

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу Турдыбековой Ясминур Габдулхаковны
на тему: «Оценка фолликулогенеза и геномной нестабильности у самок
белых крыс и их потомства при ингаляционном воздействии химическими
загрязнителями (экспериментальное исследование)»,
представленную на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110100 «Медицина»

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

Репродуктивное здоровье население является неотъемлемой частью показателей социального развития общества и государства в целом. Поэтому для государства являются приоритетными научные исследования, направленные на изучение влияния различных факторов на материнскую и младенческую смертность, на показатели мужского и женского бесплодия, репродуктивные потери и врожденные пороки развития.

Актуальность представленной работы заключается в изучении влияния экологического фактора на женское репродуктивное здоровье в поколениях. Несмотря на то, что в научной литературе можно встретить большое количество работ по изучению влияния продуктов тяжелой или химической промышленности на репродуктивную функцию, однако изучение влияния экологического фактора, ставшего результатом многолетней антропогенной деятельности, на репродуктивную функцию в поколениях проводится впервые.

Экологическая проблема Аральского региона - это не единственная по своей природе катастрофа в мире. Описаны случаи образования солончаков на месте высыхающих озер и в других странах. Однако, Аральский кризис привлекает к себе особое внимание из-за своих масштабов и причины возникновения. Ведь на дне высохшего озера остается песок, в составе которого не только соли присущие соленым источникам, но и соли тяжелых металлов и химические пестициды, которые попадали в озеро со сточными водами и оседали на дне. Теперь, спустя годы, когда дно обнажилось, с ветром вся эта смесь разносится на тысячи километров и оказывает влияние на здоровье населения. Конечно, возможно сразу это влияние не ощутимо, для этого и необходимо проведение подобных экспериментальных работ, которые могут указать нам на возможные последствия в поколениях.

Работа выполнена в некоммерческом акционерном обществе «Медицинский университет Караганды» на соискание степени доктора философии PhD по специальности: 6D 110100 «Медицина».

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям.

Диссертационная работа написана в классическом стиле. Во введении сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, отражают основные результаты исследования.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных источников. Вся работа изложена на 131 страницах и подкреплена 40 таблицами и 47 рисунками. Список литературных источников представлен 209 ссылками, из которых 144 - на иностранном языке.

В главе «Обзор литературы» представлена 4 подглавами, в которых в полной мере описана экологическая проблема Аральского региона, проблема пылевых аэрозолей на нашей планете, в следствии чего они возникают и какие возможные последствия могут быть. Докторант развернуто описывает понятие фолликулогенез: дает ответ на вопрос что это такое, как данный процесс происходит в норме и как диагностируют нарушения фолликулогенеза, отдельно в тексте рассматриваются причины, которые могут на него повлиять. Отдельными подглавами представлен обзор литературы, описывающий влияние химических факторов на наследственный материал и какие биохимические процессы могут происходить в репродуктивной системе при воздействии химическими загрязнителями. Автор делает акцент на то, что несмотря на значительное количество исследований влияния солей тяжелых металлов на отдельные органы и системы, в литературе не описаны работы по изучению комплексного воздействия экологического фактора на репродуктивную систему в поколениях, что четко определяет актуальность данного экспериментального исследования.

В разделе «Материалы и методы» подробно описан дизайн исследования, методы отбора экспериментальных животных, описывается процесс расчета навески пыли, которой производилась затравка животных. Так же, автор тщательно описывает методику гистологического исследования ткани яичников и методику измерения показателей, по которым происходило сравнение в группах. Подробно приведено описание цитогенетических и биохимических методов исследования, указаны статистические методы применяемые в ходе данной работы.

Глава «Результаты собственных исследований» представлена результатами гистологического исследования ткани яичников самок крыс в поколениях, изменениями биохимических показателей в крови и тканях у экспериментальных животных под воздействием пыле- соевыми аэрозолями Аральского моря, а также результаты цитогенетических исследований на хромосомном и клеточном уровнях. Диссертант показывает снижение количества первичных фолликулов в каждом следующем поколении, что говорит о снижении овариального резерва. Так же докторантом показаны результаты, указывающие на развитие окислительного стресса в крови и тканях яичника, на повышенное развитие микроядер в клетках костного мозга, и хромосомных аббераций у животных, подвергнутых ингаляционному воздействию пыле- соевыми аэрозолями Аральского моря. Наглядные материалы результатов исследования представлены в виде рисунков, таблиц, диаграмм.

В главе «Заключение» диссертант представляет возможную схему развития патологического процесса в организме самок крыс и их потомства при ингаляционном воздействии пыле-солевыми аэрозолями Аральского моря. Автор всесторонне проанализировал основные результаты своей работы. Выводы и практические рекомендации отражают итоги диссертационного исследования.

3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Объем проведенной работы, современные методы исследования, представленные результаты, подкрепленные адекватными статистическими методами, убеждают нас в обоснованности и достоверности каждого результата, сформулированных диссертантом выводов и положений, выносимых на защиту. В ходе эксперимента соискателем проведена оценка процесса фолликулогенеза и геномной нестабильности у самок белых крыс и их потомства под ингаляционным воздействием пыле-солевыми аэрозолями Аральского моря. Объектом исследования стали белые лабораторные крысы женского пола, которые достигли половозрелого возраста. Опытные животные подвергались ингаляционному воздействию пыле – солевых аэрозолей Аральского моря в течении 30 дней, по 4 часа 5 дней в неделю.

Первый научный результат, указывает на способность тканей яичников самок белых крыс накапливать тяжелые металлы при ингаляционном воздействии на животных пыле-солевыми аэрозолями Аральского моря в течении 30 дней.

Второй научный результат показывает, что под действием изучаемого химического экотоксиканта происходит снижение количества первичных фолликулов в последующих поколениях, увеличивается количество атретичных тел, изменяются качественные и количественные показатели желтых тел. Все это говорит о снижении овариального резерва у особей последующих поколений.

Третий научный результат основан на проведении цитогенетического исследования. Соискатель показал значимое повышение клеток в костном мозге с микроядрами и протрузиями более чем в 3 раза. Докторант указывает на увеличение хромосомных aberrаций у животных опытных групп по сравнению с контролем и в поколениях по сравнению с исходными животными.

Четвертый научный результат основан на определении уровня малонового диальдегида в крови и гомогенате яичников, а также активности ферментов антиоксидантной защиты: каталазы и глутатионпероксидазы. В работе показано значимое увеличение уровня малонового диальдегида в крови и гомогенате яичников, а также снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы. При проведении анализа полученных результатов, докторантом установлена обратная корреляционная зависимость между повышением уровня малонового диальдегида в крови и в гомогенате и количеством первичных фолликулов в яичниках животных, подвергнутых

ингаляционной затравки ($r=-0,78$, $r=-0,71$ при $p<0,05$). Установлена сильная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем малонового диальдегида в крови животных и количеством клеток с микроядрами и протрузиями, а также с количеством хромосомных aberrаций.

На основании выше изложенного, дизайн и методы исследования, убеждают в основательности проведенной научной работы. Дизайн исследования подразумевает большой личный вклад диссертанта в проведение данной работы.

Достоверность проведенного исследования обеспечена достаточным объемом материала, в том числе таблицами и рисунками, информативными современными методами диагностики и статистического анализа. Выводы не вызывают сомнений, так как они основываются на полученных и установленных фактических данных.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения) и вывода диссертанта, сформулированных в диссертации.

На основании обширного литературного обзора, проведенного диссертантом, глобальной экологической проблемы, существующей в настоящее время в Республике Казахстан, и оказывающей свое влияние за пределами территории государства, отсутствие подобных работ по изучению влияния данного экологического фактора на репродуктивную систему в поколениях дает право на утверждение, что все основные результаты, полученные в диссертационной работе, являются новыми научными фактами, отражающие не только воздействие пыле-солевых аэрозолей Аральского моря на репродуктивную функцию самок крыс в настоящем, но и отдаленные последствия - их влияние на потомство.

По первому выводу: впервые установлено способность тканей яичников накапливать соли тяжелых металлов при ингаляционном воздействии пыле-солевыми аэрозолями Аральского моря на животных в течении 30 дней.

По второму выводу установлена статистически значимая разница качественных и количественных показателей фолликулогенеза между опытной группой, и между поколениями.

По третьему выводу показаны статистически значимые отличия показателей геномной нестабильности на клеточном и хромосомном уровнях между контрольной и опытными группами, а также внутри опытных групп между поколениями.

По четвертому выводу показано, что под ингаляционным воздействием пыле-солевыми аэрозолями Аральского моря на самок крыс и их потомства, происходит дисбаланс между показателями окислительного стресса и ферментами антиоксидантной защиты. Установлено статистически достоверное повышение уровня показателей окислительного стресса происходит как в крови, так и в гомогенате яичников животных. Одновременно с этим происходит снижение активности ферментов антиоксидантной защиты у животных и в крови, и в гомогенате яичников.

В заключении автор представляет возможную схему развития нарушения фолликулогенеза и геномной нестабильности в результате развития окислительного стресса под действием пыле-солевых аэрозолей Аральского моря. Автор подробно расписывает возможные изменения на клеточном уровне, приводящие к полученным результатам.

Таким образом, каждый вывод имеет значение для раскрытия и полного понимания процессов фолликулогенеза и геномной нестабильности под ингаляционным воздействием пыле – солевыми аэрозолями Аральского моря.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационная работа характеризуется внутренним единством, все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны; научные положения, полученные результаты и рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам. Докторант обосновывает актуальность и необходимость данного научного исследования в глубоко представленном литературном обзор. Полученные результаты исследования, подкрепленные соответствующими статистическими методами, основные положения, выносимые на защиту и выводы, логически вытекают из поставленной цели и задач работы.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Представленная соискателем диссертационная работа имеет существенное значение в изучении влияния ингаляционного воздействия химических загрязнителей на репродуктивную систему в поколениях. Диссертантом четко представлены результаты воздействия пыле –солевых аэрозолей Аральского моря на фолликулогенез и геномную нестабильность.

Методики проведения этапов исследования необходимых для решения поставленных задач были отработаны и несут теоретическую и практическую ценность. Так, методика проведения биохимического исследования тканей внедрена в практическую деятельность врачей лаборантов, которые изучают биохимические процессы в крови и тканях

Использованная и отработанная в ходе проведения диссертационной работы методика проведения биохимического исследования тканей внедрена в практическую работу врачей-лаборантов «Института Общественного здоровья и Профессионального здоровья», клиники профессионального здоровья, занимающихся изучением биохимических процессов в крови и тканях.

Методика структурной оценки фолликулярного состояния яичников экспериментальных животных была внедрена в учебный процесс на кафедре «Морфологии и физиологии». А также имеется внедрение в учебный процесс методики проведения цитогенетического исследования мазков костного мозга экспериментальных животных для проведения лабораторных занятий на

кафедре биология по теме «цитогенетические исследования».

Результаты экспериментальной работы имеют существенное значение для понимания влияния пыле-солевых аэрозолей на процессы фолликулогенеза и геномной нестабильности в поколениях при ингаляционном воздействии.

7. Подтверждение достаточной полноты публикаций основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 5 статей и 8 тезисов на русском, казахском и английском языках. В изданиях, рекомендованных комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК опубликовано 4 работы. В изданиях, имеющих ненулевой Impact Factor и входящих в базу данных Scopus опубликовано 2 работы, в том числе 1 статья и 1 тезис.

Получено 1 свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права, выданное комитетом Министерства юстиции РК № №2721 от 17 ноября 2017 года «Оценка окислительного стресса в крови и тканях экспериментальных животных при воздействии пыле-солевыми аэрозолями Аральского моря»

Таким образом, количество и объем публикаций соответствует предъявляемым требованиям и достаточен для освещения результатов и основных положений диссертации научной общественности.

8. Соответствие аннотации содержанию диссертации.

Аннотация представлена на трех языках – казахском, русском и английском и полностью соответствует содержанию диссертации.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Диссертация написана в традиционном стиле, с соблюдением требований, предъявляемых при оформлении диссертационных работ. По содержанию имеются не принципиальные замечания и рекомендации, которые не меняют общей положительной оценки диссертации и в качестве дискуссии необходимо пояснение диссертанта на ряд вопросов:

- На странице 55 вы пишете «Кора яичников». В них нет коры, в яичниках корковое вещество. И учитывая, что далее данная терминология указывается правильно, то скорее всего это была опечатка.

- В материалах и методах описано, что Вы определяли размер диаметра третичного фолликула и атретических тел. Почему вы не делали того же с первичными и вторичными фолликулами?

- В главе «Результаты собственных исследований» в информации по первичным фолликулам Вы указываете на наличие статистически значимых отличий между поколениями (между группами 2 и 3, 2 и 4). Однако между группами 1 и 2 статистически значимых различий не выявлено. Как вы это объясните?

- В начале главы «Результаты собственных исследований» Вы даете указание на снижение рождаемости в первом поколении опытных животных и

Замечания не принципиальны, не снижают актуальности, научной и практической значимости диссертационной работы, выводов и носят рекомендательный характер.

В целом диссертационная работа Турдыбековой Ясминур Габдулхаковны на тему: «Оценка фолликулогенеза и геномной нестабильности у самок белых крыс и их потомства при ингаляционном воздействии химическими загрязнителями (экспериментальное исследование)» является самостоятельным и законченным исследованием. В диссертационной работе сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как существенный вклад в изучении актуальной проблемы влияния экологического фактора на репродуктивную систему в поколениях.

Квалификационные характеристики диссертации позволяют считать Турдыбекову Ясминур Габдулхаковну достойной степени доктора философии (PhD) по специальности: 6D110100 «Медицина».

кандидат медицинских наук, доцент,
директор КГП «Перинатальный
центр г Караганды», г.Караганда,
Казахстан

Мамалинова Г.К.

