

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Логвинова Сергея Валентиновича на диссертацию 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

Диссертационная работа Цомартовой Дибакан Асланбековны посвящена актуальному вопросу современной медицины - воздействию эндокринных дисрапторов, веществ антропогенного происхождения, нарушающих любые аспекты секреции и действия гормонов. В настоящее время увеличение числа заболеваний эндокринной и иммунной систем, особенно в детском возрасте, указывает на роль не только генетических, но антропогенных факторов. Во многих случаях этиология и патогенез диагностируемых заболеваний остаются невыясненными.

Влияние эндокринных дисрапторов на организм имеет широкие масштабы, так как происходит не только в производственной сфере, но и в быту, что обуславливает высокую медико-социальную значимость проблемы. На сегодняшний день известно более тысячи веществ, обладающих свойствами эндокринных дисрапторов. Наиболее распространенным на планете эндокринным дисраптором является 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). В нашей стране в 70-х годах прошлого века применение этого препарата было запрещено, однако в 21 веке вновь возобновилось. Известно, что 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 на организм, так как полупериод жизни ДДТ в плазме крови составляет 8 лет. Известно, что ДДТ может проходить плацентарный барьер, выделяться с молоком матери, попадая таким образом в организм плода и грудного ребенка, и вмешиваться в морфогенетические процессы, протекающие в эмбриональном и постнатальном периодах онтогенеза. Особенности пренатального и постнатального морфогенеза эндокринных желез и механизмов секреции гормонов в условиях длительного воздействия низких доз дисрапторов на сегодняшний день изучены недостаточно. Эффект низких доз ДДТ, имеющих не токсичное, а дисрапторное действие на надпочечники, также мало изучен. Работы, посвященные постнатальному морфогенезу коркового и мозгового вещества надпочечников и секреторной деятельности кортикостероцитов и хромоаффинных клеток при воздействии дисраптора на организм в пренатальном и постнатальном периодах развития организма, практически отсутствуют, в связи с чем данная диссертационная работа является актуальной и значимой для современной медицины.

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

Работа, безусловно, обладает научной новизной. Впервые выявлены основные закономерности постнатального морфогенеза надпочечников и особенности развития и функционирования клубочковой, пучковой, сетчатой зон коркового и хромоаффинных клеток мозгового вещества при воздействии низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Установлено, что ДДТ снижает темпы развития мозгового вещества, клубочковой и сетчатой зон коркового вещества и не оказывает влияния на темпы развития пучковой зоны. Деструктивные изменения в наружной части пучковой зоны в пубертатном периоде

обусловлены нарушением гемодинамики на границе клубочковой и пучковой зон, а после достижения половой зрелости – также фокальной гибелью клеток. Впервые показано, что одним из механизмов дисрапторного действия ДДТ на постнатальный морфогенез надпочечников является нарушение активации канонического Wnt/ β -катенин-сигналинга, а также регуляции транскрипционным фактором PRH/Hex пролиферативных процессов в кортикостероцитах и хромаффинных клетках. 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. 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

Материал и методы диссертационной работы адекватны цели и задачам исследования, изложены полно и детально. Д. А. Цомартова продемонстрировала владение классическими и современными методами исследования в области клеточной биологии, цитологии и гистологии - световой и электронной микроскопии, компьютерной морфометрии, иммуногистохимии, иммуноферментного анализа, статистическими методами.

Работа иллюстрирована микрофотографиями высокого качества, информативными таблицами и графиками, количественные данные подвергнуты корректной статистической обработке.

Особенно хочется отметить огромный труд автора, вложенный в реализацию цели и решение задач исследования. Исследование проведено на 6 группах животных, использованы два варианта воздействия ДДТ (только в постнатальном и пренатальном и постнатальном периодах), которые оценивали у 42-дневных и 70-дневных крыс; морфологические особенности надпочечников крыс охарактеризованы по 28 параметрам, проанализированы корковое и мозговое вещество надпочечников, в корковом веществе – каждая зона (пучковая, сетчатая, клубочковая); ультраструктурные изменения кортикостероцитов коркового вещества в пре- и постпубертатном периодах – по 7 параметрам, ультраструктурные изменения хромаффинных клеток мозгового вещества – по 4 параметрам. Далее автор исследует изменения транскрипционной регуляции морфогенетических процессов в надпочечниках крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном и только в постнатальном периодах онтогенеза и оценивает роль транскрипционного фактора PRH/Нhex и канонического Wnt/ β -катенин сигналинга в регуляции процессов пролиферации эндокриноцитов надпочечника. Заключительным этапом работы стало исследование изменений секреторной деятельности кортикостероцитов и хромаффинных клеток надпочечников крыс, подвергавшихся воздействию низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном и только в постнатальном периодах онтогенеза.

Благодаря вышперечисленному, 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

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в том, что установлено дисморфогенетическое действие низких доз ДДТ в пределах их максимально допустимых уровней потребления человеком на корковое и мозговое вещество надпочечных желез. Большое научное значение имеет установление способности эндокринного дисраптора ДДТ нарушать транскрипционную регуляцию морфогенетических процессов. Выявленная способность хромаффинных клеток экспрессировать транскрипционный фактор PRH/Нhex в постнатальном развитии и его влияние на пролиферативные процессы в мозговом веществе являются основой для изучения новых цитогенетических механизмов развития хромаффинных клеток 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. Данные о последствиях пренатального воздействия эндокринного дисраптора ДДТ позволяют определять группы риска по нарушениям развития надпочечников и сопутствующих им заболеваниям у новорожденных.

Полученные в диссертационном исследовании данные указывают на выраженность дисрапторного действия низких доз ДДТ и как следствие, небезопасность их воздействия и в пренатальном и в постнатальном периодах онтогенеза. Нарушения функции надпочечников и регуляции физиологических функций органов и систем их гормонами может быть причиной как дисморфогенетических, так и функциональных расстройств, обуславливающих развитие разнообразных патологических процессов, в

первую очередь, вследствие нарушения функции иммунной, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем.

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 ДДГ имеют фундаментальное значение и могут быть использованы при обучении студентов биологических и медицинских вузов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационное исследование логично построено, работа написана по традиционному плану. 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.

Во введении автор обосновывает актуальность избранной темы, приводит данные о степени разработанности проблемы, формулирует цели и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту, раскрывает научную новизну и научно-практическую значимость полученных результатов, описывает методологию исследования, сообщает сведения о личном вкладе в работу и публикациях по ее материалам, а также о внедрении результатов исследования.

Обзор литературы включает 243 источника (16 отечественных и 227 зарубежных), из которых 17 – научные публикации за последние 5 лет. Обзор дает представление о современном состоянии исследования проблемы и раскрывает вопросы, не нашедшие разрешения на сегодняшний день.

Глава представлена пятью разделами: «Развитие надпочечников», «Становление секреторной деятельности надпочечников в онтогенезе», «Транскрипционная регуляция морфогенетических процессов в надпочечниках», «Современное состояние проблемы эндокринных дисрапторов», «Влияние ДДТ на гистофизиологию надпочечных желез». Обзор информативен, раскрывает современное состояние проблемы и вопросы, остающиеся недостаточно изученными до настоящего времени, в частности, малочисленны и фрагментарны данные о молекулярных и клеточных механизмах развития надпочечников; подчеркивается, что практически не изучены роль канонического β -катенин/Wnt-сигналинга и транскрипционного фактора PRH/Нhex в регуляции тканевого гомеостаза в корковом веществе надпочечников и морфогенезе мозгового вещества. Данные о влиянии ДДТ на клубочковую и сетчатую зоны единичны и противоречивы. Заключение разделов обзора логично подводят к цели и задачам работы. В главе «Материалы и методы» приведены сведения о количестве и источнике экспериментальных животных, даны все необходимые ссылки на нормы и правила обращения с ними, изложена общая схема эксперимента и описаны использованные в работе методические подходы. Глава «Результаты собственных исследований» детально структурирована и снабжена большим количеством иллюстративного материала. В главе «Обсуждение» и в общем заключении к диссертации Д.А. Цомартова обобщает полученные экспериментальные данные, анализирует их, опираясь на имеющиеся в литературе сведения, и выдвигает гипотезы о причинах обнаруженных изменений и возможных последствиях дисрапторного действия ДДТ для эндокринной системы половозрелого организма. Работа содержит двенадцать выводов, которые закономерно вытекают из поставленных задач и в полной мере обоснованы результатами экспериментов. Оценивая работу Д.А. Цомартовой в целом, следует отметить, что она представляет собой хорошо продуманное и спланированное исследование, отличающееся внутренней логичностью.

Диссертация написана хорошим научным языком и проиллюстрирована большим количеством высококачественных микрофотографий. Каждая ее смысловая часть, включая обзор литературы и каждый раздел главы «Результаты собственных исследований», завершается кратким заключением, что значительно облегчает восприятие материала и подчеркивает стройную и ясную структуру работы. Цель, задачи, выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, в изложении результатов хорошо прослеживается логика перехода от одной задачи к другой. 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.

В ходе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы.

1. Как Вы трактуете различную локализацию β -катенина в клетках надпочечников: в плазмолемме, цитоплазме, ядре? Какова морфофункциональная направленность локализации β -катенина в проведенных Вами экспериментах?
2. Имеются ли данные об изменениях паренхимо-стромальных взаимоотношений в надпочечниках при воздействии ДДТ? Изменяется ли удельный объем соединительной ткани?
3. Наблюдались ли ультраструктурные изменения кровеносных капилляров в надпочечниках после воздействия дизраптора?
4. Есть ли информация (на основании Ваших материалов или литературы) о влиянии ДДТ на интрамуральный нервный аппарат надпочечников?

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

Заключение

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

исследование)», 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 наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

634034, г. Томск, ул. Московский тракт, 2,
тел. +7(3822) 901-101 доп. 1931, e-mail: s.logvinov@mail.ru
Сергей Валентинович Логвинов



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Проректор по учебной работе
А.Г. Мирошниченко
А.Г. Мирошниченко
« 02 » 09. 20 20 9