

УТВЕРЖДАЮ:

Директор федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Краснодарский научный центр по
зоотехнии и ветеринарии»,
доктор сельскохозяйственных наук



Д. В. Осепчук

« 28 »

07

2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» 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 к защите в диссертационный совет 35.2.013.01 на базе 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. Актуальность темы диссертационной работы определяется тем, что состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки и клеток системы крови имеет важное значение в осуществлении защитных реакций организма, особенно в экстремальных условиях и при различных заболеваниях. В современной социально-экологической обстановке, характеризующейся нарастанием социальной напряженности и ухудшением экологии, проблема выявления и своевременной коррекции нарушений в системе крови становится все более актуальной.

В представленной диссертационной работе исследовано морфофункциональное состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки, крови беспородных белых крыс в условиях экспериментального гипотиреоидного состояния. Частота встречаемости данной патологии у человека и животных высока во всем мире и, особенно, в Восточной Сибири, характеризующейся дефицитом йода в биосфере, а также как результат иммобилизационного стресс-воздействия, исход которого определяется уровнем адаптационных способностей организма. Вместе с тем, гипотиреоз является причиной снижения продуктивности животных на 25-30 %, что наносит животноводству значительный экономический ущерб. Выявление изменений в системе крови и поиск способов их коррекции в

указанных условиях имеет теоретическое и практическое значение для ветеринарии. На сегодняшний день этот аспект проблемы разработан недостаточно. В этой связи, изучение указанных проблемных вопросов имеет несомненно современную актуальность.

Связь с соответствующей отраслью науки. Исходя из того, что на сегодняшний день проблема гипотиреоза актуальна в ветеринарной медицине, разработанный соискателем метод нормализации тиреоидного фона организма при гипотиреозе и иммобилизационном стресс-воздействии с помощью введения даларгина (синтетического аналога лей-энкефалина) можно апробировать для лечения патологии щитовидной железы у сельскохозяйственных животных. Данный аспект диссертационной работы осуществляет ее связь с соответствующими отраслями сельского хозяйства.

Научная новизна исследований. Автор показал, что в системе крови происходят существенные изменения в условиях гипотиреоидного состояния организма, которые отражаются на его адаптационных способностях. Так, при экспериментальном гипотиреозе выявлено снижение в периферической крови осмотической резистентности эритроцитов, продолжительная эозинопения, периодическая нейтропения и лимфопения, в костном мозге – увеличение количества малых лимфоцитов, торможение эритропоэза и активация центрального лимфопоэза, мегакариоцито- и базофилопоэза, а в селезенке – накопление продуктов липопероксидации, повышенное количество гемосидерина и уменьшение размеров селезеночных телец. Ухудшение адаптационных возможностей организма с гипотиреоидным состоянием выражается в гиперактивации процессов липопероксидации, увеличении лимфатизации костного мозга, торможении нейтрофило- и эозинофилопоэза под действием иммобилизационного стресса. Вместе с тем, автор впервые доказал, что иммобилизационный стресс в условиях гипотиреоза способствует увеличению уровня тиреоидных гормонов в крови, сокращению периода эозинопении, повышению устойчивости эритроцитов и нормализации их созревания, увеличению размеров селезеночных телец и их реактивных центров, оказывая тем самым положительное действие на общее состояние организма.

Впервые в эксперименте научно обоснована и экспериментально доказана эффективность применения синтетического лей-энкефалина (даларгина) не только с целью профилактики вызываемых стрессом негативных последствий при гипотиреозе, но и с целью ограничения изменений, возникающих под действием самого гипотиреоидного состояния. При этом показано, что применение апробированного автором лей-энкефалина при гипотиреозе приводит к нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови, уменьшению активности процессов липопероксидации и лимфатизации костного мозга, нормализации мегакариоцитопоэза и костномозгового резерва эритроцитов, стимуляции нейтрофилопоэза, моноцитопоэза и фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов. В условиях иммобилизационного стресса при гипотиреозе лей-энкефалин снижает активацию процессов липопероксидации, лимфатизацию костного

мозга и разрушение эритроцитов в селезенке, стимулирует эритропоэз, нейтрофилопоэз, центральный и периферический лимфопоэз, препятствует торможению эозинофилопоэза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Значимость полученных результатов для науки состоит в том, что убедительно доказано негативное влияние гипотиреоидного состояния на кроветворные звенья красного костного мозга, выражающееся в изменении соотношения ее структурных элементов и функциональных возможностей. При этом наиболее значительно страдает эритроидное звено. Продемонстрированы изменения в системе крови, вызванные иммобилизационным стрессом в условиях гипотиреоза, которые оказались негативными в отношении лейкоцитарного звена (торможение нейтрофило- и эозинофилопоэза), но позитивными в отношении эритроидного звена системы крови (повышение устойчивости эритроцитов, нормализация их созревания и костномозгового резерва). Несомненную практическую ценность имеют доказательства возможности коррекции выявленных нарушений с помощью введения синтетического лей-энкефалина (даларгина), который способен эффективно устранять негативные последствия действия гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия на морфофункциональное состояние кроветворных звеньев красного костного мозга, селезенки и клеток крови.

Рекомендации по использованию результатов исследований и выводов диссертации. Материалы диссертации рекомендуется использовать в экспериментальных исследованиях проблемы структурно-функциональных изменений в кроветворных звеньях красного костного мозга, селезенки, крови при различных состояниях организма, а также в учебном процессе аграрных ВУЗов и использовать в работе ветеринарных специалистов по борьбе с болезнями сельскохозяйственных животных.

Степень достоверности научных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленная работа проведена в лаборатории животноводства Иркутского научно-исследовательского института сельского хозяйства – филиала СФНЦА РАН.

Исследование проведено в соответствии принципов гуманности к лабораторным животным, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС). В исследовании использовано достаточное количество экспериментальных животных – 190 беспородных белых крыс-самцов массой 180-200 гр. В работе применялись биохимические, морфологические, цитологические, иммуноферментные, статистические методы исследования, полностью соответствующие цели, задачам исследования и изучаемому материалу. Выводы полностью отражают содержание работы и соответствуют задачам исследования. Основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют полученным результатам и обобщают их.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, полноты изложения материалов в публикациях. Диссертация изложена на 303 листах компьютерного текста, и состоит из введения, основной части (обзор литературы, собственные исследования, результаты исследований),

заклучения (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. Материалы диссертации иллюстрированы 19 таблицами и 99 рисунками (диаграммы, графики, микрофотографии гистологических препаратов).

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

В «Обзоре литературы» автором анализированы 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 разделе 2 «Собственные исследования» в подразделе 2.1. «Материалы, условия и методы исследований» показаны структура и дизайн исследований, дана характеристика даларгина – синтетического аналога лей-энкефалина и описаны подробно применяемые методы исследований.

Раздел 2.2. «Результаты собственных исследований» включает четыре подраздела: 2.2.1. «Тиреоидный статус и процессы липопероксидации при гипотиреозе и иммобилизационном стрессе и возможность их коррекции», который включает дополнительно 3 подраздела, где подробно раскрыты сведения о содержании тиреоидных гормонов и кортикостерона в плазме крови, массе тела и щитовидной железы у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом; динамика уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и селезенке у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом; регуляция даларгином тиреоидного статуса и активности перекисного окисления липидов у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.

Диссертантом показано, что иммобилизационное стресс-воздействие в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов корригирует тиреоидный статус, повышает концентрацию тиреоидных гормонов в крови, снижает массу щитовидной железы, но при этом увеличивает концентрацию кортикостерона. Доказаны отличительные особенности действия иммобилизационного стресса на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты при гипотиреоидном состоянии заключающиеся в пролонгированной гиперактивации ПОЛ, сопровождающейся накоплением диеновых конъюгатов в периферической крови и в селезенке, а также стимуляции в ней антиокислительной активности. Показаны результаты, указывающие на то, что введение даларгина крысам с гипотиреозом, подвергнутых иммобилизационному стрессорному воздействию снизило активность перекисного окисления липидов, увеличило антиоксидантную активность в

селезенке, что привело к еще большему снижению уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в селезенке и в плазме крови.

В разделе 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» содержит шесть подразделов в которых доказано, что введение даларгина предупреждает индуцированное гипотиреозом ослабление эритропоэза и опустошение костномозгового депо эритроцитов, способствует сохранению восстановительного потенциала эритрона и полному восстановлению количества зрелых эритроцитов в костномозговом депо и в периферической крови, а также в условиях низкого содержания тиреоидных гормонов и иммобилизационного стресс-воздействия даларгин оказывает на эритроидное звено существенное влияние – оптимизация функциональных возможностей эритроидного звена.

Раздел 2.2.3. «Структурно-функциональные изменения тромбоцитопоэза, миелопоэза и состава гранулоцитов в периферической крови на фоне гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их коррекции даларгином» включает три подраздела, представляющих информацию о морфофункциональных изменениях численности мегакариоцитов в красном костном мозге у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс, получавших и не получавших даларгин. Описаны морфофункциональные изменения в миелоидных ростках и лейкоцитарной формуле у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом, а также влияние даларгина на миелоидное звено системы крови у нестрессированных и стрессированных гипотиреоидных крыс. Соискателем доказано, что при введении даларгина крысам с гипотиреозом активизируется нейтрофилопоэз, тогда как у нестрессированных крыс с гипотиреозом наблюдалось снижение исходно повышенной численности нейтрофилов.

Раздел «Структурно-функциональные изменения агранулоцитопоэза и агранулоцитов периферической крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом и возможность их коррекции даларгином» содержит сведения о патоморфологических изменениях в соотношении агранулоцитов периферической крови, центрального и периферического лимфопоэза у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом; влиянии даларгина на агранулоцитарное звено системы крови у нестрессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом.

В разделе «Анализ и обсуждение результатов исследования» диссертант 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, где каждый раздел представляет собой завершённую часть работы.

Диссертационная работа производит благоприятное впечатление, имеет вид законченного научного труда, выполнена на высоком научно-методическом уровне, хорошо иллюстрирована. Оценивая положительно диссертационную работу Гармаевой Дэнсэмы Владимировны считаем необходимым указать на имеющиеся недостатки и по отдельным вопросам получить разъяснения:

1. В работе применяется не строго научная (сленговая) лексика обозначения гистологических наименований структур селезенки и костного мозга – селезеночные тельца (правильно лимфоидные фолликулы белой пульпы); лимфатизация костного мозга (правильно – лимфоцитарная инфильтрация);

2. Материал для исследований в одних экспериментальных группах крыс отбирался на 2 и 7 сутки, тогда как в других группах – на 2, 7 и 28 сутки эксперимента. Обоснуйте различия в сроках взятия биоматериала?

3. Какую тест-систему Вы использовали при выполнении исследований по определению в сыворотке крови концентрации тиреоидных гормонов?

4. Каковы закономерности влияния тиреоидного фона организма на костномозговое кроветворение, активность окислительно-восстановительных реакций в спленоцитах, элиминацию эритроцитов?

5. Каков механизм действия даларгина на систему крови, что за механизмы в этом случае реализуются?

6. Каков механизм положительного влияния стресса на продукцию тиреоидных гормонов в условиях экспериментального гипотиреоза, вызванного введением мерказолила?

7. В какой фазе стресса находились животные, которым вводили даларгин?

8. Чем объясняется повышение гормонов T_3 и T_4 при иммобилизационном стрессе?

Соответствие содержания автореферата диссертации, уровень отражения полученных результатов в печати. По материалам диссертации опубликовано 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.

Заключение

Диссертационная работа Гармаевой Дэнсэмы Владимировны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема 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 костномозгового кроветворения, селезенки, крови у животных с гипотиреозом на фоне иммобилизационного стресс-воздействия, а также обобщению и дополнению сведений, опубликованных в научной литературе. Диссертация имеет важное социально-экономическое и хозяйственное 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 и науки РФ от 24.09.2013 г., № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Гармаева Дэнсэма Владимировна заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки).

Диссертация Д. В. Гармаевой, автореферат диссертации и отзыв обсуждены и одобрены на расширенном заседании отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 7 от 28 июля 2025 года).

Зам. заведующего отделом фармакологии
Краснодарского НИВИ – обособленного
структурного подразделения
ФГБНУ КНЦЗВ, главный научный
сотрудник, доктор ветеринарных наук,
доцент
(специальность 06.02.03 – ветеринарная
фармакология с токсикологией)

Кузьмина
Елена Васильевна

Подпись Е.В. Кузьминой
заверяю:



«28» июля 2025 г.

Ученый секретарь
ФГБНУ КНЦЗВ,
канд. с.-х. наук
Петренко Ю. Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии (ФГБНУ
КНЦЗВ). Россия, 350055, г. Краснодар, пос. Знаменский, ул. Первомайская, 4.
Тел.: +7 (861) 260-87-72; E-mail: priemnaya@kubzv.ru; сайт:
<http://www.kubzv.ru>