

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д001.004.01 НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ  
НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 08 октября 2020 г. №

о присуждении Цомартовой Дибакан Асланбековне, гражданке Российской Федерации ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Постнатальный морфогенез и секреторная деятельность надпочечников в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ (экспериментальное исследование)» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология принята к защите 25 июня 2020 года протокол №13 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3), сайт организации [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Цомартова Дибакан Асланбековна, 1966 года рождения. В 1989 году окончила лечебный факультет Северо-Осетинского государственного медицинского университета, в 1997 году – аспирантуру на кафедре гистологии, цитологии, эмбриологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии. В 1997 году Д.А. Цомартова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Исследование белкового состава эпителиальных клеток проксимального канальца почек в онтогенезе» по специальностям биохимия (03.01.04) и клеточная биология, цитология, гистология (03.03.04) в диссертационном совете на базе Российского университета дружбы народов (117169, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6). Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории развития эндокринной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт морфологии человека» и доцента кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

**Научный консультант:** Яглова Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией развития эндокринной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

**Официальные оппоненты:** 1. Стручко Глеб Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова» 2. Логвинов Сергей Валентинович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 3. Бельцевич Дмитрий Германович - доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» дала положительное заключение, подписанное заведующей кафедрой гистологии и эмбриологии, д.м.н., профессором Шаповалова Е.Ю., в котором указано, что диссертация

Цомартовой Д.А. соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Соискатель имеет 51 научную работу, в том числе 27 – по теме диссертации, из них 15 работ опубликованы в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук, 12 публикаций в материалах научных конференций. 3 публикации по теме диссертации написаны без соавторов, 24 – в соавторстве, в 12 из них соискатель является первым автором. Объем страниц – 114.

Наиболее значимые работы:

1. Tsomartova D.A., Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Nazimova S.V., Yaglov V.V. Secretion of adrenal zona glomerulosa cells in rats exposed to low doses of dichlorodiphenyltrichloroethane during prenatal and postnatal development // Russian Open Medical Journal. 2018. Volume 7. Issue 3. Article CID e0302.
2. Цомартова Д.А., Яглова Н.В., Обернихин С.С., Назимова С.В., Следнева Ю. П., Яглов В.В. Изменения кортикостероцитов клубочковой зоны надпочечников крыс при воздействии низких доз ДДТ в постнатальном развитии // Клиническая и экспериментальная морфология. Москва. 2018. №2. С. 25-30.
3. Yaglova N. V., Tsomartova D. A., Obernikhin S.S., Nazimova S.V., Yaglov V. V. Changes in Secretory Activity of Adrenal Zona Fasciculata Cells in Pubertal Rats Exposed to Low Doses of DDT in Different Periods of Ontogeny // Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2018. Vol. 166. No. 2, P. 283-286.
4. Цомартова Д.А., Яглова Н.В., Яглов В.В., Обернихин С.С., Назимова С.В., Следнева Ю.П. Морфологические изменения сетчатой зоны коркового

вещества надпочечников и секреторной деятельности ее кортикостероцитов в пубертатном периоде у крыс, развивавшихся при воздействии эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана // Морфологические ведомости. 2018. №2 (26). С.22-25.

5. Яглова Н.В., Цомартова Д.А., Яглов В.В., Обернихин С.С., Назимова С. В. Изменения секреторной деятельности адреналоцитов крыс, развивавшихся в условиях воздействия низких доз дихлордифенилтрихлорэтана// Клиническая и экспериментальная морфология. Москва. 2018. № 3. С. 30-34.

6. Yaglova N. V., Tsomartova D. A., Obernikhin S.S., Nazimova S.V. The Role of the Canonical Wnt-Signaling Pathway in Morphogenesis and Regeneration of the Adrenal Cortex in Rats Exposed to the Endocrine Disruptor Dichlorodiphenyltrichloroethane during Prenatal and Postnatal Development // Biology Bulletin. 2019. Vol. 46. No. 1. P.74-81.

7. Yaglova N. V., Tsomartova D. A., Obernikhin S.S., Nazimova S.V., Yaglov V. V. Regulation of Proliferative Processes in Rat Adrenal Cortex by Transcriptional Factor PRH under Conditions of Developmental Exposure to Endocrine Disruptor DDT // Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2019. Vol. 167. No. 3, P. 404-407.

8. Цомартова Д.А., Яглова Н.В., Назимова С.В., Обернихин С.С., Яглов В.В. Роль канонического  $\beta$ -катенин/Wnt-сигналинга в постнатальном развитии мозгового вещества надпочечников и его нарушениях, обусловленных воздействием эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана // Гены и клетки. 2019. Т. XIV. №2. С. 52-57.

Недостовверные сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, в работе отсутствуют. На автореферат поступили отзывы от доктора медицинских наук профессора, заведующего кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ Джиева Инала Германовича, доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии ФГБОУ ВО «Курский

государственный медицинский университет» МЗ РФ Затолокиной Марии Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ Мурзабаева Хасана Хамзоевича.

Отзывы положительные, критических замечаний в отзывах по представленной работе нет. Отзывы содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают полученные результаты.

Выбор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» в качестве ведущей организации обоснован тем, что на кафедре гистологии в течение многих лет проводятся исследования структурно-функциональных изменений в надпочечниках крыс под влиянием гравитационных нагрузок и воздействием эндо- и экзогенных эстрогенов.

Выбор оппонентов обоснован тем, что: 1. Стручко Глеб Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова» является одним из ведущих специалистов в области изучения морфо-функциональных изменений надпочечников крыс при сочетанном воздействии канцерогена и стресса. 2. Логвинов Сергей Валентинович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации занимается изучением факторов паракринной регуляции в эндокринных железах крыс. 3. Бельцевич Дмитрий Германович - доктор

медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации в течение многих лет является одним из ведущих специалистов в области диагностики и комплексного лечения опухолей надпочечников с применением производного дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) – митотана, что является его основной областью научных интересов и отражено в многочисленных оригинальных публикациях.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований: разработана** новая научная концепция о дисрапторном действии низких доз ДДТ на пренатальное и постнатальное развитие и функцию надпочечников; **установлено** дисморфогенетическое действие низких доз ДДТ в пределах их максимально допустимых уровней потребления человеком как на корковое, так и мозговое вещество надпочечных желез и **показаны** нарушения темпов развития различных структурно-функциональных зон и сопутствующие им изменения гормонального статуса, что служит является основой для дальнейшего изучения вклада этих изменений в различные соматические заболевания детей и взрослых; полученные данные о последствиях пренатального воздействия эндокринного дисраптора ДДТ позволяют определять группы риска по нарушениям развития надпочечников и сопутствующих им заболеваниям среди новорожденных, чьи матери подвергались воздействию эндокринного дисраптора в течение беременности; **доказана** способность эндокринного дисраптора ДДТ нарушать транскрипционную регуляцию морфогенетических процессов, что имеет большое значение для определения дисморфогенетических эффектов эндокринных дисрапторов и их механизмов.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что** полученные в настоящем исследовании данные являются основой, формирующей концепцию о дисрапторном действии низких доз ДДТ на

развитие и функционирование надпочечников. **Доказаны** следующие положения: воздействие низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах изменяет постнатальный морфогенез надпочечников, снижая 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 возникают вследствие нарушений гемодинамики на границе клубочковой и пучковой зон, связанных с недостаточной продукцией катехоламинов, а после достижения половой зрелости – также и с иммуноопосредованной фокальной гибелью клеток; одним из механизмов дисрапторного действия ДДТ на постнатальный морфогенез надпочечников является изменение активации канонического Wnt/ $\beta$ -катенин-сигналинга, а также нарушение регуляции транскрипционным фактором PRH/Hex пролиферативных процессов в кортикостероцитах и хромоаффинных клетках; 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; нарушения секреторной деятельности надпочечников обусловлены как дисморфогенетическими причинами, так и нарушением функционирования митохондрий клеток.

**Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых исследований** на основе комплексной оценки морфогенетических и секреторных процессов в корковом и мозговом веществе надпочечников крыс при непрерывном воздействии эндокринного дисраптора в пренатальном и постнатальном периодах. В экспериментальном исследовании использован комплекс морфологических (световая микроскопия и компьютерная морфометрия гистологических препаратов, иммуногистохимия с количественной оценкой результатов, трансмиссионная электронная микроскопия с компьютерной морфометрией), биохимических (иммуноферментный анализ) и статистических методов.

**Изложены доказательства** того, что одним из механизмов дисрапторного действия ДДТ на постнатальный морфогенез надпочечников является нарушение "активации канонического Wnt/ $\beta$ -катенин-сигналинга в кортикостероцитах и хромаффинных клетках; **представлены доказательства того**, что хромаффинные клетки надпочечников крыс экспрессируют транскрипционный фактор PRH/Hhex в постнатальном развитии, и **показана** связь между снижением пролиферативной активности хромаффинных клеток и активацией экспрессии в них PRH/Hhex в постнатальном периоде онтогенеза, **установлены основные закономерности** постнатального морфогенеза надпочечников и особенности развития и функционирования клубочковой, пучковой, сетчатой зон коркового и хромаффинных клеток мозгового вещества при воздействии низких доз эндокринного дисраптора ДДТ в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. **Выявлено, 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 их возрастной реорганизации являются одной из основных причин изменения секреторных процессов как в кортикостероцитах, так и в хромаффинных клетках.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем**, что на основании полученных результатов установлено 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. Экстраполяция полученных данных 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. Для экспериментальной медицины являются важными 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.

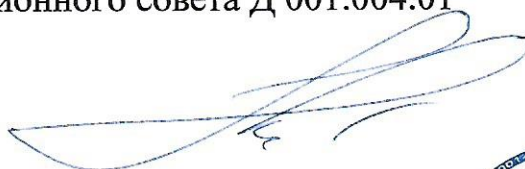
**Оценка достоверности результатов работы выявила, что обоснованность научных положений и выводов подтверждена объективными данными. Результаты получены на современном сертифицированном оборудовании. Для решения поставленных задач автором использован комплекс адекватных современных методов исследования. Высокая степень достоверности результатов, обоснованность выводов обеспечивается достаточным количеством исследованного материала, использованием современных методов исследования, адекватной статистической обработкой полученных данных, критической оценкой результатов исследования при сравнении с данными современной научной литературы. Теория построена на известных данных о том, что исследования по выявлению особенностей пренатального и постнатального морфогенеза эндокринных желез и механизмов дисрапторного действия на сегодняшний день немногочисленны, что обусловлено значительными методологическими трудностями, связанными с необходимостью отказа от стандартных токсикологических подходов и проведению экспериментов с крайне низкими дозами дисрапторов. Идея исследования базируется на анализе литературных данных о том, что**

воздействие низких доз, имеющих дисрапторное, а не токсичное действие на надпочечники, изучено крайне мало, а работы, посвященные постнатальному морфогенезу коркового и мозгового вещества и секреторной деятельности кортикостероцитов и хромоаффинных клеток при воздействии на организм в пренатальном и постнатальном периодах развития организма, практически отсутствуют. **Использовано сравнение** собственных результатов с данными научной литературы по вопросу изучения постнатального морфогенеза и секреторной деятельности эндокринных желез в условиях воздействия эндокринного дисраптора ДДТ. **Установлено** совпадение с данными литературы части полученных результатов, в частности о корреляции между экспрессией PRH/Hex в клетках и снижении их пролиферативной активности. **Использованы** достаточные по численности выборки лабораторных животных, современные адекватные поставленным задачам методы исследования и обработки результатов. **Личное участие автора** заключалось в определении задач исследования, планировании и проведении экспериментов, получении научных данных, их статистической обработке, анализе, написании публикаций.

На заседании 08 октября 2020г. диссертационный совет принял решение присудить Цомартовой Д.А. ученую степень доктора медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за - 15, против - 0, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01  
профессор, д.м.н.

Л.М. Михалева



Ученый секретарь диссертационного совета Д 001.004.01  
д.б.н.

А.М. Косырева



«09» октября 2020 г.

