

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России)  
 ОГРН 1025900529873 ИНН 5902290120 КПП 590201001  
 ОКПО 01963404 ОКАТО 57401000000  
 ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614990  
 Тел. (342) 217-10-31, факс (342) 217-10-30  
 Телефон для справок: (342) 212-04-04  
 E-mail: rector@pma.ru

19.02.2021 № 199  
 На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»  
 и.о. ректора ФГБОУ ВО ПГМУ  
 им. академика Е.А. Вагнера  
 Минздрава России  
 д.м.н., профессор  
 Н.В. Минаева  
 « 19 » 02 2021 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Цомартовой Элины Сослановны «Морфологические и цитофизиологические изменения тимуса крыс, подвергавшихся воздействию эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана в пренатальном и постнатальном периодах», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

### Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку воздействие эндокринных дисрапторов – веществ антропогенного происхождения, нарушающих механизмы секреции и действия гормонов, является глобальной медико-социальной проблемой. Увеличение числа заболеваний эндокринной и иммунной систем, особенно в детском возрасте, уменьшение возраста полового созревания, последующие нарушения репродуктивной функции и увеличение частоты онкологических заболеваний указывают на роль не только генетических, но и экзогенных факторов. По данным ВОЗ наиболее распространенным на планете эндокринным дисраптором является дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), а основным источником его низкодозового воздействия – продукты питания, что обусловлено как широким использованием ДДТ в XX, так и возобновившимся применением в XXI веке. Проблема воздействия гормоноподобных соединений требует проведения фундаментальных исследований,



направленных на изучение проявлений и механизмов действия дисрапторов, а также их влияния на развитие органов и систем. Одним из важных направлений является оценка влияния эндокринных дисрапторов на развитие и функционирование органов иммунной системы. История изучения влияния ДДТ на иммунную систему началась в 70-е годы прошлого века. Все исследования были выполнены при воздействии на организм экспериментальных животных высоких, токсичных доз ДДТ. Было обнаружено, что длительное воздействие высоких доз ДДТ приводит к негативным изменениям в тимусе, селезенке и лимфатических узлах у крыс и мышей, снижает выраженность реакций клеточного и гуморального иммунитета. Данных о влиянии низких доз ДДТ и его метаболитов на органы иммунной системы, и в частности, тимус немногочисленны. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что тимус является как самостоятельной эндокринной железой, так и органом иммунной защиты, развитие и функционирование которого зависит как от собственных биологически активных веществ, так и действия различных гормонов. Воздействие низких доз ДДТ происходит повсеместно, вследствие чего оно может быть причиной нарушений функционирования иммунной системы, в первую очередь увеличения числа аллергических и аутоиммунных заболеваний. Эти данные указывают на необходимость изучения морфогенеза органов иммунной защиты при развитии организма в условиях ежедневного потребления эндокринных дисрапторов как в пренатальном, так и постнатальном периодах.

### **Соответствие темы диссертации научной специальности**

Диссертационная работа Цомартовой Элины Сослановны выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и посвящена исследованию морфологических и



цитофизиологических изменений тимуса крыс, подвергавшихся воздействию эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах. Тематика диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности «03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология».

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

Работа, безусловно, обладает научной новизной. Впервые выявлено, что влияние низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза приводит к морфологическим и цитофизиологическим изменениям тимуса крыс. Установлено, что в пренатальном периоде наибольшую чувствительность к дисрапторному действию ДДТ проявляют ретикулоэпителиальный и соединительно-тканый компонент стромы. Показано, что наибольшие изменения постнатального морфогенеза тимуса проявляются в пубертатном периоде. Впервые установлено, что воздействие низких доз ДДТ на развивающийся организм изменяет динамику пролиферативных процессов в паренхиме тимуса и замедляет развитие инволютивных изменений. Обнаружено, что у крыс, подвергавшихся постоянному влиянию низких доз ДДТ, нарушается пролиферативный ответ на Т-клеточный митоген, причиной которого является более высокая митотическая активность и повышенное содержание низкодифференцированных тимоцитов в корковом веществе после достижения половой зрелости.

**Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Материал и методы диссертационной работы адекватны цели и задачам исследования, изложены полно и детально. Элина Сослановна Цомартова продемонстрировала владение классическими и современными методами исследования в области клеточной биологии, цитологии и гистологии -



световой микроскопии, компьютерной морфометрии, иммуногистохимии, культуральными и статистическими методами.

Работа иллюстрирована микрофотографиями высокого качества, информативными таблицами и графиками, количественные данные подвергнуты корректной статистической обработке.

Особенно хочется отметить огромный труд автора, вложенный в реализацию цели и решение задач исследования. Исследование проведено на 8 группах животных, использованы два варианта воздействия ДДТ (в пренатальном и постнатальном периодах), которые оценивали у новорожденных, у 7-дневных, 42-дневных и 70-дневных крыс; морфологические особенности тимуса крыс охарактеризованы по 7 параметрам. Далее автор исследует изменения пролиферативных процессов в паренхиме тимуса крыс: изменения пролиферации *ex tempore* клеток тимуса в различные периоды постнатального онтогенеза и гистотопографические особенности пролиферативных процессов. Заключительным этапом работы стало исследование формирования пролиферативного ответа тимоцитов на панТ-клеточный митоген.

Благодаря вышперечисленному, полученные автором результаты, основанные на большой базе данных и количественном анализе, определили обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При выполнении работы автором проведен глубокий и всесторонний анализ литературы по исследуемой проблеме. Проведено сравнение собственных результатов исследования с данными литературы. Сформулированные автором выводы достоверны и не противоречат полученным результатам.

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

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в том, что доказана способность низких доз ДДТ, предусмотренных максимально



допустимыми уровнями его содержания в пищевых продуктах, нарушать пренатальный и постнатальный морфогенез тимуса. Выявленное нарушение формирования пролиферативного ответа тимоцитов на Т-клеточный митоген у организмов, подвергавшихся пренатальному и постнатальному воздействию ДДТ, показывает вероятный механизм нарушения у них реакций клеточного иммунитета. Полученные данные являются основой для изучения дисморфогенетического действия ДДТ на развивающиеся органы иммунной защиты.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Основные положения диссертационной работы, посвященной изучению постнатального морфогенеза тимуса в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ имеют фундаментальное значение и должны использоваться при обучении студентов биологических и медицинских вузов.

**Личный вклад автора состоит в** планировании и проведении экспериментов. Автор лично проводил световую микроскопию и компьютерную морфометрию гистологических препаратов, иммуногистохимию с количественной оценкой результатов. Участвовал в исследовании пролиферативной активности тимоцитов методом определения пролиферации *ex tempore*. Автор принимал непосредственное участие в статистической обработке данных, написании статей и тезисов, их подготовке к публикации в научных изданиях, участвовал в качестве докладчика на всероссийских и международных конференциях.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационное исследование логично построено, работа написана по традиционному плану. Материалы диссертации изложены на 125 страницах текста и состоят из введения, обзора литературы, описания материалов и



методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 65 рисунками и 2 таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность избранной темы, приводит данные о степени разработанности проблемы, формулирует цели и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту, раскрывает научную новизну и научно-практическую значимость полученных результатов, описывает методологию исследования, сообщает сведения о личном вкладе в работу и публикациях по ее материалам, а также о внедрении результатов исследования.

Обзор литературы включает 183 источника (26 отечественных и 157 зарубежных). Глава представлена пятью разделами: «Пренатальное и постнатальное развитие тимуса», «Воздействие эндокринных дисрапторов на органы иммунной защиты», «Физико-химические свойства ДДТ», «Иммуномодулирующее воздействие ДДТ», «Влияние ДДТ на морфофункциональное состояние тимуса». Обзор информативен, раскрывает современное состояние проблемы и вопросы, остающиеся недостаточно изученными до настоящего времени, в частности малочисленны и фрагментарны данные о способности пренатального воздействия ДДТ изменять программу эмбрионального и постнатального гистогенеза паренхимы и стромы тимуса, в каких периодах тимус наиболее подвержен действию эндокринного дисраптора также не установлено. Заключение разделов обзора логично подводят к цели и задачам работы. В главе «Материалы и методы» приведены сведения о количестве и источнике экспериментальных животных, даны все необходимые ссылки на нормы и правила обращения с ними, изложена общая схема эксперимента и описаны использованные в работе методические подходы. Глава «Результаты собственных исследований» детально структурирована и снабжена большим количеством иллюстративного материала. В главе «Обсуждение» и в общем заключении к диссертации Э.С. Цомартова обобщает полученные экспериментальные данные, анализирует их, опираясь на имеющиеся в литературе сведения, и выдвигает гипотезы о



причинах обнаруженных изменений и возможных последствиях дисрапторного действия ДДТ для иммунной системы организма. Работа содержит четыре вывода, которые закономерно вытекают из поставленных задач и в полной мере обоснованы результатами экспериментов. Цель, задачи, выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко и грамотно, в изложении результатов хорошо прослеживается логика перехода от одной задачи к другой.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует основным данным, представленным в диссертации, отражает ее наиболее существенные положения и выводы.

### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, включая 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (3 в библиографической базе Scopus, 2 – Web of Science), из которых 2 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Заключение**

Диссертация Цомартовой Элины Сослановны «Морфологические и цитофизиологические изменения тимуса крыс, подвергавшихся воздействию эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана в пренатальном и постнатальном периодах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной



