

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мороза Геннадия Александровича на диссертационную работу Цомартовой Элины Сослановны на тему «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 исследования

Актуальность темы диссертации Цомартовой Элины Сослановны «Морфологические и цитофизиологические изменения тимуса крыс, подвергавшихся воздействию эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана в пренатальном и постнатальном периодах» очевидна и не вызывает сомнений. Увеличение в последние десятилетия числа аллергических и аутоиммунных заболеваний среди взрослого населения и особенно детей диктует необходимость более детального изучения морфологии и функционирования центральных и периферических органов иммунной защиты, а также особенностей их пренатального и постнатального развития. Во многих случаях этиология и патогенез диагностируемых заболеваний остаются не выясненными. Современные исследования показывают, что нарушения иммунного статуса организма в ряде случаев могут быть обусловлены воздействием различных эндокринных дисрапторов, биологически активных веществ, способных в низких дозах модулировать как продукцию гормонов, так и их взаимодействие с клетками-мишенями. Зависимость морфогенеза и гистофизиологии органов иммунной системы от целого ряда гормонов (стероидных, тиреоидных), делают их уязвимыми для действия эндокринных дисрапторов, классическим представителем которых относится и использованное в представленной

работе вещество дихлордифенилтрихлорэтан – ДДТ. Этот хлорорганический инсектицид на протяжении многих лет широко использовался в сельском хозяйстве и для борьбы с переносчиками возбудителей трансмиссивных заболеваний (малярия, сыпной тиф и др.). В нашей стране в 70-х годах прошлого века применение этого препарата было запрещено, однако в 21 веке вновь возобновилось. ДДТ попадает в организм человека с водой и пищевыми продуктами, которые даже в годы запрета применения ДДТ содержали низкие дозы этого препарата. Особая опасность этого вещества обусловлена длительностью его воздействия после попадания в организм, так как полупериод жизни ДДТ в плазме крови составляет 8 лет. Известно, что ДДТ может проходить плацентарный барьер, а также выделяться с молоком матери, попадая таким образом в организм плода и грудного ребенка, вмешиваясь в морфогенетические процессы, протекающие в эмбриональном и постнатальном периодах онтогенеза. Все вышеизложенное делает тему рецензируемого исследования актуальной для теоретической и практической медицины.

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

В работе получен целый ряд новых данных:

- впервые выявлено, что воздействие низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах вызывает морфологические и цитофизиологические изменения тимуса крыс;
- установлено, что в пренатальном периоде наибольшую чувствительность к дисрапторному действию ДДТ проявляют ретикулоэпителиальный и соединительнотканый компонент стромы;
- показано, что наибольшие изменения постнатального морфогенеза тимуса проявляются в пубертатном периоде;

– впервые доказано, что воздействие низких доз ДДТ на развивающийся организм изменяет динамику пролиферативных процессов в паренхиме тимуса и замедляет развитие инволютивных изменений;

– впервые определено, что у крыс, развивающихся в условиях постоянного низкодозового воздействия ДДТ, нарушено формирование пролиферативного ответа 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 и выводов, сформулированных в диссертации

Несомненный успех работы обеспечили адекватность экспериментальной модели, достаточный объем проанализированного фактического материала, а также высокий уровень методического обеспечения, в котором сочетались методы гистологического, иммуногистохимического, радиоизотопного и морфометрического исследований. Приведенные в работе количественные показатели корректно обработаны методами вариационной статистики, что гарантирует высокую информативность и достоверность результатов. Все вышеперечисленное делает степень обоснованности научных положений и выводов диссертационного исследования Цомартовой Элины Сослановны достаточно высокой.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в том, что впервые доказана способность низких доз ДДТ, предусмотренных максимально допустимыми уровнями его содержания в продуктах питания, нарушать пренатальный и постнатальный морфогенез тимуса.

Выявленное нарушение формирования пролиферативного ответа тимоцитов на Т-клеточный митоген у организмов, подвергавшихся

пренатальному и постнатальному воздействию низких доз ДДТ, показывает вероятный механизм нарушения у них реакций клеточного иммунитета.

Полученные данные являются основой для изучения дисморфогенетического действия эндокринных дисрапторов в целом и ДДТ в частности на развивающиеся органы иммунной защиты.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные положения диссертационной работы, посвященной изучению морфологических и цитофизиологических изменений тимуса крыс в условиях воздействия дихлордифенилтрихлорэтана в пренатальном и постнатальном периодах, имеют фундаментальное значение и могут быть использованы как основа для дальнейшего изучения влияния эндокринных дисрапторов на морфогенез органов иммунной системы, а также включены в образовательный процесс и научно-исследовательскую работу биологических и медицинских вузов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация общим объемом 125 страниц компьютерного текста написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 65 рисунками, включающими графики и светооптические микрофотографии, и 2 таблицами. Список литературы включает 183 источника, из которых 26 отечественных и 157 иностранных.

В разделе «Введение» автор обосновал актуальность проблемы, определил цель и задачи исследования, убедительно показал научную новизну и практическую значимость работы, сформулировал выносимые на защиту положения.

В главе «Обзор литературы», на основании анализа литературных источников, даётся представление о современных взглядах на процесс развития тимуса в эмбриональный и постнатальный периоды, на клеточные

источники происхождения лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток, ретикуло-эпителиоцитов и соединительнотканых элементов тимуса. Рассматриваются механизмы миграции предшественников тимоцитов и клеток нервного гребня; участие в них транскрипционных факторов, сигнальных молекул, хемокинов. Приводятся данные о возможности дифференцировки в тимусе В лимфоцитов, NK клеток и дендритных клеток. Достаточное внимание уделено развитию ретикуло-эпителиальных клеток, их разновидностям, участию в образовании тимических телец, а также стадиям формирования тимических телец и их возможным функциям. Представляет интерес информация о так называемых безэпителиальных пространствах. Описываются процессы возрастной инволюции тимуса и участие в ней гормонов, таких как глюкокортикоиды, мужские и женские половые стероиды. Вторая часть обзора посвящена влиянию эндокринных дисрапторов на органы иммунной защиты, физико-химическим свойствам ДДТ, его иммуномодулирующему действию и влиянию на морфофункциональное состояние тимуса. Заключение, сделанное в конце главы, обосновывает выбор цели проводимого исследования.

Раздел «Материалы и методы» написан подробно и убедительно. В нем дается описание эксперимента, при проведении которого раствор ДДТ потребляли беременные самки крыс, а затем их потомство в период вскармливания и самостоятельно. Объем собственного материала достаточен: 116 крыс мужского пола, из которых 64 особи составляли экспериментальную группу и 52 – контрольную. Исследовались органы животных новорожденного, подсосного, пубертатного и постпубертатного периодов.

Гистологические препараты тимуса подвергались компьютерной морфометрии, при которой исследовалось 8 параметров. Для изучения пролиферативных процессов в органе использовали иммуногистохимическую реакцию с поликлональными антителами к белку Ki 67. В полученных препаратах измеряли ширину субкапсулярного слоя, долю Ki 67+ клеток в

корковом и мозговом веществе. Достоинством работы является сочетание гистологических и радиоизотопных методов исследования: изучение пролиферации в культуре тимоцитов, и аналогичное исследование с добавлением Конканавалина А. Все полученные данные корректно обработаны методами статистики.

В главе «Результаты собственных исследований» представлены результаты морфометрического исследования гистологических препаратов тимуса у животных экспериментальной и контрольной групп, исследование пролиферативной активности радиоизотопным и гистохимическим методами, а также анализ пролиферативного ответа на Конканавалин А. Изложение материала четко структурировано, а именно, сначала излагаются данные, полученные для каждой возрастной группы, а затем рассматривается динамика изученных параметров. После каждого раздела имеется заключение, суммирующее результаты, что удобно для чтения и понимания текста. Глава иллюстрирована микрофотографиями отличного качества и графиками.

Глава «Обсуждение собственных результатов» свидетельствует о научной зрелости автора, хорошем знании предмета, об умении анализировать и обобщать наиболее важные итоги исследования с учетом данных литературы. Финальное «Заключение» проиллюстрировано схемой, суммирующей полученные данные о морфофункциональных изменениях тимуса при развитии организма в условиях пренатального и постнатального воздействия низких доз эндокринного дисраптора ДДТ.

Выводы четко аргументированы, полностью основаны на анализе полученных результатов исследования и отражают решения поставленных цели и задач.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями ВАК.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных 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.

Материалы диссертации апробированы на достаточном количестве престижных научных форумах различного уровня.

Замечания к содержанию и оформлению диссертации

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

В тексте диссертации встречаются повторения, а также немногочисленные орфографические и стилистические ошибки. В целом, указанные недостатки легко устранимы и не снижают научной ценности представленной работы.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на два следующих вопроса:

1. При гистологическом исследовании отмечали ли Вы увеличение количества дистрофически измененных клеток? Если да, то это касалось в большей степени, каких клеток: лимфоцитарного ряда или ретикулоэпителиального компонента?

2. Выявленные изменения динамики пролиферативных процессов в паренхиме тимуса, являются следствием непосредственно дисрапторного действия ДДТ на орган, или же – это результат опосредованного влияния на тимус снижения продукции кортикостерона вследствие, как ранее доказано, повреждающего действия дихлордифенилтрихлорэтана на структуру и функцию эндокриноцитов пучковой зоны коры надпочечников?

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 научной задачи – изучение постнатального морфогенеза тимуса при развитии организма в условиях воздействия неблагоприятных экоантропогенных факторов.

По своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует 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), утвержденным приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент: заведующий кафедрой лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский

федеральный университет имени В.И. Вернадского», доктор медицинских наук (по специальности 14.03.01 – Анатомия человека), профессор

18 февраля 2021 г.

Г.А. Мороз

295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского». Тел.: +7(3652) 60-84-98, E-mail: cf_university@mail.ru.

Подпись профессора Мороза Г.А. заверяю:

Проректор по научной деятельности

«19» 02 2021 г.



А.В. Кубышкин