

## 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).**

К числу основных задач нашего государства относится сохранение здоровья нации. Одним из показателей здоровья является репродуктивное здоровье населения и такие нозологии как врожденные пороки развития плодов, первичное и вторичное бесплодие, самопроизвольные аборт, преждевременные роды и др.. При изучении этих показателей перед государством стоит цель выявить причину распространения того или иного заболевания и разработать профилактические меры.

Актуальность работы определяется тем, что экологические проблемы не имеют границ, а экология многих регионов планеты Земля вызывает неподдельную тревогу. Высыхает Аральское море, которое было четвертым по величине озером в мире. В воде этого водоёма увеличивается концентрация не только соли, но и многих ядовитых веществ, в том числе и тяжёлых металлов, которые стекали в составе удобрений, гербицидов, пестицидов с сельскохозяйственных земель в реки, а далее в воды Арала. Бывшее дно моря- сейчас это огромные солончаки, соль, с поверхности которых ветром разносится на сотни километров, неизбежно попадая в организм людей. Эти соли, годами накапливаясь в тканях организма, несомненно оказывают негативное влияние на функционирование той или иной его системы. Не остается в стороне конечно и репродуктивная система. А изучение изменений в организме человека под действием того или иного фактора на органном и тканевом уровнях не всегда представляется возможным, тем более это трудно сделать в поколениях.

Поэтому актуальность исследования влияния пыле- солевых аэрозолей на репродуктивное здоровье в ряду нескольких поколений, в условиях эксперимента, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа соответствует приоритетным направлениям развития науки и здравоохранения, которые реализуются в Республике Казахстан и посвящена актуальной влиянию экологических факторов на репродуктивную систему, рассматриваемую в поколениях. Изучение вопроса фолликулогенеза и геномной нестабильности под воздействием пыле – солевых аэрозолей представляет интерес для патоморфологов, акушеров-гинекологов, экологов, представителей общественного здравоохранения с целью интегрированной оценки влияния стойкого изменения климатических условий в поколениях.

Работа выполнена в Некоммерческое акционерное общество «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 варианте. Во введении сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, отражают основные результаты исследования. Диссертационная работа изложена на 131 страницах, состоит из введения, литературного обзора, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных источников - 209, из них 144 -на иностранном языке. Работа проиллюстрирована 40 таблицами и 47 рисунками.

«Обзор литературы» представлен на 22 страницах, состоит из 4 подглав, отражающих современные представления об экологической обстановке в Аральском регионе, и регионах, с похожей историей развития климатических изменений, о фолликулогенезе и современных методах его изучения и возможности изменения под действием внешних факторов, о возможном влиянии тяжелых металлов на развитие окислительного стресса и развитии геномной нестабильности. Рассматривая проблему Аральского моря, диссертант отмечает, что несмотря на то, что проведено ряд значительных клинических работ по изучению здоровья в целом у населения проживающего в данном регионе, роль климатических изменений в данном регионе в развитии нарушений фолликулогенеза в поколениях в настоящее время не изучена, что требует дальнейшего разъяснения посредством проведения дополнительных исследований в перспективе.

В разделе «Материалы и методы исследования» отражены материалы и методы исследования. Для реализации поставленных задач был предложен дизайн исследований, который представлен в виде схемы, по которому можно проследить влияние пыли - солевых аэрозолей Аральского моря в поколениях. В этом же разделе достаточно подробно приведено описание гистологических, цитогенетических и биохимических методов исследования; также указаны статистические методы.

В разделе «Результаты исследования» автором представлены результаты по исследованию влияния ингаляционного воздействия пыли – солевых аэрозолей Аральского моря на процессы фолликулогенеза, развитие геномной нестабильности и окислительного стресса. Диссертантом показано, под воздействием данного экологического фактора происходит снижение овариального резерва в последующих поколениях, изменение количественных и качественных показателей морфологических структур ткани яичников, повышается уровень геномной нестабильности в поколениях.

В заключении изложены и всесторонне проанализированы основные результаты работы. Выводы и практические рекомендации отражают итоги



диссертационного исследования. Наглядные материалы результатов исследования представлены в виде графиков, таблиц, диаграмм и рисунков в доступной форме.

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

Обоснованность и достоверность каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации определяется достаточным объемом материала и современными информативными методами исследования. Проведено экспериментальное исследование с целью оценки фолликулогенеза и геномной нестабильности у самок крыс и их потомства. Морфологическое исследование ткани яичников проведено на свето оптическом и электронно- микроскопическом уровне. Оценка влияния экологического фактора на геномную нестабильность была изучена с помощью цитогенетического исследования: был проведен микроядерный тест мазков костного мозга животных и изучение метафазных пластин костного мозга.

Объектом исследования были белые лабораторные крысы, которые подвергались ингаляционному воздействию пыли – солевых аэрозолей Аральского моря в течении 30 дней, по 4 часа 5 дней в неделю. Животные были разделены на группы. Первая группа –контрольная, была представлена интактными животными, которые находились в тех же условиях что и опытные животные, но не подвергалась воздействию. Вторая группа- исходная опытная группа, животные, подвергнутые ингаляционной заправке. Третья группа- это первое поколение затравленных животных женского пола, рожденные животными второй группы. Четвертая группа- это второе поколение затравленных животных женского пола, рожденные животными третьей группы.

*Первый научный результат*, показывает, что под ингаляционным воздействием пыли- солевых аэрозолей Аральского моря происходит накопление тяжелых металлов в ткани яичников самок белых крыс.

*Второй научный результат* показывает, под 30-ти дневным воздействием пыли – солевых аэрозолей Аральского моря на организм самок белых крыс происходит снижение овариального резерва, качественные и количественные показатели развития фолликулов и желтых тел. Диссертант показал, что происходит снижение количества первичных фолликулов и возрастает количество атретических тел различного размера, что говорит об включении процессов апоптоза на разных стадиях развития фолликула под воздействием экотоксиканта.

*Третий научный результат* основан на проведении микроядерного теста и изучения метафазных пластин в мазках костного мозга животных. Докторантом показано статистически значимого повышение количества полихроматофильных эритроцитов с микроядрами и протрузиями различного вида в мазках животных опытных групп по сравнению с животными группы

контроля более чем в 3 раза ( $6,9 \pm 0,4$  и  $2,0 \pm 0,2$  при  $p < 0,05$  соответственно). Показан рост хромосомных aberrаций в опытных группах по сравнению с контролем, а также увеличение хромосомных aberrаций в поколениях по сравнению с исходной группой животных. Количество хромосомных aberrаций у животных первого поколения увеличивается на 16%, а у животных второго поколения на 23%, в сравнении с животными исходной группы ( $5,6 \pm 0,9$  и  $6,1 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ ).

*Четвертый научный результат* основан на определении уровня малонового диальдегида в крови и гомогенате яичников, а также активности ферментов каталазы и глутатионпероксидазы. Выявлено статистически значимое увеличение уровня МДА в крови и гомогенате яичников, и снижение активности КАТ и ГПО. Докторантом установлена обратная корреляционная зависимость между повышением уровня МДА в крови и в гомогенате соответственно и количеством первичных фолликулов в яичниках экспериментальных животных ( $r = -0,78$ ,  $r = -0,71$  при  $p < 0,05$ ), а также сильную корреляционную взаимосвязь между уровнем МДА в крови животных ( $r = 0,93$  для количества клеток с микроядрами и протрузиями, и  $r = 0,87$  для количества хромосомных aberrаций, при  $p < 0,05$ );

Таким образом, методический подход при планировании дизайна эксперимента, условия проведения исследования, применяемые современные информативные методики, убеждают в основательности проведенной научной 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.**

В соответствии с глубоким анализом научной литературы, отсутствие подобных исследований в РК 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 в настоящем, но и отдаленные последствия- их влияние на потомство, так как в работе изучается эмбриональная смертность, исследуются структурные перестройки в яичниках крыс потомков 1-го и 2-го поколения.

*По первому выводу:* впервые установлено накопление солей тяжелых металлов в тканях яичников под ингаляционным воздействием пыле-солевых аэрозолей Аральского моря.

*По второму выводу* установлено статистически значимое отличие показателей фолликулогенеза между группой контроля и опытными группами, а также показаны значимые отличия внутри опытных групп между поколениями.



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

*По четвертому выводу* показано, что 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 также представлена возможная взаимосвязь накопления солей тяжелых металлов в организме, как следствие нарушением окислительного метаболизма с развитием в дальнейшем окислительного стресса и как следствие геномной нестабильности и нарушения фолликулогенеза.

Таким образом, каждый вывод имеет значение для раскрытия и полного понимания механизмов нарушения фолликулогенеза и геномной нестабильности при ингаляционном воздействии пыли – солевыми аэрозолями.

#### **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. Исходя из актуальности темы и анализа научной литературы диссертантом обосновывается необходимость проведения данного исследования, а также достаточный размер выборки и применение методов статистической обработки. Основные положения, выводы и полученные результаты логически вытекают из цели и задач работы, обосновывают практическую значимость выбранного направления исследования.

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

Диссертационная работа является результатом научного исследования, имеющего существенное значение в решении научно-практической проблемы изучения влияния пыли – солевых аэрозолей Аральского моря на здоровье женской особи в поколениях.

Использованная и отработанная в ходе проведения диссертационной работы методика проведения биохимического исследования тканей внедрена в практическую работу врачей-лаборантов, занимающихся изучением биохимических процессов в крови и тканях.

Также по результатам диссертационного исследования в учебный процесс кафедры Морфологии и физиологии НАО «МУК» произведено внедрение методики структурной оценки фолликулярного состояния

яичников экспериментальных животных. Данная методика позволит обучающимся освоить навыки морфологического исследования ткани яичников с оценкой овариального резерва.

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:

-Почему вы решили исследовать в эксперименте фолликулогенез в поколениях?

- Как Вы считаете на какой стадии развития фолликул наиболее уязвим по отношению к действию тяжелых металлов?

- Чем Вы можете объяснить выбор животных для вашего эксперимента и длительность ингаляционной заправки?

- Как Вы объясните то, что Вы затравливали своих животных в каждом последующем поколении снова, а не прослеживали последствия одной ингаляционной заправки в поколениях?



- Почему для затравки животных представлена только одна доза и почему именно эта доза была вами выбрана?

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

**10. Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по соответствующей специальности.**

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 завершенным исследованием. В диссертационной работе обобщены, сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать, как существенный вклад в изучении актуальной проблемы направленных на повышение эффективности диагностики перинатальной патологии.

Диссертация соответствует требованиям Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК п.4,п.5,п.6, предъявляемым к диссертационным работам на соискание степени доктора философии (PhD) и может быть рекомендована к публичной защите.

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

**РЕЦЕНЗЕНТ**

кандидат медицинских наук,  
профессор кафедры биологии  
и биохимии, главный научный  
сотрудник научно-исследовательской  
лаборатории геномных исследований  
АО «Южно - Казахстанской  
медицинской академии»,  
г. Шымкент, Казахстан



Есиркепов М.М.  
Ардың қолдарын айқындаймын  
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН  
МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ  
КАДРЛЫҚ ҚЫЗМЕТ БӨЛІМІ 04.05.2020