



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ  
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
**«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
имени В.И. Вернадского»  
(ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)  
проспект Академика Вернадского, 4  
г. Симферополь, 295007  
Тел.: +7(3652) 54-50-36; факс: 54-52-46  
E-mail: cf\_university@mail.ru  
<http://www.cfuv.ru>

14.09.2020 № 10/3-10/3427

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной  
деятельности ФГАОУ ВО «КФУ  
им. В.И. Вернадского»  
Министерства науки и высшего  
образования, профессор, д.м.н.



Кубышкин А.В.

2020 г.

## ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации  
Цомартовой Дибахан 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 диссертационной работы

Диссертационная работа Цомартовой Дибахан Асланбековны посвящена  
теме, актуальность которой для современной медицины не вызывает  
сомнений – оценке влияния дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ), широко  
применяемого в противоэпидемических целях в качестве инсектицидного  
средства, на морфогенез и секреторную деятельность надпочечников.  
Длительный период полураспада ДДТ, его устойчивость к разрушению под  
действием химических и физических факторов и, как следствие, способность  
накапливаться в пищевых цепях делают это вещество опасным загрязнителем

окружающей среды, способным наносить существенный вред здоровью человека. Проблема усугубляется тем, что влияние низких доз ДДТ, не превышающих максимально допустимого уровня его содержания в пищевых продуктах, на развивающийся организм недостаточно хорошо изучено. Обладая свойствами эндокринного дисраптора, то есть вещества, способного изменять нормальное функционирование эндокринных органов, ДДТ способен оказывать негативное влияние на становление и активность иммунной, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем, которые, как известно, неразделимо связаны с эндокринной. Надпочечник как орган эндокринной системы представляется одной из вероятных мишеней дисрапторного действия ДДТ. Однако имеющиеся в литературе данные о влиянии этого вещества на надпочечник немногочисленны и касаются главным образом высоких, полутетальных и сублетальных доз, тогда как действие его низких доз изучено в значительно меньшей степени, а данные о его влиянии на пренатальное и постнатальное развитие надпочечников практически отсутствуют. Такого рода исследования влияния ДДТ на надпочечные железы как взрослого, так и развивающегося организма не проводилось, что и обусловило необходимость проведения фундаментального исследования по развитию и функционированию надпочечников в условиях постоянного воздействия низких доз ДДТ на организм и в пренатальном, и в постнатальном периоде развития, а также комплексной оценке морфогенетических процессов и в корковом, и в мозговом веществе как в норме, так и при воздействии дисраптора.

### **Соответствие темы диссертации научной специальности**

Диссертационная работа Цомартовой Дибахан Асланбековны выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и посвящена исследованию постнатального морфогенеза и секреторной деятельности надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ.

Тематика диссертации полностью соответствует паспорту научной специальности «03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология».

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

Автором диссертации проведено систематическое исследование влияния постоянного потребления ДДТ в низких дозах (соответствующих максимально допустимым уровням его содержания в продуктах питания) от зачатия до постпубертатного периода на морфологию и секреторную деятельность надпочечников. Впервые установлены основные закономерности постнатального морфогенеза надпочечников и особенности развития и функционирования коркового и мозгового вещества при воздействии низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза.

Выявлена роль транскрипционного фактора - канонического Wnt/β-катенин-сигналинга в развитии пучковой и сетчатой зон коркового вещества и хромаффинных клеток мозгового при переходе от пубертатного периода к половой зрелости.

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

Впервые описано дисрегуляторное действие ДДТ на контроль транскрипционным фактором PRH/Hhex пролиферативных процессов во всех зонах коркового вещества надпочечников и разоблачающее 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 как всех видов стероидных гормонов коркового вещества надпочечника, так и катехоламинов мозгового вещества.

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

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

Достоверность результатов подтверждается применением современных методов исследования, в полной мере соответствующих поставленным задачам, наличием необходимых контролей, большим объемом экспериментального материала (не менее 12 животных на точку) и проведенным статистическим анализом. В работе 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, включающие гистологические, иммуногистохимические, биохимические исследования, а также методы статистической обработки количественных данных. Методы описаны хорошо и понятно, с достаточной, но не избыточной степенью подробности. Материалы диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе рекомендуемых ВАК, и представлены на всероссийских и международных конференциях.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные автором данные указывают на дисморфогенетическое действие низких доз ДДТ в пределах их максимально допустимых уровней потребления человеком как на корковое, так и мозговое вещество 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.

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

Полученные в настоящем исследовании данные формируют концепцию о дисрапторном действии низких доз ДДТ на развитие и функционирование надпочечников и открывают новое направление исследований в гистологии, клеточной биологии, цитологии, эмбриологии.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов**

#### **и выводов диссертации**

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

**Личный вклад автора состоит в определении задач исследования, планировании и проведении экспериментов, получении научных данных, их статистической обработке, анализе, написании публикаций.**

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертационное исследование Цомартовой Д.А. изложено в соответствии со структурой рекомендованной ГОСТ Р 7.0.11 2011 «Диссертация и автореферат диссертации», является завершенной, построенной по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком на 278 листах печатного текста, состоит из введения, обзора

литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 108 рисунками. Список использованной литературы включает 243 источника, в том числе 16 отечественных и 227 иностранных публикаций.

В разделе, дающем общую характеристику работы, отражены актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая ценность работы. Отражено личное участие автора.

В обзоре литературы автор проанализировал данные современной научной литературы применительно к цели и задачам своего исследования. Литература, использованная диссидентом, современна. Во второй главе подробно отражена характеристика экспериментальных животных, включенных в работу, и методы исследования. Спектр методов исследования выбран в соответствии с современными требованиями. Накопленный автором опыт достаточен для объективного анализа результатов исследования. В последующих подглавах третьей главы представлены результаты собственных исследований и их подробное обсуждение. Выводы соответствуют содержанию работы, сформулированной цели и поставленным задачам, являются логическим завершением проведенного исследования. На защиту вынесено три положения, данные, изложенные в подглавах третьей главы, посвященных результатам собственных исследований, последовательно раскрывает каждое из них.

Принципиальных замечаний по оформлению и сущности диссертационной работы Цомартовой Д.А. нет.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует основным данным, представленным в диссертации, отражает ее наиболее существенные положения и выводы.

## **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты исследования диссертации в полном объеме представлены в 27 научных работах, в том числе 15 статей опубликованы в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени докторов наук.

### **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 24.09.2013г.№842 с изменениями от 21 апреля 2016г. №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.

Отзыв на диссертацию Цомартовой Дибахан Асланбековны обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр гистологии и эмбриологии, медицинской биологии, нормальной анатомии и лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 6 от 04.09.2020 года).

Отзыв составила:

доктор медицинских наук, профессор,  
специальность 03.03.04 – клеточная биология,  
цитология, гистология Шаповалова Елена Юрьевна

*Клано*

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»

Должность: заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского».

Почтовый адрес: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4.

E-mail: [cf\\_university@mail.ru](mailto:cf_university@mail.ru)

WWW: <https://cfuv.ru/>

Контактный телефон: +7(3652) 60-84-98

*Поручено проф. Е.Ю.Шаповалову  
Задание*

*Проверено  
Сергей  
А.М. Курейчик*

