

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН Бельцевича Дмитрия Германовича на диссертацию Цомартовой Дибыхан 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.**

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку воздействие эндокринных дисрапторов – веществ антропогенного происхождения, нарушающих механизмы секреции и действия гормонов, является глобальной медико-социальной проблемой. Увеличение числа заболеваний эндокринной и иммунной систем, особенно в детском возрасте, уменьшение возраста полового созревания, последующие нарушения репродуктивной функции и увеличение частоты онкологических заболеваний указывают на роль не только генетических, но и экзогенных факторов. По данным ВОЗ, наиболее распространенным на планете эндокринным дисраптором является дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), а основным источником его низкодозового воздействия – продукты питания, что обусловлено как широким использованием ДДТ в XX, так и возобновившимся применением в XXI веке. Проблема воздействия гормоноподобных соединений требует проведения фундаментальных исследований, направленных на изучение проявлений и механизмов действия дисрапторов, а также их влияния на развитие органов и систем. Одним из важных направлений является оценка влияния эндокринных дисрапторов на развитие и функционирование надпочечников – желез, регулирующих все виды обмена веществ, а также работу сердечно-сосудистой, иммунной и репродуктивной системы. История изучения влияния ДДТ на надпочечники

началась в 40-е годы прошлого века. В экспериментальных работах на различных видах животных было исследовано действие ДДТ на структурные и функциональные показатели коркового вещества надпочечников. Необходимо отметить, что все эти исследования касались только оценки токсичных, а часто и сублетальных доз. В экспериментах на собаках была выявлена способность метаболита ДДТ ТДЭ (1,1'-(2,2-дихлоэтилиден)-бис [4-хлорбензола]) вызывать дегенерацию, гибель клеток и атрофию коркового вещества. В связи с этим были предприняты попытки применять изомеры ТДЭ для лечения гиперкортицизма и опухолей надпочечников у человека. В настоящее время метаболиты ДДТ применяют для лечения пациентов с адренокортикальным раком.

Особенности пренатального и постнатального морфогенеза эндокринных желез и механизмов секреции в условиях длительного воздействия низких доз дисрапторов на сегодняшний день изучены недостаточно, что обусловлено значительными методологическими трудностями, связанными с необходимостью отказа от стандартных токсикологических подходов. Эффект низких доз ДДТ, имеющих не токсичное, а дисрапторное действие на надпочечники, мало изучен. Работы, посвященные постнатальному морфогенезу коркового и мозгового вещества и секреторной деятельности кортикостероцитов и хромоаффинных клеток при воздействии дисраптора на организм в пренатальном и постнатальном периодах развития организма, практически отсутствуют, что определило цель настоящего исследования: охарактеризовать постнатальный морфогенез и секреторную деятельность надпочечников при развитии организма в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном и только в постнатальном периодах онтогенеза.

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

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые установлены основные закономерности постнатального морфогенеза надпочечников и особенности развития и функционирования клубочковой, пучковой, сетчатой зон коркового вещества и хромаффинных клеток мозгового вещества при воздействии низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Получены новые данные о том, что в низких дозах ДДТ снижает темпы развития мозгового вещества, клубочковой и сетчатой зон коркового вещества и не оказывает влияния на темпы развития пучковой зоны. В работе впервые показано, что одним из механизмов дисрапторного действия ДДТ на постнатальный морфогенез надпочечников является нарушение активации канонического Wnt/ $\beta$ -катенин-сигналинга, а также дисрегуляторное действие транскрипционного фактора PRH/Hhex на пролиферативные процессы во всех зонах коркового вещества надпочечников и разобщающее действие ДДТ на кооперацию в экспрессии PRH/Hhex и активации канонического Wnt-сигналинга в хромаффинных клетках, что является одной из причин нарушения развития мозгового вещества надпочечников. Обнаружено, что воздействие низких доз ДДТ в пренатальном и постнатальном развитии вызывает нарушение секреции всех видов стероидных гормонов надпочечников к пубертатному периоду и более выраженное и длительно протекающее снижение продукции катехоламинов. Результаты исследования доказывают, что независимо от типа секреции эндокриноцитов надпочечников и вида продуцируемых ими гормонов, наиболее чувствительными к дисрапторному действию ДДТ органеллами являются митохондрии, гибель которых и нарушение возрастной реорганизации являются одной из основных причин нарушения секреторных процессов как в кортикостероцитах, так и в хромаффинных клетках.

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

Цель и задачи диссертационной работы сформулированы четко и корректно. Методология исследования основана на комплексной оценке морфогенетических и секреторных процессов в корковом и мозговом веществе надпочечников крыс при непрерывном воздействии эндокринного дисраптора в пренатальном и постнатальном периодах. Сроки исследования определены на основе анализа данных научной литературы о наиболее важных этапах в постнатальном развитии надпочечников крыс. Подбор доз и способ их введения основаны на нормативных документах, регламентирующих содержание ДДТ в пищевых продуктах, питьевой воде, с учетом особенностей метаболизма ДДТ в организме крысы. В экспериментальном исследовании использован комплекс морфологических (световая микроскопия и компьютерная морфометрия гистологических препаратов, иммуногистохимия с количественной оценкой результатов, трансмиссионная электронная микроскопия с компьютерной ультраморфометрией), биохимических (иммуноферментный анализ) и статистических методов. 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.**

Полученные в настоящем исследовании данные формируют концепцию о дисрапторном действии низких доз ДДТ на развитие и функционирование надпочечников. Выявленные нарушения темпов развития различных структурно-функциональных зон и сопутствующие им

нарушения гормонального статуса являются основой для изучения вклада этих изменений в различные соматические заболевания детского возраста и взрослых. Полученные данные о последствиях пренатального воздействия эндокринного дисраптора ДДТ позволяют определять группы риска по нарушениям развития надпочечников и сопутствующих им заболеваниям у новорожденных.

Установленная способность эндокринного дисраптора ДДТ нарушать транскрипционную регуляцию морфогенетических процессов имеет большое значение для изучения дисморфогенетических эффектов эндокринных дисрапторов и их механизмов.

Выявленная способность хромаффинных клеток экспрессировать транскрипционный фактор PRH/Nhex в постнатальном развитии и его влияние на пролиферативные процессы в мозговом веществе являются основой для изучения новых цитогенетических механизмов развития хромаффинных клеток надпочечников.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о небезопасности низких доз ДДТ в пределах их максимально допустимых уровней потребления человеком в пищевых продуктах и питьевой воде согласно нормативным документам.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Основные положения диссертационной работы, посвященной изучению постнатального морфогенеза и секреторной деятельности надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ имеют фундаментальное значение и должны использоваться при обучении студентов биологических и медицинских вузов.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность.**

Работа написана хорошим литературным языком. Иллюстративный материал представлен микрофотографиями, таблицами, графиками. Выводы диссертации корректны, лаконичны и в полном объеме отражают содержание работы. Достоверность выводов обеспечивается достаточным объемом материала, адекватностью и информативностью использованных методов исследования. Полученные результаты подвергнуты качественной статистической обработке. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 печатных работ, включая 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы работы доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных научных конференциях.

Материалы диссертации изложены на 278 страницах текста и состоят из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 108 рисунками и 15 таблицами. Список литературы включает 243 источника, из них 16 отечественных и 227 зарубежных.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Цомартовой Дибахан Асланбековны «Постнатальный морфогенез и секреторная деятельность надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ (экспериментальное исследование)», выполненная при консультации д.м.н. Н.В. Ягловой, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области изучения постнатального морфогенеза и секреторной деятельности органов эндокринной системы

при развитии организма в условиях воздействия неблагоприятных экологических факторов.

Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии, патологической физиологии, иммунологии и могут внести существенный вклад как в фундаментальную, так и практическую медицину.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов работа Цомартовой Д.А. соответствует требованиям пп.9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а сам автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

14.00.03 – эндокринология, 14.00.27 – хирургия  
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.  
электронная почта: nmic.endo@endocrincentr.ru;

телефон: 8(499)124-58-32

1.09.2020

подпись доктора медицинских наук, профессора Бельцевич Д.Г.  
заверяю

ученый секретарь ФГБУ НМИЦ

эндокринологии МЗ РФ, д.м.н., проф.



Бельцевич Д.Г.

Дзеранова Л.К.