

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, Трахтмана Павла Евгеньевича, на диссертационную работу Ломановской Татьяны Александровны на тему «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертация Т.А. Ломановской посвящена исследованию изменений морфоденситометрических характеристик эритроцитов в ответ на введение в организм ретинола. Как известно, эритроциты, обладая пластичностью плазматической мембраны, способны претерпевать морфологические изменения при появлении в крови различных цитотоксических факторов, что позволяет использовать их в качестве индикаторов патологических состояний организма, в том числе на доклинической стадии, а также в качестве тест-систем при разработке лекарственных средств. Современные методы компьютерного морфометрического анализа делают возможным одновременное измерение множества параметров размера, формы и оптической плотности эритроцитов, однако при этом встает вопрос, какие из них наиболее информативны с точки зрения диагностической и прогностической значимости. Очевидно, набор параметров, которые имеет смысл измерять с целью оценки повреждающего воздействия тех или иных факторов, неодинаков для разных патологий и, следовательно, в каждом случае должен индивидуально подбираться в экспериментальных исследованиях. В диссертационной работе Т.А. Ломановской это было сделано для гипервитаминоза А, являющегося серьезной медицинской проблемой ввиду токсичности высоких доз ретинола и его аналогов и достаточно широкого применения этих препаратов в клинической практике, прежде всего для лечения заболеваний кожи, а также некоторых видов

онкологических заболеваний. С учетом всего вышесказанного избранная диссертантом тема исследования весьма актуальна для медицинской науки и практики.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа Т.А. Ломановской представляет собой комплексное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и методическом уровне. Для обоснования цели и методологии исследования и интерпретации полученных результатов использован большой объем литературных данных, подвергнутых глубокому критическому анализу. Сформулированные автором выводы и положения, выносимые на защиту, согласуются с заявленной целью исследования, соответствуют поставленным задачам и в полной мере обоснованы результатами проведенных экспериментов.

### **Научная новизна и достоверность результатов**

Автором диссертационной работы проведен компьютерный анализ широкого спектра морфоденситометрических параметров эритроцитов крысы в условиях передозировки ретинола пальмитата. В целях оценки влияния ретиноидов на морфологическую и функциональную сохранность эритроцитов подобная методика исследования была использована впервые. Показано, что оценка морфологических изменений эритроцитов может служить эффективным методом прогнозирования развития гипервитаминоза А и оценки степени его тяжести. Дана сравнительная оценка информативности изменений морфоденситометрических параметров эритроцитов, на основании которой из них отобраны наиболее пригодные для использования в качестве прогностических критериев гипервитаминоза А в подобных экспериментальных исследованиях. Кроме того, в ходе анализа морфоденситометрических параметров эритроцитов у интактных крыс получены новые данные о различиях между двумя субпопуляциями дискоцитов, а именно истинными дискоцитами и дискосфероцитами.

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений. Она определяется большим объемом проанализированного материала, наличием всех необходимых контролей, использованием современных методов анализа, проведением статистической обработки данных и подтверждается публикацией результатов работы в рецензируемых научных изданиях, а также апробацией на конференциях различного уровня.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования Т.А. Ломановской, могут использоваться для разработки методов диагностики гипервитаминоза А и прогнозирования его развития у пациентов, получающих лечение ретинолом или его аналогами. Они также могут найти применение при разработке тест-систем для оценки токсичности новых лекарственных средств, создаваемых на основе ретиноидов. Разработанный автором диссертации протокол индукции гипервитаминоза А у лабораторных крыс путем передозировки ретинола пальмитата может служить основой для дальнейших экспериментальных исследований в этой области. Кроме того, результаты диссертационной работы открывают перспективу для углубленного исследования эффектов, оказываемых витамином А на морфофункциональные характеристики эритроцитов и, таким образом, представляют интерес с точки зрения не только практической медицины, но и фундаментальной биомедицинской науки.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Основные научные положения диссертации в полной мере соответствуют пунктам 5 (исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов) и 7 (разработка экспериментальных моделей, методов цитологической диагностики, морфометрии, маркерной гисто- и цитохимии и др.) паспорта специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология.

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Материалы диссертационного исследования с отражены в печатных работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, альманахах и сборниках материалов конференций. Всего по теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 3 из которых представляют собой статьи в журналах из Перечня ВАК РФ (в их числе одна статья в журнале, индексируемом в международной базе Scopus). Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, были доложены на 8 российских и международных научных конференциях, что нашло отражение в опубликованных материалах докладов соответствующих мероприятий.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертация написана по традиционной схеме, содержит 132 страницы, проиллюстрирована 41 рисунком и 24 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения и выводов. Библиографический список включает 317 источников (49 из них отечественные, 268 иностранные).

Введение содержит все необходимые пункты, в которых раскрыты актуальность и степень разработанности темы исследования, обозначены его цель и задачи, сформулированы положения, выносимые на защиту, даны сведения о методологии исследования, новизне, значимости и достоверности результатов, личном вкладе автора в выполнение работы, а также об апробации результатов диссертации, их внедрении в учебный процесс и научно-практическую работу и опубликованных на их основе печатных работах.

Обзор литературы посвящен рассмотрению, с одной стороны, свойств плазмолеммы эритроцитов и факторов, влияющих на их способность изменять форму, а с другой – биологическим эффектам ретиноидов и, в частности, влиянию их передозировки на состояние системы крови. Содержание обзора тесно связано с темой собственного исследования и свидетельствует об ориентации автора в изучаемой проблеме.

Глава «Материалы и методы» содержит описание использованных автором методических подходов к решению поставленных задач, таких как моделирование гипервитаминоза А путем ежедневного введения подопытным животным ретинола пальмитата, морфологическое исследование крови и печени, автоматизированный морфоденситометрический анализ параметров эритроцитов, статистическая обработка данных. Использованный методический арсенал соответствует поставленным задачам и достаточен для их выполнения.

В главе «Результаты собственных исследований» автор приводит данные о морфологических характеристиках дискоцитов у интактных крыс и у животных, получавших масляную основу раствора ретинола пальмитата, после чего, подобрав оптимальную с точки зрения выраженности симптомов гипервитаминоза и выживаемости животных дозу ретинола пальмитата, переходит к сравнению морфоденситометрических параметров дискоцитов крыс, получавших ретинол, и контрольной группы, получавшей только масляную основу. Сопоставив динамику изменений эритроцитов при введении препарата с хронологией развития симптомов гипервитаминоза А, автор отбирает из всех проанализированных параметров несколько наиболее диагностически значимых, которые целесообразно использовать для прогноза возникновения гипервитаминоза А в эксперименте и, возможно, при приеме препаратов ретинола пациентами.

В «Обсуждении полученных результатов» автор, опираясь на данные собственных исследований и сопоставляя их со сведениями из литературных источников, оценивает адекватность разработанной модели гипервитаминоза А, обсуждает результаты субпопуляционного анализа дискоцитов у интактных крыс, влияние масляной основы на эритроциты и динамику изменений их морфоденситометрических параметров при передозировке ретинола, выдвигает предположения о причинах этих изменений.

Диссертация завершается общим заключением, в котором обобщены и прокомментированы ее основные положения, и семью выводами, раскрывающими всю полноту проведенных исследований.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат включает в себя все необходимые разделы, соответствует содержанию диссертации, адекватно отражает логику проведенного исследования и дает достаточно полное представление о выполненной работе, полученных результатах и сделанных выводах.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Т.А. Ломановской носит характер законченного научного труда, отличается внутренней цельностью и логичностью изложения материала, четкостью и ясностью формулировок цели, задач и положений, выносимых на защиту. Выводы, сформулированные по итогам представленной работы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Работа хорошо оформлена и содержит большое количество иллюстративного материала. Принципиальные замечания, которые могли бы повлиять на положительную оценку, отсутствуют.

### **Заключение**

Диссертационная работа Ломановской Татьяны Александровны на тему: «Компьютерный морфоденситометрический анализ эритроцитов при гипервитаминозе А» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – оценка значимости морфофункциональных характеристик эритроцитов для прогноза возникновения гипервитаминоза А, имеющей существенное значение для медицинской науки в области клеточной биологии, цитологии и гистологии. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, степени достоверности полученных результатов работа 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Ломановская Татьяна Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 03.03.04 - Клеточная биология, цитология, гистология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (3.1.28 – Гематология и переливание крови; 3.1.22 – Педиатрия), заведующий кафедрой трансфузиологии и клинической лабораторной диагностики Высшей школы медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; зав. отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России



Павел Евгеньевич Трахтман

Подпись Трахтмана П.Е. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им Д. Рогачева» Минздрава России

Д.м.н., профессор



Е.А. Спиридонова  
31.05.2022г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997 г. Москва, ФСЦ-7 ул. Саморы Машела д. 1; +7 495 287 65 70; info@fnkc.ru

