

В диссертационный совет ДСУ 208.001.01
При ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, доцента Логиновой Натальи Павловны, на диссертацию Котёлкиной Анастасии Андреевны по теме «Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность выполненного исследования

Диссертация Котёлкиной А.А. посвящена чрезвычайно важной проблеме в медицине – канцерогенезу. Известно, что канцерогенез сложный многостадийный процесс который на молекулярном, генетическом, клеточном, тканевом и органном уровнях в результате воздействия и взаимодействия экзо- и эндогенных канцерогенных факторов, приводит к развитию злокачественных опухолей. Рак молочной железы – как злокачественное новообразование, представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Среди всех онкологических заболеваний он занимает лидирующие позиции. Онкогенез часто связан с иммунной системой организма, его гормональным гомеостазом и многими другими факторами. В последнее время на первое место выходит психогенный канцерогенез. Запускается механизм этого канцерогенеза в условиях хронического психоэмоционального стресса. При канцерогенезе часто меняется уровень экспрессии основных биомаркеров клеток участвующих в регуляции генов пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток, что является возможной причиной недостаточной эффективности проводимой терапии. Учитывая то, что иммунная система – составная часть единой гомеостатической нервно-эндокринно-иммунной системы, обладает выраженным регуляторным влиянием, что и обеспечивает защиту организма от действия различных факторов. Тимус, являющийся

первичным органом иммунной системы, очень чувствителен к различным внешним и внутренним воздействиям. Нарушение его структуры и, как следствие, его функции, при действии многих стрессорных факторов может обусловить дефектное состояние всей иммунной системы. Известно, что тимус принимает участие в адаптационном синдроме, и уже в его первую фазу – фазу тревоги развиваются начальные процессы акцидентальной инволюции.

Таким образом, очевидны своевременность и актуальность проведения исследования морфофункционального состояния тимуса при экспериментальном канцерогенезе молочной железы, после воздействия хронического стресса и сочетанного влияния этих факторов.

Степень обоснованности научных положений и выводов, достоверность полученных результатов

Научные положения диссертационной работы обоснованы грамотным методологическим подходом к исследованию. Достоверность полученных автором результатов основана на достаточном объеме выборки, грамотном планировании экспериментальной работы, использованием адекватных современных методов исследования. Результаты диссертационного исследования проиллюстрированы достаточным количеством рисунков и таблиц. Научная обоснованность положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается проведенным с помощью современных адекватных методов статистики корректным анализом фактического материала.

Научная новизна исследования

В представленном исследовании на основании разнообразного комплекса классических морфологических и морфометрических методов, впервые в динамике представлены изменения в структуре тимуса при введении канцерогена (N-метл-N-нитрозомочевина), индуцирующий рак молочной железы и сочетанном воздействии его и водно-иммобилизационного стресса. Автором впервые показано, что изолированное или сочетанное воздействие двух факторов в тимусе влияет на динамику накопления клеток мезенхимального ряда и их качественное состояние, что определяет гетерогенность адаптационных изменений в органе, зависящих от степени выраженности и длительности воздействия используемых факторов.

Диссертационное исследование Котёлкиной А.А. имеет фундаментальное значение, может быть интересным для специалистов в области иммуноморфологии, онкологии, патофизиологии.

Значимость для науки и практики

Диссертационное исследование Котёлкиной А.А., несомненно, имеет научно-практическую ценность.

Результаты исследования расширяют сведения о цитоархитектонике тимуса на разных этапах канцерогенеза, воздействию стресса и сочетанного влияния этих факторов на организм. Благодаря проведенным исследованиям, дополнен механизм развития инволюции тимуса при экспериментальном канцерогенезе молочной железы на фоне стрессового воздействия.

Представленные результаты об изменении фенотипа клеток тимуса на этапе развития предопухолевых признаков могут послужить основой при разработке схем противоопухолевой иммунопрофилактики и иммунотерапии. Полученные данные о том, что стресс усугубляет течение канцерогенеза, необходимо учитывать в практической онкологии.

Результаты диссертационного исследования могут быть полезны для врачей целого ряда специальностей.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста построена по традиционному плану и включает «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов и заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений» и список цитируемой литературы из 294 литературных источника – 200 отечественных и 94 зарубежных авторов.

В главе «Обзор литературы» диссертации представлен аналитический обзор данных литературы по изучаемой проблеме. Глава состоит из пяти частей, в которых освещаются современные данные о ключевых моментах исследования. На основании критического анализа данных, выделены нерешенные вопросы и обоснована необходимость данного исследования.

Глава 2 посвящена описанию материала и методов исследования. Представлена общая характеристика исследованного материала, в необходимом объеме дано описание использованных методов исследования.

Основную долю работы составляет часть, посвященная описанию результатов собственных исследований, состоящих из четырех подглав. Данный раздел отличает достаточно скрупулёзный подход в описании морфологических процессов в тимусе при действии на него различных факторов канцерогенеза (химический и психогенный) в динамике наблюдений. Полученные результаты исследования отражены в 8 таблицах и представлены в 76 рисунках, из них 40 микрофотографий достаточно высокого цифрового качества.

При проведении собственных исследований автор убедительно показал, что введение канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины, воздействие водно-иммобилизационного стресса и сочетанное воздействие двух факторов вызывает в тимусе развитие комплекса неспецифических морфологических процессов, при этом в каждой серии эксперимента выраженность этих процессов имеет свои особенности. В разные сроки динамического наблюдения развивались признаки акцидентальной инволюции тимуса, что подтверждалось автором на клеточном, тканевом и органном уровнях. Морфологические изменения в группах проявлялись гетероморфией. Действие канцерогенов влияло не только на количественные, но и качественные показатели состояния клеток в тимусе. Особенно ярко это проявляется в группе сочетанного воздействия факторов канцерогенеза.

Глава 4 посвящена обсуждению результатов исследования. На 20 страницах машинописного текста автором выполнен анализ собственных данных и проведено сопоставление полученных результатов с имеющимися в литературе сведениями, что позволило сформулировать положения, выносимые на защиту и выводы. В заключении главы автор подводит итоги диссертационного исследования и обозначивает вклад полученных результатов в раскрытии сложных механизмов иммунной системы на фоне канцерогенеза с сочетанным воздействием хронического стресса.

Полученные результаты позволили сформулировать 6 выводов, которые соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат соответствует материалам диссертации и полностью отражает её содержание.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 – в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и рекомендуемых для публикации материалов диссертации на соискание учёной степени доктора и кандидата наук.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по содержанию работы Котёлкиной А.А. нет, но есть пожелания и вопросы. В целом положительно характеризуя работу, нельзя не отметить наличие в тексте терминологических и стилистических неточностей.

Замечания. 1. В главе «Результаты собственных исследований» не все динамические показатели изменений клеток тимуса представлены в табличном или графическом изображении. Очень сложно оценить достоверность изменений в динамике по тексту, это касается: S-100, Pan-cytokeratin, CD 3⁺. Недостаточно полно и наглядно представлены показатели по Bcl-2 и CD68. 2. Вывод 6 частично дублирует вывод 3.

Указанные замечания носят рекомендательный характер, не уменьшая достоинства работы.

В качестве дискуссии хотелось бы услышать мнение диссертанта на следующие вопросы:

1. Почему Вы решили выбрать именно эту модель эксперимента, модель воздействия двух факторов?
2. Какой из двух факторов воздействия на организм, вызвал наибольшие морфологические изменения в тимусе?
3. При люминесцентно-гистохимическом исследовании Вы изучали клетки кортико-медуллярной и субкапсулярной зон. Какие клетки этих зон и при каком воздействующем факторе были больше функционально истощены?

Заключение

Таким образом, по своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Котёлкиной Анастасии Андреевны на тему «Цитоархитектоника тимуса при экспериментальном канцерогенезе в условиях стресса» полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, доктор медицинских наук (03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология),
доцент

Логинова Н.П.

Подпись д.м.н., доцента Логиновой Н.П. заверяю:
Начальник отдела кадров ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

« 2 » декабря 2020 г.



Болотова И.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. Телефон: (342) 217-20-20.