

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шарафутдиновой Л.А. «Морфофункциональные изменения нервной, иммунной и репродуктивной систем при воздействии наноразмерного диоксида титана в форме рутила (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

### *Актуальность.*

Диссертационное исследование Шарафутдиновой Люции Ахтямовны посвящено исследованию морфологических характеристик различных клеток органов иммунной защиты и системы крови, печени, структур головного мозга и репродуктивной системы крысы после введения НЧ  $TiO_2$ . Проблема токсических поражений органов и тканей человека остается одной из самых актуальных и недостаточно изученных в медицине и биологии. Эта актуальность обусловлена, с одной стороны, повсеместно ухудшающейся экологической обстановкой, а с другой – широким применением в разных сферах деятельности человека различных искусственно созданных материалов и веществ, обладающих негативным воздействием на окружающую среду. Особую важность этой проблеме придает еще и тот факт, что в практической деятельности клиницисты сталкиваются с последствиями контактов человека с ксенобиотиками, и, к сожалению, результаты медицинской помощи таким пациентам чаще всего малоэффективны, что связано, в первую очередь, с отсутствием достаточных сведений о процессах, протекающих в организме под воздействием этих загрязняющих веществ. Поскольку спектр потенциально токсичных химических веществ, используемых человеком в повседневной жизни, постоянно растет, существует острая необходимость в исследовании их негативного эффекта на различные органы и ткани человека

### *Научная новизна работы.*

В представленном диссертационном исследовании Л.А. Шарафутдиновой впервые охарактеризованы морфофункциональные изменения органов лимфоидной, нервной и репродуктивной систем при воздействии нанодисперсного  $TiO_2$  рутильной модификации. Проведенное исследование позволило установить, что при пероральном введении НЧ  $TiO_2$  в концентрации, эквивалентной среднесуточной дозе потребления человеком, в тимусе, в белой пульпе селезенки наблюдается опустошение коркового вещества, снижение пролиферативной активности клеток в сочетании с увеличением числа гибнущих клеток по механизму апоптоза. В лимфатических узлах выявлены гиперплазия В- и Т-зон, макрофагальная реакция в синусах. В печени на фоне дистрофических изменений и повышения активности индикаторных ферментов увеличивалось количество  $CD68^+$  макрофагов, пролиферативная активность гепатоцитов. В работе с использованием метода атомно-силовой микроскопии показано, что инкубация нейтрофилов с НЧ  $TiO_2$  вызывает изменения механических свойств поверхности нейтрофилов, что косвенно свидетельствует об уменьшении скорости их миграции, задержке и агрегации в микроциркуляторном русле. При интраназальном введении НЧ  $TiO_2$  были выявлены дегенеративные изменения нейронов, активация астроцитов и процессов ангиогенеза. Обнаружены существенные изменения биоэлектрической активности нейронов префронтальной области коры головного мозга крыс, а также повышение тревожности и уровня ориентировочно-исследовательской активности животных. Также показано, что на фоне перорального введения НЧ  $TiO_2$  в сперматогенном эпителии определяются дистрофические изменения:



уменьшение его толщины, дезорганизация слоев, появление клеток с признаками дегенерации, снижение пролиферативной активности, сокращение числа c-kit<sup>+</sup> стволовых клеток, что в совокупности свидетельствует о нарушении процессов сперматогенеза.

Интересными представляются результаты изучения эмбриотоксического влияния НЧ TiO<sub>2</sub> при пероральном введении самкам крыс в течение всего периода беременности. Так показано, что эндогенное поступление НЧ TiO<sub>2</sub> в организм самок крыс во время беременности является существенным фактором риска и приводит к повышению уровня эмбриональной смертности, нарушению как антенатального, так и раннего постнатального развития потомства.

В работе использован широкий спектр методов исследования. Применение традиционных гистологических, морфометрических, электронномикроскопических сочетается с такими методами как атомно-силовая микроскопия, иммуногистохимия, электроэнцефалография. Результаты клинично-лабораторных исследований позволили более детально обосновать эффекты системного токсического действия НЧ TiO<sub>2</sub> при их поступлении в организм пероральным и ингаляционным/интраназальным путем. Адекватно подобранные статистические методы подтверждают достоверность полученных результатов. Выводы диссертации основаны на большом фактическом материале, четко сформулированы, конкретны и в полном объеме отражают полученные автором результаты.

В целом, работа производит благоприятное впечатление актуальностью поставленной проблемы, обоснованием и подбором экспериментальных моделей, набором методов исследования, тщательной обработкой полученных данных. Полученные Л.А. Шарафутдиновой данные расширяют представления о морфофункциональных изменениях в ключевых, в том числе и регуляторных системах при длительном воздействии низких доз НЧ TiO<sub>2</sub>, которые демонстрируют, что даже максимальные допустимые уровни его содержания в продуктах питания, косметических средствах не всегда являются безопасными для человека, особенно учитывая их способность аккумулироваться в организме.

Автореферат хорошо иллюстрирован и оформлен. Основные результаты изложены в 40 работах, из них 14 - в журналах, включенных ВАК России в перечень изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Принципиальных замечаний по представленному автореферату нет.

Диссертационное исследование Шарафутдиновой Люции Ахтямовны на тему: «Морфофункциональные изменения нервной, иммунной и репродуктивной систем при воздействии наноразмерного диоксида титана в форме рутила (экспериментальное исследование)», представленное на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология является законченным оригинальным исследованием, обладает научной новизной и большой практической значимостью для решения народнохозяйственно значимой задачи комплексной оценки влияния диоксида титана в нанодисперсной форме на морфофункциональное состояние интегрирующих систем организма – иммунной, нервной и репродуктивной.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Шарафутдиновой Люции Ахтямовны полностью соответствует паспорту специальности «Клеточная биология, цитология, гистология», требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а диссертант - Шарафутдинова

Люция Ахтямовна достойна присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук.

Заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Д.м.н. по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, профессор, отличник здравоохранения, заслуженный врач РФ.

Степанова  
Ирина Петровна

*Ирина*  
*30.10.2020*

Адрес: 214019, город Смоленск, ул. Крупской, д. 28  
Телефон: (4812) 310724  
e-mail:stepanova100@yandex.ru

Подлинность подписи подтверждаю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
"СГМУ» Министерства здравоохранения РФ

*В. Петров*  
Петров Владимир Семеевич

