

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Стручко Глеба Юрьевича на диссертационную работу Цомартовой Дибакан Асланбековны «Постнатальный морфогенез и секреторная деятельность надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Актуальность темы выполненной работы.

Хорошо известно, что эндокринные дисрапторы - экзогенные вещества антропогенного происхождения, которые, попадая в организм, связываются с рецепторами гормонов и оказывают гормоноподобные эффекты. Результат действия дисрапторов - нарушение секреции собственных гормонов, которое приводит к метаболическим сдвигам, изменению репродуктивной функции, адаптивных реакций организма и т.д.

Дисрапторы находятся в почве, воздухе, продуктах (особенно молочных), косметических средствах, промышленных изделиях. Кроме того, источником дисрапторов (бисфенола А, пестициды) являются различные консерванты и водопроводная вода.

Эффект эндокринного дисраптора во многом зависит от специфического состояния гормонального рецептора и сигнальных путей каждой клетки. Вещества соединяются внутри организма с гормональными рецепторами, нарушая процесс секреции гормонов эндокринных желез. Эндокринные дисрапторы блокируют сигналы организма незаметно для человека, но рано или поздно последствия пагубного влияния выливаются в серьезные заболевания, такие как сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, бесплодие, расстройства нервной и иммунной систем. Кроме того, химические вещества оказывают сильное влияние на развитие плода еще в утробе матери.

Несмотря на значительное количество работ, направленных на исследование механизмов действия эндокринных дисрапторов на организм, множество вопросов остается нерешенными, что требует дальнейшего научного поиска. В частности, до сих пор недостаточно исследовано влияние пестицидов на морфофункциональное состояние надпочечников как взрослого, так и развивающегося организма, что делает данную работу оригинальной, весьма актуальной и необходимой как для фундаментальной, так и для клинической медицины.

Учитывая выше сказанное, диссертация Цомартовой Дибакан Асланбековны «Постнатальный морфогенез и секреторная деятельность надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ (экспериментальное исследование)» является своевременной, затрагивает актуальную проблему действия низких доз дисрапторов на эндокринную систему и организм в целом, теоретически и практически значимой.

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

Диссертантом впервые установлены основные закономерности постнатального морфогенеза надпочечников и особенности развития и функционирования всех зон коркового и хромаффинных клеток мозгового вещества при воздействии низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза, а также роль Wnt/ β -катенин-сигналинга в развитии зон надпочечника при переходе от пубертатного периода к половой зрелости.

Автором впервые выявлена закономерность, заключающаяся в способности хромаффинных клеток надпочечников крыс экспрессировать транскрипционный фактор PRH/Hhex в различные периоды постнатального развития, и показана связь между снижением пролиферативной активности хромаффинных клеток и активацией экспрессии в них PRH/Hhex в постнатальном периоде онтогенеза.

Диссертантом впервые показано дисрегуляторное действие ДДТ на контроль транскрипционным фактором PRH/Hhex пролиферативных процессов во всех зонах коркового вещества надпочечников и разобщающее действие ДДТ на кооперацию в экспрессии PRH/Hhex и активации канонического Wnt-сигналинга в хромаффинных клетках, являющееся одной из причин нарушения развития мозгового вещества надпочечников.

Впервые продемонстрирована способность низких доз ДДТ одновременно нарушать секрецию минералокортикоидов, глюкокортикоидов и половых стероидов в периоде полового созревания при пренатальном и постнатальном воздействии дисраптора.

Автором установлено, что независимо от типа секреции эндокриноцитов надпочечников и вида продуцируемых ими гормонов наиболее чувствительными к дисрапторному действию ДДТ органеллами являются митохондрии.

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

Обоснованность полученных результатов следует из высокого методического уровня проведенных экспериментов, достаточно большого массива экспериментальных данных, грамотной статистической обработки. В работе использованы разнообразные методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Научные положения, выводы и заключения, полученные в диссертации, основаны на корректном использовании современных методов математического анализа, достоверность результатов, характеризующихся подробным и тщательным описанием, не вызывает сомнений. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Диссертация написана в соответствии с современными требованиями и содержит: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение

полученных результатов, выводы, список использованных сокращений и библиографический указатель. Работа изложена на 278 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 108 рисунками.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 7.0. Для описания количественных признаков проводили анализ с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Сравнение трех независимых групп одного возраста по количественному признаку проводили с помощью параметрического однофакторного анализа вариаций, регрессионного анализа, а двух аналогичных групп разных возрастов также t-критерия Стьюдента. Для анализа ассоциации количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали анализ Пирсона, для анализа ассоциации качественных признаков – анализ Спирмена.

Благодаря вышеперечисленному, 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.

Несмотря на экспериментальный характер работы, практический выход диссертационного исследования значителен. Результаты работы могут быть востребованы как коллективами научно-исследовательских лабораторий, так и специалистами-эндокринологами, патоморфологами, врачами смежных специальностей.

Для экспериментальной медицины очень интересны и важны полученные автором данные о нарушениях развития различных структурно-функциональных зон надпочечников и изменение гормонального статуса организма в целом, что может инициировать различные соматические заболевания в любом возрасте. Полученные данные о последствиях пренатального воздействия эндокринного дисраптора ДДТ позволяют также определять группы риска по нарушениям развития надпочечников и сопутствующих им заболеваниям у новорожденных.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Основные положения диссертационной работы, расширяющие представления о морфологии надпочечников в экспериментальных условиях, могут дополнить учебно-методические пособия для студентов медицинских ВУЗов по гистологии, эмбриологии и цитологии.

Соответствие темы диссертационного исследования заявленной специальности.

Диссертационное исследование Цомартовой Дибакан Асланбековны «Постнатальный морфогенез и секреторная деятельность надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ (экспериментальное исследование)» соответствует паспорту специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, п. 5, 6 области исследования: исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов, а также молекулярные, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных, малоклеточных и одноклеточных организмов в норме и патологии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертация представлена в виде одного тома объемом 278 страниц,

иллюстрирована 15 таблицами и 108 рисунками. Библиография включает 243 источника, из них 227 – зарубежных, вся библиография тщательно выверена и соответствует ГОСТу.

Диссертационная работа написана в традиционной форме и состоит из введения (9 с), обзора литературы (26 с), общей характеристики экспериментального материала и методов исследований (9 с), четырех разделов собственных результатов (164 с), обсуждения результатов и заключения (35 с), выводов (3 с), списка литературы (23 с).

В разделе «Введение» отражены все необходимые сведения: актуальность, степень разработанности проблемы, научная новизна, научно-практическая значимость, степень достоверности и апробация работы. Автор убедительно раскрывает актуальность исследования, ставит цель и четко определяет 9 задач исследования, отмечает научную новизну, теоретическую и практическую значимость и выдвигает три положения на защиту.

В главе 1 представлен обзор научной литературы по современному состоянию изучаемой проблемы, подробно описано развитие надпочечников, становление секреторной деятельности надпочечников в онтогенезе, разобрана транскрипционная регуляция морфогенетических процессов в надпочечниках, а также изложены современное состояние проблемы эндокринных дисрапторов и влияние ДДТ на гистофизиологию надпочечников.

Обзор написан интересно, хорошим литературным языком, с использованием современной научной литературы. Из обзора достаточно ясно вытекает актуальность и необходимость проведенного исследования.

В главе 2 «Материалы и методы» дана подробная характеристика экспериментального материала. Исследовано 6 групп животных: первая - контрольные животные в возрасте 42-х суток; вторая - воздействие ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах до 42-х суток; третья - воздействие ДДТ в постнатальном периоде до 42-х суток; четвертая - контрольные животные в возрасте 70-ти суток; пятая - воздействие ДДТ в пренатальном и

постнатальном периодах до 70-х суток; шестая - воздействие ДДТ в постнатальном периоде до 70-х суток.

В работе использованы морфологические, иммуногистохимические, иммуноферментные, электронномикроскопические и статистические методы, полностью соответствующие поставленным цели и задачам. Такое количество методик свидетельствует о глубине и разносторонности проведенной работы.

Результаты собственных исследований изложены в четырех главах. В главе 3.1 представлены морфологические исследования надпочечников крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном и только в постнатальном периодах онтогенеза (через 42 дня и 70 суток). Хочется отметить, что во всех главах приводится большое количество качественных и информативных микрофотографий морфологических, иммуногистохимических и электронномикроскопических исследований.

В главе 3.2 подробно описаны изменения экспрессии канонического Wnt/ β -катенина, PRH/Hhex и Ki-67 в структурах надпочечниках в тех же группах исследования. Следует отметить, что автор впервые предположила важную роль Wnt/ β -катенина-сигналинга в морфогенезе зон надпочечников в разные периоды жизни крыс, а также установила взаимосвязь между снижением пролиферативной активности во всех зонах и активацией экспрессии в них PRH/Hhex.

В главе 3.3 и 3.4 описаны результаты исследований гормонов коркового и мозгового вещества надпочечников, а также изменения ультраструктуры клеток всех зон и представлены электроннограммы кортикостероцитов и адреналоцитов в разные периоды исследования.

Полученный автором материал обширен и разнообразен. Импонирует, что при обсуждении результатов исследования в заключении диссертанту удалось объединить все данные, логично увязывая их между собой, привлекая к обсуждению имеющиеся литературные сведения. Эта глава явно

свидетельствует о высокой эрудиции автора, способности к глубокому анализу и построению логической цепи.

Выводы в работе конкретные, основанные строго на полученных документальных фактах, соответствуют поставленным задачам. Библиографический список литературы оформлен в соответствии с последними требованиями.

Следует отметить, что диссертационная работа написана хорошим языком, тщательно оформлена.

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, включая 15 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Автореферат диссертации в лаконичной форме и одновременно в полной мере отражает основное содержание данной работы.

Не умаляя ценности оппонируемой диссертации, считаю возможным задать несколько вопросов, на которые хотелось бы получить соответствующие пояснения автора:

1. На морфогенез надпочечников влияет и дисбаланс иммунной системы при действии эндокринных дисрапторов. Почему в вашей работе не исследовался этот очень важный компонент?
2. Как вы считаете, возможен ли перенос полученных результатов на человека или необходимо будет учитывать дополнительные факторы?

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Заключение.

Диссертация Цомартовой Дибакан Асланбековны «Постнатальный морфогенез и секреторная деятельность надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ (экспериментальное

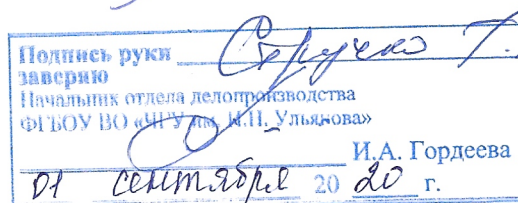
исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная проблема по изучению постнатального морфогенеза надпочечников в условиях воздействия дихлордифенилтрихлорэтана в низких дозах, что имеет существенное значение для теоретической и практической медицины.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 355 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор - Цомартова Дибыхан Асланбековна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией
ФГБОУ ВО ЧГУ им. И.Н. Ульянова
доктор медицинских наук, профессор
(03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология)



Стручко Глеб Юрьевич



Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, Чувашская Республика - Чувашия, город Чебоксары, Московский проспект, 15, телефон: 8-908-309-87-37, e-mail: glebstr@mail.ru