

Отзыв
официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Диндяева Сергея Валерьевича на диссертацию Котёлкиной Анастасии Андреевны «Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы исследования.

Современная медицина имеет большие достижения и успехи. Однако есть еще целый ряд вопросов, которые требуют внимания клиницистов и представителей фундаментальных наук. К таким важнейшим проблемам можно отнести онкопатологию, иммунодефицитные состояния и их последствия. По данным литературы, среди онкологических заболеваний основной объем занимает рак молочной железы. Исход развития опухоли напрямую зависит от состояния иммунной системы. Вместе с тем, в современном мире человек постоянно подвергается воздействию различных стрессовых факторов, что изменяет состояние иммунной системы. Однако, вопрос сочетанного влияния развития опухоли при действии стресса на состояние иммунитета остается мало освещенным. Среди множества работ, посвященных изучению строения и функционирования иммунной системы при различных заболеваниях, морфологических работ – несравненно меньше. Между тем, использование современных морфологических методик позволяет получить новые интересные факты. Исходя из сказанного, тема диссертационного исследования цитоархитектоники тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса представляется важной и актуальной.

Научная новизна и практическая значимость.

В работе впервые подробно представлены изменения морфологических показателей, состояния клеточных элементов, обеспечения биогенными аминами различных структур тимуса при канцерогенезе молочной железы, изолированном воздействии водноиммобилизационного стресса и сочетанном воздействии этих двух факторов.

Впервые показано, что уменьшение массы тимуса, изменение формы тимических долек и заполнение междольковых промежутков жировой тканью развивается раньше при сочетанном воздействии факторов.

Впервые определенно соотношение биогенных аминов (серотонин + катехоламины к гистамину), позволяющее косвенно судить о функциональной активности клеток. Это соотношение изменяется различно при изолированном и сочетанном воздействии факторов.

Впервые установлено, что тучноклеточная популяция при канцерогенезе молочной железы и сочетанном воздействии факторов реагирует однозначно увеличением числа тучных клеток с преобладанием дегранулированных и полностью опустошенных форм. Показано, что цитоморфологические изменения долек тимуса (увеличение количества CD3⁺, S-100⁺, Pan-cytokeratin⁺) регистрируются раньше (через 1 месяц наблюдения) при сочетанном воздействии факторов.

Работа имеет экспериментально-теоретическую направленность, она предоставляет новые интересные данные для гистологии и иммунологии, которые могут быть использованы и уже используются в учебном процессе медицинских вузов.

Вместе с тем, полученные данные о том, что стресс усугубляет течение канцерогенеза, вызывая при этом более ранние и выраженные изменения в тимусе, полезны и важны для практической онкологии.

Достоверность и обоснованность полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве экспериментальных животных (168 белых нелинейных крысах). При этом весь материал разделен на 4 группы в зависимости от воздействующего фактора. В работе использован комплекс классических и современных гистологических методов, адекватных цели и задачам исследования. Цифровой материал, полученный автором, подвергнут тщательной вариационно-статистической обработке.

Все это дает основание говорить о достоверности результатов работы, обоснованности выводов, которые отвечают поставленным цели и задачам, базируются на большом фактическом материале.

Исходя из сказанного выше, можно заключить, что по актуальности темы, объему выполненных исследований, обоснованности выводов, новизне и значимости полученных результатов для фундаментальной и прикладной гистологии, работа удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Оценка содержания диссертации.

По структуре и оформлению рукопись также отвечает этим требованиям. Работа изложена на 180 страницах компьютерного текста, традиционно состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа дополнена иллюстративным материалом, который включает 40 микрофотографий, 28 гистограмм и 8 таблиц. Библиографический список представлен 294 источниками, 94 из которых принадлежат иностранным авторам.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, ставит цель и задачи для её реализации, подчеркивает научную новизну, практическую значимость работы. Достаточно четко написаны 2 научных положения, выносимые на защиту, они отражают суть проделанной работы.

Литературный обзор содержит 5 подразделов, в которых освещаются современные данные по вопросам диссертационного исследования. Становится понятным, что автор знает литературу по теме диссертации и хорошо в ней ориентируется, но хотелось бы видеть большее количество ссылок на работы последних лет, а также описание участия тучных клеток в обмене биогенных аминов. Анализируя литературные источники, диссертант формулирует не совсем раскрытые вопросы по теме, обосновывает необходимость их уточнения.

В главе «Материалы и методы исследования» в необходимом объеме дана характеристика экспериментального материала. Подробно описаны факторы воздействия и условия их применения. Приведено описание методов исследования, среди которых присутствуют как общегистологические, так и иммуногистохимические, а также методы морфометрической оценки полученных результатов. Грамотно изложена статистическая обработка цифрового материала. Представляет несомненный интерес сочетание двух воздействующих факторов: канцерогенеза и стресса, что часто встречается в реальной жизни.

Основной объем работы составляет глава с результатами собственных исследований. Начинается глава с описания морфофункционального состояния молочной железы после введения канцерогена. Документировано показано, что развитие очагов пролиферации долек и протоков, где отмечаются явления клеточной атипии вплоть до

изменений, характерных для неинвазивного рака *in situ*, происходит через 3 месяца после воздействия. Автором установлено, что сочетанное введение канцерогена и воздействие водноиммобилизационного стресса усугубляет канцерогенез, вызывая более ранние (через 2 месяца) и более выраженные изменения в молочной железе с признаками камедокарциномы и инвазивного рака.

Последующие 3 раздела представляют сведения о морфофункциональном состоянии тимуса при изолированном введении канцерогена, изолированном воздействии водноиммобилизационного стресса и сочетанном действии этих двух факторов.

Каждый раздел содержит данные морфологических изменений тимуса, гистохимической идентификации зрелых Т-лимфоцитов с помощью маркера CD 3⁺, оценку числа CD 68⁺, S-100⁺, Pan-cytokeratin⁺ клеток.

Кроме того, в каждом разделе есть данные об уровне биогенных аминов (серотонин, КА, гистамин) и их соотношении, что позволяет косвенно оценить функциональное состояние клеток.

В тесной связи с биогенными аминами представлены данные изучения тучноклеточной популяции.

Эта глава хорошо документирована многочисленными рисунками.

В обсуждении результатов диссертант постаралась проанализировать и обобщить полученные результаты, привлечь к их интерпретации данные литературы. В заключении главы автор подводит итоги проведенной работы и освещает дальнейшие перспективы данного научного направления. Результаты исследования позволили автору сформулировать 6 выводов, соответствующих поставленным цели и задачам.

Выводы логично вытекают из проведенных исследований, обоснованы и достоверны.

Результаты работы уже используются в учебном процессе на кафедрах общей хирургии и онкологии и общей и клинической морфологии и судебной медицины на медицинском факультете Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова.

Автореферат хорошо оформлен, соответствует содержанию и выводам работы, в нем представлены практически рекомендации по использованию полученных данных.

В целом, диссертация написана хорошим языком. Но, к сожалению, всё же встречаются пунктуационные ошибки. Текст диссертации местами не очень хорошо отформатирован, поэтому есть пустые места. Нет указания в тексте на рис.12, не понятно, зачем ссылка на литературный источник в результатах собственных исследований (с.120).

Диссертация Котёлкиной А.А. является серьёзной гистологической работой, содержащей интересные и новые данные о реакции тимуса при действии двух факторов – введение канцерогена и воздействие стресса. Это определяет положительную оценку диссертации, на которой не сказываются сделанные замечания.

В качестве дискуссии хотел бы задать диссертанту два вопроса: 1) Вы упоминали, что на кафедре ранее изучалось состояние тимуса при введении другого канцерогена, вызывающего рак толстой кишки. Скажите, есть ли особенности морфологической реакции тимуса на два этих разных канцерогена. 2) Чем можно объяснить сначала уменьшение (через месяц после введения канцерогена), а потом увеличение (через 2 мес) экспрессии Bcl-2 и CD68 в мозговом веществе? При этом содержание катехоламинов изменяется аналогично (рис. 18, 19), а гистамина, наоборот, сначала увеличивается, а затем снижается.

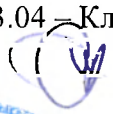
Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 - в ведущих рецензируемых российских научных изданиях и журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для

публикации основных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук.

Заключение.

Диссертационная работа Котёлкиной Анастасии Андреевны «**Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса**», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Меркуловой Ларисы Михайловны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология, является законченным научно-квалифицированным трудом, содержащим решение важной научной цели – изучено морфофункциональное состояние тимуса крыс при экспериментальном канцерогенезе молочной железы, после воздействия водноиммобилизационного стресса и при сочетанном действии этих факторов. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 года № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор - Котёлкина Анастасия Андреевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии, цитологии
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология),
доцент  Диндяев Сергей Валерьевич

Подпись д.м.н., доцента Диндяева С.В. заверяю:
Ученый секретарь ученого совета,
д.м.н., профессор

 Т.Р. Гришина

Дата: 23 ноября 2020 года

Адрес организации
153012, Российская Федерация, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский
проспект, 8
телефон: (4932) 30-17-66, факс (4932) 32-66-04
E-mail: adm@isma.ivanovo.ru