диссертация является оригинальным исследовательским трудом в области кардиологии и содержит новые данные,

представляющие потенциальную научную и практическую значимость для биологии и медицины.

По теме диссертации опубликовано 38 работ, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 13 в журналах индексируемых в Scopus и Web of Science; тезисы докладов на Российских и международных научно-практических конференциях и конгрессах.

Диссертация не содержит некорректных заимствований.

Наиболее значимые работы:

1. Мухина, И.В. Особенности структурно-функциональной перестройки магистральных артериальных сосудов в отдалённом постреанимационном периоде / И.В. Мухина, Р.С. Куликов, Е.И. Яковлева, Н.Н. Андреева, Н.Н. Проданец, Л.Б. Снопина, М.Л. Бугрова // *Общая реаниматология*. - 2007.- Т.3, №2.- С.8-13.
2. Бугрова, М.Л. Морфофункциональные изменения секреторных кардиомиоцитов правого предсердия крыс в раннем и отдаленном постреанимационном периоде / М.Л. Бугрова, М.В. Рахчеева // *Нижегородский медицинский журнал* – 2008. – № 2, вып.1 – С. 137-139.
3. Рахчеева, М.В. Изменение соотношения гранул А– и В–типа, содержащих предсердный и мозговой натрийуретические пептиды, в предсердных миоцитах крыс в условиях вазоренальной гипертензии / М.В. Рахчеева, М.Л. Бугрова // *Цитология*. – 2010. – т. 52, № 8. – с. 629 – 633.
4. Рахчеева, М.В. Предсердный натрийуретический пептид и экспериментальная вазоренальная гипертензия у крыс / М.В. Рахчеева, М.Л. Бугрова, И.В. Мухина, А.С. Жаберева // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2010. - №4. – С. 31-33.
5. Бугрова, М.Л. Взаимосвязь интенсивности синтеза, накопления и секреции предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов с уровнем регуляции сердечного ритма у крыс в условиях раннего постреперфузионного периода / М.Л. Бугрова, Е.И. Яковлева, Д.А. Абросимов // *Современные технологии в медицине*. – 2012. - №3. – С. 26 – 30.

6. Бугрова, М.Л. Исследование предсердного натрийуретического пептида кардиомиоцитов в условиях отдаленного постреперфузионного периода в эксперименте / М.Л. Бугрова, Д.А. Абросимов, Е.И. Яковлева, О.С. Баскина, И.Л. Ермолин // Современные технологии в медицине – 2013. – т.5, №4. – С.39 – 44.
7. Бугрова, М.Л. Влияние Мексидола на предсердный натрийуретический пептид в изолированном по Лангендорфу сердце крысы / М.Л. Бугрова, Е.Е. Харьковская, Е.И. Яковлева // Современные технологии в медицине – 2014. – Т.6., №2. – С. 25 – 31.
8. Бугрова, М.Л. Образование и выброс предсердного натрийуретического пептида в кардиомиоцитах под воздействием мексидола в раннем постреперфузионном периоде в эксперименте / М.Л. Бугрова, Е.И. Яковлева, И.Л. Ермолин // Морфологические ведомости – 2014. - №2. – С. 19 – 25.
9. Абросимов, Д.А. Количественный анализ мозгового натрийуретического пептида кардиомиоцитов крыс в раннем постреперфузионном периоде / Д.А. Абросимов, Е.И. Яковлева, М.Л. Бугрова // Цитология – 2015. - т. 57, №4. – С.305 – 308.
10. Галкина, М.В. Исследование процессов синтеза, накопления и выброса предсердного и мозгового натрийуретических пептидов при экспериментальной вазоренальной гипертензии / М.В. Галкина, О.С. Баскина, М.Л. Бугрова // Современные технологии в медицине – 2015. – Т.7., №2. – С. 33-40.
11. Бугрова, М.Л. Влияние Мексидола на мозговой натрийуретический пептид кардиомиоцитов в постреперфузионном периоде в эксперименте / М.Л. Бугрова, Д.А. Абросимов, Е.И. Яковлева // Современные технологии в медицине – 2015. – Т.7, №3. – С. 40-46.
12. Бугрова, М.Л. Исследование предсердного натрийуретического пептида при артериальной гипертензии разного генеза в эксперименте / М.Л. Бугрова // Морфологические ведомости – 2015. - №2 – С. 28-34.

13. Бугрова, М.Л. Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды миоцитов правого предсердия крыс в постреперфузионном периоде / М.Л. Бугрова // Цитология – 2016. – т.58, №2. – С. 129-134.
14. Бугрова, М.Л. Влияние мексидола на предсердный и мозговой натрийуретические пептиды миоцитов правого предсердия крыс в постреперфузионном периоде / М.Л. Бугрова // Морфологические ведомости – 2016. – т.24, №1. – С. 16-21.
15. Галкина, М.В. Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды секреторных кардиомиоцитов в условиях солевой нагрузки в эксперименте / М.В. Галкина, Л.Б. Снопина, Н.Н. Проданец, Р.Д. Лапшин, И.И. Белоусова, Д.А. Абросимов, М.Л. Бугрова // Современные технологии в медицине – 2016. – т.8, №3. – С. 49-55.
16. Бугрова, М.Л. Морфологическая характеристика ультраструктуры кардиомиоцитов правого предсердия и левого желудочка крыс в постреперфузионном периоде / Бугрова М.Л., Абросимов Д.А., Ермолин И.Л. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2017. – т.163, №6. – С. 773 – 777.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Балашова В.П., доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой цитологии, гистологии, эмбриологии с курсами медицинской биологии и молекулярной биологии клетки Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»;
2. Челышева Ю.А., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. Соловьева Г.С., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гистологии и эмбриологии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

4. Янина В.Л., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»;

5. Яцковского А.Н., доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

6. Маслюкова П.М., доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой нормальной физиологии с биофизикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

7. Обухова Д.К., доктора биологических наук, профессора кафедры цитологии и гистологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Все отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Профессор Соловьев отмечает, что работа вызвала интерес и побудила задать автору ряд дискуссионных вопросов:

1. Как Вы считаете, не формируется ли в правом предсердии эндокринный аппарат, близкий по структуре юкстагломерулярного аппарата почки?
2. Не связано ли хаотичное расположение активно секретирующих кардиомиоцитов с состоянием рецепторного поля их плазмалеммы?
3. Следует ли классифицировать микрогранулы типа А и типа В как поэтапные формы одного субстрата?

У профессора Обухова также возник ряд вопросов:

1. Почему выбран именно препарат «Мексидол», который пока не очень широко распространен в кардиологии, применяясь в основном в стоматологии, офтальмологии, неврологии, психиатрии, хирургии?
2. Как определялись сроки эксперимента? Какие соображения были положены в основу выбора стратегии экспериментов?
3. Какие еще факторы, кроме изменений артериального давления, влияют на активацию синтеза и секреции предсердного натрийуретического пептида в миоцитах правого предсердия?

Диссертант дал исчерпывающие ответы на эти вопросы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и широкой известностью своими достижениями в данной области науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **выдвинута концепция** о доминирующей роли морфологических перестроек в миокарде в процессах метаболизма предсердного натрийуретического пептида и неоднозначной реакции гормона данной локализации на повышение уровня артериального давления, что вносит значительный вклад в понимание функции сердца, как эндокринного органа; **представлены доказательства научной гипотезы** об универсальной способности типичных миоцитов правого предсердия к эндокринной функции; **доказаны** существенные различия в интенсивности гранулообразования и содержания предсердного натрийуретического пептида в секреторных кардиомиоцитах правого предсердия при моделировании гипертензии разного генеза, сопровождающейся выраженными тканевыми перестройками миокарда; **выявлены** морфофункциональные характеристики эндокринных миоцитов и содержание в них предсердного натрийуретического пептида после остановки кровообращения, в условиях постреперфузионного периода в целостном организме и в изолированном по Лангендорфу сердце; **показано** влияние кратковременного и длительного повышения уровня артериального давления на интенсивность гранулообразования в миоцитах правого предсердия; **установлено** пролонгированное действие факторов

ишемии/реперфузии на процессы накопления в гранулах и высвобождения в саркоплазму предсердного натрийуретического пептида в секреторных миоцитах правого предсердия в раннем постреперфузионном периоде. **Доказано** стимулирующее влияние антигипоксанта Мексидола на гранулообразование и содержание предсердного натрийуретического пептида в миоцитах правого предсердия в условиях изолированного сердца и в целостном организме крыс в раннем постреперфузионном периоде. **Введены новые трактовки**, вносящие коррективы в существующие представления о морфофункциональных характеристиках секреторных кардиомиоцитов в норме и новые представления, имеющие существенное значение для понимания роли миоцитов при развитии сердечно - сосудистой патологии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: **доказано** положение о независимости гранулообразования в секреторных кардиомиоцитах от экстракардиальных нейрогуморальных факторов при функциональной изоляции сердца в раннем постреперфузионном периоде; уточняется роль артериального давления, повышение которого не является определяющим фактором для изменения интенсивности гранулообразования в эндокринных миоцитах; **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных иммуногистохимических, иммуноцитохимических, электронно-микроскопических методов исследования в сочетании со сложными экспериментальными моделями; **раскрыты** функциональные, структурные, хронологические и онтогенетические аспекты участия секреторных кардиомиоцитов в сердечно-сосудистой патологии; **изучены** закономерности гранулообразования, накопления в гранулах и выведения в саркоплазму предсердного натрийуретического пептида в эндокринных миоцитах под воздействием факторов ишемии и реперфузии, гипертензии, при введении препарата Мексидола; **изложены** идеи о главенствующей роли структурных изменений в миокарде в процессах метаболизма сердечного гормона, локализованного в эндокринных кардиомиоцитах, гипотеза о потенциальной возможности секреторной функции у всех предсердных миоцитов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что: **определены** основные характеристики секреторных кардиомиоцитов, необходимые для понимания функционирования системы натрийуретических гормонов в условиях нормы и сердечно - сосудистой патологии; **разработан** комплекс морфологических методов для изучения влияния антигипоксанта Мексидола на ультраструктуру и процессы гранулообразования и содержания предсердного натрийуретического пептида в миоцитах, который может быть рекомендован для доклинических исследований лекарственных препаратов; **предложено** использование результатов данной работы в научной практике, связанной с изучением молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе понимания патогенетической роли эндокринных кардиомиоцитов в ряде сердечно-сосудистых патологий и поисков путей коррекции; в терапии кардиологических заболеваний и при исследовании лекарственных препаратов, а также в образовательной практике при подготовке курсов и пособий по клеточной биологии, цитологии, гистологии нормальной и патологической физиологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты **экспериментальной** части работы получены на сертифицированном оборудовании, при использовании современных, адекватных методов исследования, включая методы электронной микроскопии, иммуногистохимии, иммуноцитохимии, анализа вариабельности сердечного ритма; **теория** о независимости процессов гранулообразования в секреторных кардиомиоцитах от экстракардиальных нейрогуморальных факторов при функциональной изоляции сердца в раннем постреперфузионном периоде построена на проверяемых данных и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; **идея** о доминирующей роли структурной перестройки миокарда в процессах накопления и выведения предсердного натрийуретического пептида, локализованного в гранулах миоцитов правого предсердия, при повышении артериального давления базируется на анализе собственных результатов и современных данных литературы; **установлено** качественное и

количественное соответствие ряда полученных автором результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные адекватные методики сбора и обработки исходной информации с обоснованием подбора объектов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационной работы: в выработке концепции и планировании экспериментов, в сборе и анализе литературы по соответствующей тематике, разработке оптимальных методических подходов, проведении экспериментальных исследований и получении исходных данных, статистической обработке полученных результатов, их анализе и интерпретации, подготовке публикаций и апробации результатов на российских и международных конференциях.

На заседании 10 октября 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Бугровой М.Л. ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 25 человек, из них 11 докторов наук (5 д.б.н. и 6 д.м.н.) по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

За - 23, против - 0, недействительных бюллетеней - 2.

Председатель диссертационного совета

д.б.н., доцент

Шамова О.В.

Ученый секретарь диссертационного совета

к.б.н., доцент

Алешина Г.М.

10.10.2017 г.

