

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Следневой Юлии Петровны «Возрастные изменения гистофизиологии щитовидной железы самцов и самок крыс при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертации Следневой Ю. П. очевидна и не вызывает сомнений. Эндокринологи свидетельствуют о неуклонном росте больных с патологией щитовидной железы среди взрослого населения и детей. Во многих случаях этиология и патогенез диагностируемых заболеваний остаются не выясненными. Современные исследования показывают, что нарушения тиреоидного статуса организма могут быть обусловлены воздействием различных эндокринных дисрапторов, к которым относится и использованное в 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). Основными источниками попадания ДДТ в организм человека являются вода и продукты питания. Несмотря на запрет применения этого препарата в нашей стране в 70-х годах прошлого века, низкие дозы ДДТ все еще определяются в пищевых продуктах. Известно, что ДДТ может выделяться с молоком матери, попадая таким образом в организм ребенка и вмешиваясь в различные морфогенетические процессы. Особая опасность этого вещества обусловлена длительностью его воздействия на организм, так как полупериод жизни ДДТ в плазме крови составляет 8 лет. Воздействуя на щитовидную железу, этот дисраптор изменяет, чаще снижает, продукцию Т3 и Т4, кроме того, имея сходное строение с тиреоидными гормонами, связывается с их рецепторами, модулируя механизм их действия.

Все вышеизложенное определило тему настоящей диссертации, а именно, исследование морфофункционального состояния щитовидной желе-

зы крыс, получавших ДДТ с первого дня жизни. Известно, что тиреоидная патология чаще диагностируется у женщин, что предполагает существование гендорных различий в реакциях щитовидной железы на повреждающие воздействия. В этой связи, в работе проводилось сравнительное исследование желез самцов и самок, а также животных пубертатного и активного репродуктивного периодов, времени, когда половые гормоны активно встраиваются в эндокринный статус организма.

Научная новизна полученных результатов

Автором получен целый ряд новых научных фактов. Впервые показано, что воздействие низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с первых дней жизни вызывает у животных пубертатного и зрелого возрастов нарушения морфо-функционального статуса щитовидной железы, приводящие к ее гипофункции. Впервые показано, что снижение продукции тиреоидных гормонов обусловлено ингибированием протеолиза тироглобулина, вызванное нарушением транспорта через апикальную мембрану и уменьшением количества лизосом. Существенный вклад в развитие гипотиреоза вносит снижение синтеза натрий-йодного симпортера, обеспечивающего поступление йодидов в тироциты. Падение уровня тиреоидных гормонов приводит к реактивному повышению образования ТТГ и рецепторов к нему, которые в свою очередь стимулируют синтетическую активность клеток, в том числе синтез тиреопероксидазы.

Впервые показано, что реакция щитовидной железы на воздействие низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с первых дней жизни имеет отличия у животных пубертатной и постпубертатной возрастных групп. У крыс репродуктивного периода регистрируются более выраженные нарушения в организации йода, связанные с подавлением активности как натрий-йодного симпортера, так и тиреопероксидазы. Повышенный уровень ТТГ вызывает в паренхиме щитовидной железы развитие компенсаторных реакций в виде усиления синтетической активности клеток. Однако невозможность увеличения йодирования синтезируемого тироглобулина приводит к срыву компен-

саторных реакций и массивной гибели фолликулярных клеток, что приводит к снижению не только Т4, но и трийодтиронина, и еще большему росту ТТГ. Установлено, что в данном эксперименте повышения уровней ТТГ и его рецепторов не способны вызвать в щитовидной железе развитие типовых приспособительных реакций направленных на восстановление эутиреоза, таких как стимуляция фолликулогенеза.

Впервые показано, что реакция щитовидной железы на воздействие низких доз эндокринного дисраптора ДДТ с первых дней жизни имеет половые отличия. У самок пубертатного возраста снижение продукции натрий-йодного симпортера регистрируется в центральных зонах долей, а не в периферических, как у самцов. У самок в большей степени ингибирована синтетическая активность тироцитов, что обуславливает отсутствие реактивного повышения экспрессии тиреопероксидазы. В результате снижается секреция не только тироксина, но трийодтиронина, что приводит к большему, по сравнению с самцами, росту уровня ТТГ. У самок репродуктивного возраста, также как у самцов происходит значительное усиление функциональной активности тироцитов, приводящие к их массовой гибели. Подавление продукции натрий-йодного симпортера более выражено, но обнаруживается усиление экспрессии тиреопероксидазы в периферических зонах долей, что позволяет нормализовать секреции тироксина, но не трийодтиронина. Повышение уровня ТТГ сопровождается усилением продукции его рецепторов, тогда как у самцов уровень рецепторов снижается.

Научно-практическое значение полученных результатов

Результаты данного диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для медицины, прежде всего эндокринологии, потому, что расширяют наши представления об этиологических факторах гипотиреоза, свидетельствуя, что одним из них, наряду с недостатком йода и аутоиммунными процессами, является воздействие на развивающийся организм низких доз ДДТ. Патологам, анализирующим биопсии щитовидной железы, необходимо учитывать, что гибель больших участков паренхимы,

обусловленная гиперфункцией тироцитов, без лейкоцитарной инфильтрации является патоморфологическим признаком действия ДДТ. В работе убедительно показано, что нормативы содержания ДДТ в продуктах питания являются небезопасными для развивающегося организма, что может служить основой для рекомендаций по изменению существующих стандартов. Полученные в диссертации данные имеют большое теоретическое значение, поскольку могут быть использованы при проведении научно-исследовательских работ по изучению действия эндокринных дисрапторов, а также в преподавании курсов гистологии, эмбриологии, нормальной и патологической анатомии, эндокринологии. Результаты диссертационной работы уже внедрены в учебный процесс на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Степень обоснованности положений и выводов

Несомненный успех работы обеспечили адекватность экспериментальной модели, достаточный объем проанализированного фактического материала, а также высокий уровень методического обеспечения, в котором методы гистологического, электронно-микроскопического, иммуногистохимического, морфометрического анализов успешно сочетались с биохимическими исследованиями. Приведенные в работе количественные показатели корректно обработаны методами вариационной статистики, что гарантирует высокую информативность результатов. Все вышеперечисленное делает степень обоснованности научных положений и выводов диссертационного исследования Следневой Ю.П. достаточно высокой. Не вызывает сомнений **личное участие** Следневой Юлии Петровны в проведении экспериментов, обработке материала и написании текста диссертации.

Структура диссертации

Диссертация общим объемом 217 страниц компьютерного текста написана по традиционной схеме и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, изложения собственных результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и списка литературы, включающего

144 источника, из которых 30 отечественных и 113 иностранных. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 110 рисунками, включающими графики, свето-оптические и электронные микрофотографии.

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» проведен анализ литературных источников, что даёт представление о современных взглядах на процесс развития щитовидной железы в пренатальный и постнатальный периоды, на становление регуляции морфогенетических и секреторных процессов в щитовидной железе гипоталамо-гипофизарным комплексом. Рассматриваются детали секреторного цикла фолликулярных тироцитов. Описываются половые различия в строении и функционировании щитовидной железы в постнатальный период. Приводятся данные о природе и механизмах действия ДДТ как эндокринного дисраптора. Анализируются имеющиеся в литературе сведения о морфофункциональных изменениях в щитовидной железе при воздействии ДДТ. Заключение, сделанное в конце главы, обосновывает выбор цели проводимого исследования.

Раздел «Материалы и методы» написан подробно и убедительно. В нем отражен достаточный объем собственного материала (64 крысы, из которых 32 самца и 32 самки), дается описание проведенных экспериментов, обоснование использования различных методических приемов (гистологического, морфометрического, иммуногистохимического, электронномикроскопического, статистического). Безусловным украшением работы является сочетание морфологических и биохимических методов исследования.

В главе «Результаты собственных исследований» проанализировано морфофункциональное состояние щитовидной железы у крыс (самцов и самок) двух возрастных групп. Описываются данные морфометрии, электронной микроскопии, иммуногистохимии (экспрессии НИС и ТПО), которые до-

полняются результатами биохимических исследований более чем по 10 параметрам.

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. Украшают обсуждение и облегчают понимание текста цветные схемы, иллюстрирующие возрастные и половые особенности реакции щитовидной железы на введение эндокринного дисраптора ДДТ.

Выводы отражают поставленные в работе задачи и вытекают из результатов исследования. Необходимо отметить достаточно широкую апробацию результатов диссертации, опубликованных в 10 печатных работах, из которых 6 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет.

Заключение

Диссертация Следневой Юлии Петровны на тему: «Возрастные изменения гистофизиологии щитовидной железы самцов и самок крыс при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной лично автором, в которой содержится решение актуальной научной задачи - изучение возрастных изменений гистофизиологии тироцитов самцов и самок крыс при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ. Тема исследования, поставленные в нем цель и задачи актуальны, методики современны, полученные результаты достоверны и базируются на большом фактическом материале. Работа имеет большое значение для фундаментальной и клинической медицины.

Диссертация Следневой Ю. П. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Ми-

нобнауки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями от 21 апреля 2016г. №335), , а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология (медицинские науки).

Профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук

03.03.04 – клеточная биология,
цитология, гистология

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

тел. 8(495)609-14-00 E-mail: tvbor51@mail.ru

Боронихина Т. В.



08.09.2017