

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, доцента, профессора кафедры радиобиологии и биофизики имени академика А.Д. Белова ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина» Лашина Антона Павловича на диссертационную работу Гармаевой Дэнсэмы Владимировны на тему: «Характеристика и коррекция морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса», представленную в диссертационный совет 35.2.013.01 при ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный аграрный университет» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки).

Актуальность темы диссертации. В Восточной Сибири на протяжении многих лет актуальной проблемой является дефицит йода в биосфере, имеющий местами более сложный характер, приводящий к возникновению гипотиреоза не только у населения, но и у животных. Гипотиреоз занимает второе место в мире как самое распространенное эндокринное заболевание, которое оказывает существенное влияние практически на все органы и системы организма. Недостаточное содержание гормонов щитовидной железы является причиной снижения основного обмена, термогенеза, активности ферментных систем, общего кровотока, развития муцинозного отека у животных. В связи с этим проблема гипотиреоза имеет глобальное значение в ветеринарии. Изучение влияния йодной недостаточности на организм животных, в частности на функциональную активность щитовидной железы и периферическую кровь, привлекало внимание ряда исследователей. Однако, в настоящее время в доступной литературе имеется недостаточное количество работ в ветеринарии, посвященных исследованию адаптационной пластичности структур щитовидной железы, морфофизиологическому состоянию крови, а также структурно-функциональной организации селезенки, кроветворных звеньев красного костного мозга в условиях йодной недостаточности при экспериментальном стресс-воздействии.

Общеизвестно, что стрессорное воздействие мобилизует энергетические запасы, а гипотиреоз создает энергодефицит, но неизвестно, как это отразится на морфофункциональном состоянии разных звеньев системы крови, их резервных и компенсаторных свойствах, так как компенсаторные процессы являются частью разновидности адаптационных реакций и выражаются в возмещении нарушенных функций организма, за счет деятельности неповрежденных систем. Исследование данных вопросов является основой для поиска путей коррекции изменений в организме на фоне гипотиреоза, альтернативных или дополняющих общепринятую заместительную терапию основного заболевания.

Многих исследователей привлекают регуляторные пептиды в связи с их широким биологическим действием. Одним из таких пептидов является даларгин, обладающий антигипоксическим, стресс-лимитирующим, антистрессорным свойствами. Несмотря на значительное количество исследований, подтверждающих свойства даларгина, отдельные механизмы его действия для коррекции изменений структурно-функциональной организации селезенки и морфофункционального состояния красного костного мозга, крови в условиях гипотиреоза при экспериментальном стресс-воздействии остаются неизвестными. В связи с этим, исследование эффектов даларгина для коррекции выявленных нарушений выглядит перспективным направлением.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений. Диссертант в соответствии с целью и поставленными задачами решил ряд вопросов, последовательно изложив результаты исследований в тексте диссертации.

Так целью научной работы Гармаевой Дэнсэмы Владимировны являлось выявление особенности морфофункциональной реакции кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс с гипотиреозом в эксперименте при иммобилизационном стресс-воздействии, а также возможности коррекции выявленных нарушений посредством введения синтетического аналога опиоидного лей-энкефалина (даларгина). В соответствие с целью, диссертант поставил и выполнил следующие задачи: определила у нестрессированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом массу тела животных и щитовидной железы, концентрацию тиреоидных гормонов, кортикостерона и изучил процессы липопероксидации в крови и селезенке. Оценила у нестрессированных белых крыс с экспериментальным гипотиреозом морфофункциональное состояние щитовидной железы и селезенки после коррекции даларгином. Выявила и сравнила у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом количественные изменения концентрации в крови тиреоидных гормонов, кортикостерона и процесса липопероксидации после коррекции даларгином. Изучила влияние экспериментального гипотиреоза на эритроидное звено красного костного мозга и периферической крови, а также состояние красной пульпы селезенки у крыс; влияние даларгина на эритроидное звено красного костного мозга и периферической крови, а также состояние красной пульпы селезенки у крыс при экспериментальном гипотиреозе; влияние иммобилизационного стресса при экспериментальном гипотиреозе на эритроидное звено красного костного мозга, периферической крови и состояние красной пульпы селезенки у крыс; влияние даларгина на эритроидное звено красного костного мозга, периферической крови и состояние красной пульпы селезенки у крыс при экспериментальном гипотиреозе под воздействием иммобилизационного стресса; влияние экспериментального гипотиреоза на морфофункциональные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного

костного мозга у крыс; влияние даларгина на морфофункциональные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс при экспериментальном гипотиреозе; влияние иммобилизационного стресса при экспериментальном гипотиреозе на морфофункциональные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс; влияние даларгина на количественные изменения в лейкограмме, мегакариоцитарном и лейкоцитарном звеньях красного костного мозга у крыс при экспериментальном гипотиреозе под воздействием иммобилизационного стресса.

Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки).

Достоверность и научная новизна полученных результатов исследований, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждаются тем, что диссертант провел исследования на значительном фактическом материале с применением современных методов диагностики, полученных на сертифицированном оборудовании, и представил их в виде статистически обработанных данных.

Диссертантом подробно описаны результаты цитологических, морфометрических, иммуноферментных, биохимических методов исследований, что позволило получить новые фундаментальные сведения в области морфологии и патологии животных. При этом экспериментальные исследования проведены на беспородных белых крысах самцах, весом 180-200г (n=190), которые были разделены на 6 групп, причем на каждый срок (2-е, 7-е и 28-е сутки) опыта использовали по 10 животных, что свидетельствует о продуманной программе опытов.

На период проведения исследования придерживались принципов гуманности к лабораторным животным, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

Научная новизна представленной соискателем работы заключается в том, что автором впервые в эксперименте научно обосновано и экспериментально доказано корригирующее влияние даларгина (синтетического аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина) на морфофункциональное состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови при гипотиреозе в условиях экспериментального иммобилизационного стресс-воздействия.

Впервые выявлено, что после инъекций даларгина нормализовалась концентрация тиреоидных гормонов, снижался уровень кортикостерона в крови, корригировались процессы липопероксидации в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов, снижалась лимфатизация красного костного мозга, восстанавливалось костномозговое депо эритроцитов, стабилизировался мегакариоцитопоз, стимулировался нейтрофилопоз, моноцитопоз и фагоцитарная активность моноцитов (макрофагов).

Также, диссертантом впервые определены положительное и отрицательное влияние экспериментального иммобилизационного стресс-воздействия при гипотиреозе. Положительное влияние проявлялось в увеличении содержания гормонов щитовидной железы в крови, уменьшении периода эозинопении, возрастании стойкости эритроцитов и нормализации их созревания, возрастании размеров селезеночных телец и их реактивных центров. Отрицательное влияние иммобилизационного стресс-воздействия заключалось в гиперактивации процессов липопероксидации, возрастании лимфатизации костного мозга, замедлении нейтрофило- и эозинофилопоэза.

Установлено, что введение даларгина нестрессированным гипотиреоидным крысам перед иммобилизационным стрессорным воздействием ослабляло стимуляцию процессов липопероксидации, снижало лимфатизацию костного мозга, понижало в 2–3 раза гибель эритроцитов в селезенке, активировало эритропоэз, нейтрофилопоэз, центральный и периферический лимфопоэз, сдерживало замедление эозинофилопоэза.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и в логической последовательности вытекают из результатов собственных исследований. В них решена важная научная проблема – дистрессирования гипотиреоидных животных в различных стрессовых ситуациях с последующим переходом в прикладное направление на продуктивных животных. Доказано корригирующее влияние даларгина (синтетического аналога опиоидного нейрпептида лей-энкефалина) на морфофункциональное состояние красного костного мозга, селезенки, крови у белых крыс с экспериментальным гипотиреозом в условиях иммобилизационного стресса, что является важным фундаментальным и научно-прикладным вкладом в разработку эффективных практических методов профилактики, терапии, коррекции в системе крови у животных с гипотиреозом.

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на: на международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инвазионной и инфекционной патологии животных» (Улан-Удэ, 2008); международной научно-практической конференции «Вклад молодых ученых в реализацию приоритетного национального проекта «Развитие агропромышленного комплекса» (Троицк, 2008); международной заочной научно-практической конференции «Естественные науки: актуальные вопросы и тенденции развития» (Новосибирск, 2011); международной научно-практической конференции «Современные проблемы гуманитарных и естественных наук» (Москва, 2012); XII международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной биологии и здоровья человека» (Николаев, 2012); III международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки» (North Charleston, USA, 2014); международном университетском научном форуме (Канада, Торонто, ноябрь 2020); международной конференции «Агробизнес, экология, инженерия и биотехнологии» (Красноярск, 2020; 2021).

Значимость для науки и практики, полученных соискателем результатов заключается в том, что они создают теоретическую базу и расширяют научные представления по ряду вопросов патофизиологии и биохимии, в частности содержат сведения о влиянии гипотиреоза в условиях иммобилизационного стресс-воздействия на морфофункциональное состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови и коррекцию выявленных изменений введением даларгина. Выявлено, что гипотиреоз оказывает существенное воздействие на эритроидное звено (ослабевает стойкость эритроцитов, усиливается их гибель и опустошается костномозговое депо в условиях лимфатизации костного мозга), тогда как лейкоцитарное звено поддерживает свой гемопоэтический потенциал, за исключением периферического лимфопоэза.

Кроме этого, отмечено позитивное влияние стресс-реакции на эритроидное звено гипотиреоидных крыс (увеличивалась стойкость эритроцитов, нормализовалось их созревание и костномозговое депо) и отрицательное влияние на лейкоцитарное звено (ограничивал нейтрофило- и эозинофилопоэз), но при этом снижалась депрессия периферического лимфопоэза, независимо от гиперактивации процесса липопероксидации.

Материалы диссертации Гармаевой Дэнсэмы Владимировны используются в научно-исследовательской работе аспирантов, магистрантов, ветеринарных врачей, биологов при написании научных статей, монографий, соответствующих разделов учебных пособий по системе крови и внедрены в учебный процесс Бурятской ГСХА им. Ф. Р. Филиппова, Приморского государственного аграрно-технологического университета, Арктического государственного агротехнологического университета, государственных аграрных университетов Иркутска и Северного Зауралья.

Результаты внедрены в ООО МИП «Новоямское» и ОПХ «Элита» (Иркутского района Иркутской области). Они используются в деятельности Эхирит-Булагатской станции по борьбе с болезнями животных Иркутской области, ветеринарной клиники мелких животных ИП «Халташкин Роман Андреевич» Республики Бурятия.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы охватывает все разделы научной работы. Автором самостоятельно проведен анализ доступной литературы по теме диссертации, выполнены цитологические, морфометрические, иммуноферментные и другие методы исследований. Обобщены, проанализированы и статистически обработаны полученные в ходе исследований данные; сформулированы основные положения диссертации, отражающие научную новизну и практическую значимость представленной работы.

Оценка содержания диссертации. Рецензируемая работа оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями, изложена на 303 страницах компьютерного текста, и состоит из введения, основной части (обзор литературы, собственные исследования, результаты исследований), заключения (выводы, практические предложения и рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования), списка

сокращений, а также списка использованной литературы, имеющий сведения о 527 публикациях, из которых 170 приходится на долю зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 99 рисунками.

Во «Введении» обоснована цель исследования, изложены задачи исследования, представлены данные об актуальности темы исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

В «Обзоре литературы» диссертант подробно анализирует отечественные и зарубежные источники, содержащие сведения о функциональной взаимосвязи системы крови и щитовидной железы, влиянии тиреоидных гормонов на клетки и органы системы крови, функциональной взаимосвязи щитовидной железы и системы крови с иммунным статусом, патогенетическом значении иммобилизационного стресс-воздействия в структурно-функциональных изменениях клеток и органов системы крови.

В главе 2 «Собственные исследования» в разделе 2.1. «Материалы, условия и методы исследования» автор определяет структуру исследований, приводит данные о количестве проведенных исследований, даёт характеристику используемых в опыте препаратов и анализирует применяемые методы исследований.

Раздел 2.2. «Результаты собственных исследований» состоит из четырёх подразделов: 2.2.1. «Тиреоидный статус и процессы липопероксидации при гипотиреозе и иммобилизационном стрессе и возможность их коррекции»; 2.2.2. «Структурно-функциональные изменения эритроидного звена костного мозга, красной пульпы селезенки при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и его регуляция аналогом опиоидного лей-энкефалина»; 2.2.3. «Структурно-функциональные изменения тромбоцитопоза, миелопоза и состава гранулоцитов в периферической крови на фоне гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их коррекции даларгином»; 2.2.4. «Структурно-функциональные изменения агранулоцитов и агранулоцитопоза периферической крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом и возможность их коррекции даларгином».

Каждый раздел диссертации излагает материал последовательно с использованием авторских данных и содержит подробное описание всех этапов проведенных соискателем исследований.

В главе «Анализ и обсуждение результатов исследования» автор анализирует и обобщает полученные результаты, формулирует выводы и даёт практические рекомендации, определяет перспективу дальнейшей разработки темы исследований.

Положения, вынесенные диссертантом на защиту, подтверждаются результатами собственных исследований, соответствуют выводам и практическим предложениям. Материал изложен в логической последовательности, профессиональным языком. Каждый раздел представляет собой завершённую самостоятельную часть работы.

Подтверждение опубликования основных результатов научной работы. По результатам исследований диссертант опубликовал 30 научных работ, 17 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации, 3 статьи в изданиях, индексируемых в системах цитирования Scopus.

Содержание опубликованных работ соответствует результатам исследований, представленным в диссертации.

Соответствие содержания автореферата содержанию диссертации. Автореферат в объёме 43 страницы машинописного текста вобрал в себя основные положения диссертации, имеет все основные разделы научных исследований и список работ, опубликованных по теме диссертации.

Диссертационная работа Гармаевой Дэнсэмы Владимировны на тему: «Характеристика и коррекция морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса» написана в соответствии с критериями, установленными «Положением о порядке присуждения учёных степеней».

Дискуссионные вопросы диссертанту. В целом положительно оценивая представленную на рецензирование диссертационную работу Гармаевой Д.В., хотелось бы высказать следующие замечания и получить ответы на вопросы:

1. На сколько надежна модель гипотиреоза, вызванного мерказолилом и поясните пожалуйста сроки эксперимента при гипотиреозе?
2. Почему в своей работе использовали именно даларгин, где и кто применял схему двукратного введения даларгина перед стрессом?
3. Можно ли использовать стресс для нормализации биосинтетических процессов в щитовидной железе?
4. Каким образом проводилось изучение периферического лимфопоза?
5. Чем объясняется повышение гормонов T_3 и T_4 при иммобилизационном стресс-воздействии?

Вопросы и замечания не имеют принципиального характера и не могут повлиять на общую положительную оценку выполненной работы.

В целом диссертация Гармаевой Дэнсэмы Владимировны представляет самостоятельное научное исследование, написана профессионально грамотным языком, легко читается, выводы логически вытекают из полученных экспериментальных и клинических данных.

Заключение. На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Гармаевой Д.В. на тему: «Характеристика и коррекция морфофункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы по дистрессированию гипотиреоидных животных в различных стрессовых ситуациях с последующим переходом в прикладное направление на продуктивных

животных, что является важным фундаментальным и научно-прикладным вкладом в разработку эффективных практических методов профилактики, терапии, коррекции в системе крови у животных с гипотиреозом, а также обобщению и дополнению сведений, опубликованных в научной литературе.

Диссертация имеет существенное значение в области ветеринарных наук по актуальности темы, теоретической и практической значимости, ценности полученных результатов и соответствует критериям «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК Минобрнауки России от 24.09.2013 г., №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Дэнсэма Владимировна Гарамаева заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки).

10.07.2025 г.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, доцент,
профессор кафедры радиобиологии и биофизики
имени академика А.Д. Белова

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московская государственная академия
ветеринарной медицины и биотехнологии –
МВА имени К.И. Скрябина»

 Лашин Антон Павлович

Подпись

Лашин А.П.

заверяю Начальник административного отдела

Демсёва Е.Е.

" 10 " июля 2025



109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23,
тел. +7(4953) 77-91-17
e-mail: rector@mgavm.ru