

Отзыв

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, заведующего кафедрой естественно-научных дисциплин ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» Дерхо Марины Аркадьевны на диссертационную работу Гармаевой Дэнсэмы Владимировны «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 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. Гипотиреоз, среди эндокринных патологий, распространенное заболевание; как у человека, так и животных во всем мире. Исключением не является и территория Восточной Сибири. Наиболее часто гипотиреоз имеет алиментарную этиологию и сопряжен с дефицитом йода в компонентах рациона кормления.

При гипотиреозе в патологический процесс вовлекаются практически все физиологические системы организма, определяя широкий спектр клинических проявлений. Это сопряжено с тем, что гормоны щитовидной железы обладают обще метаболическим действием; имеют рецепторы практически во всех клетках организма; биологические эффекты реализуют по геному и не геному пути. При этом особенности патогенеза гипотиреоза по многим аспектам до сих пор остаются дискуссионными, включая и «тонкие механизмы» процессов кроветворения.

Установлено, что при отсутствии лечения в организме животных развиваются многочисленные отклонения в состоянии здоровья при гипотиреозе, вплоть до летального исхода. Это актуализирует проблему поиска препаратов, как для лечения гипотиреоза, так и повышения адаптационных способностей организма, особенно при действии стрессоров, так как монотерапия гипотиреоза, хотя и обеспечивает поддержание уровня тиреоидных гор-

монов в крови в соответствии с потребностями организма, но не всегда полностью улучшает общее состояние животных и его способность адекватно реагировать на стрессовый фактор. Одним из перспективных препаратов является даларгин, который обладает стресс-лимитирующими, антигипоксическими и антистрессорными фармакологическими свойствами. Поэтому исследования морфофункционального состояния кроветворных звеньев красного костного мозга, крови и селезенки у животных с гипотиреозом на фоне стресса и возможность их коррекции с использованием даларгина позволяют пролить свет на особенности функционирования щитовидной железы в данных условиях, расширяют и дополняют представления о патогенезе развивающихся сдвигов в крови, костном мозге и селезенке, дают возможность обосновать новые подходы к коррекции выявленных нарушений. В связи с вышеизложенным, актуальность, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Гармаевой Д.В. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических предложений, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений, выводов и практических предложений доказана за счет методически правильно спланированного эксперимента, применения традиционных и современных, хорошо себя зарекомендовавших средств и методик исследований, большого количества математически обработанных лабораторных данных, подтверждением выявленных микроморфологических и патоморфологических закономерностей в кроветворных звеньях красного костного мозга, крови, селезенке при коррекции даларгином. Проведенные экспериментальные исследования, фактологические и аналитические данные позволили диссидентанту сформулировать 11 выводов. Результаты исследований изложены в 30 публикациях, в том числе в 17 изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и в 3 статьях, индексируемых в системах цитирования Scopus. Содержание диссертационной работы несомненно свидетельствует о том, что автором получены достоверные и обоснованные результаты, обладающие актуальностью, высокой научной и практической значимостью.

Достоверность, научная новизна диссертации. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием репрезентативной выборки животных в опытных группах, достаточного количества биологического материала, современных методов лабораторных исследований и лабораторного оборудования, адекватных поставленной цели и задачам методов статистической обработки с использованием специализированных пакетов прикладных программ.

Гармаевой Д.В. впервые установлен феномен стрессорной коррекции гипотиреоза в виде повышения уровня тиреоидных гормонов в крови. Проложена связь между стрессорной коррекцией тиреоидной недостаточности и ограничением гипотиреоидных изменений в системе крови. Установлено, что острый стресс эффективно корrigирует характерное для гипотиреоза снижение осмотической резистентности эритроцитов и усиление их эритродиереза в селезенке. Впервые показано, что острый стресс ограничивает гипотиреоидные изменения в лейкоцитарном звене красного костного мозга гипопластического характера. Это проявляется в виде ограничения длительности эозинопении, лимфопении и нейтропении. Впервые установлена способность даларгина корригировать гипотиреоз. Доказано, что даларгин в условиях гипотиреоза способствует изменению уровня тиреоидных гормонов крови синхронно с усилением антиоксидантной защиты в крови и в селезенке, а у стрессированных крыс он еще и приводит к дополнительному повышению уровня тиреоидных гормонов, снижает уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и селезенке. Впервые установлено, что даларгин-зависимое ограничение ПОЛ в селезенке ассоциируется со снижением интенсивности гипотиреоз-зависимого эритродиереза. Впервые обнаружено, что введение даларгина стрессированным крысам с гипотиреозом приводит к позитивным изменениям в лейкоцитарном звене красного костного мозга в виде ограничения лимфоидного пика, снижения выраженности нейтрофилопении и лимфопении, нормализации эозинофилопоэза и мегакариоцитопоэза.

Теоретическая и практическая значимость работы. Важным моментом, обладающим концептуальной новизной является сформулированное автором представление о позитивном эффекте стресса при эндокринной патологии. Установленная в ходе исследований способность стресса корригировать вызванные при гипотиреозе изменения со стороны кроветворных ростков красного костного мозга, крови, структуры селезенки могут в дальнейшем исследоваться в контексте иммунно-нейро-эндокринных взаимодействий. Представляется перспективным новое направление, связанное с немедикаментозной активацией антиоксидантной защиты для коррекции гипотиреоза.

В практическом аспекте представляется важным использование медиаторов стресс-реализующих систем для коррекции гипотиреоза в условиях стресса. Вытекающая из материалов диссертации перспектива использования даларгина для коррекции гипотиреоза на фоне стресса позволит решить важную научную проблему – дистрессирования гипотиреоидных животных в различных стрессовых ситуациях с последующим переходом в прикладное направление на продуктивных животных, что является важным фундаментальным и научно-прикладным вкладом в разработке эффективных практических методов профилактики, терапии, коррекции в системе крови у животных с гипотиреозом.

Личный вклад соискателя. Автором проведены постановка эксперимента и обработка экспериментального материала с использованием самого широкого арсенала современных методов микро морфологических, биохимических и иммуноферментных исследований, биометрическая обработка результатов и непосредственное осуществление научного анализа и обсуждении полученных результатов исследований.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Структура диссертации соответствует традиционной схеме, изложена на 303 страницах

компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения (выводы, практические предложения и рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования), списка сокращений. Иллюстрирующий материал состоит из 19 таблиц и 99 рисунков (в том числе микрофотографий). Библиография включает 527 источников, в том числе 170 иностранных источников.

Во введении автор обосновала актуальность и степень разработанности темы исследований, сформулировала цель и задачи исследований, научную новизну, практическую ценность новых научных результатов, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора в исследовании, апробация материалов диссертационного исследования, структура и объем диссертации.

В обзоре литературы представлены вопросы функциональной взаимосвязи щитовидной железы и системы крови, влияние тиреоидных гормонов на клетки и органы системы крови, функциональная взаимосвязь щитовидной железы и системы крови с иммунным статусом и патогенетическое значение иммобилизационного стресс-воздействия в структурно - функциональных изменениях клеток и органов системы крови. Материал раздела основан на анализе литературных источников последних 5-10 лет и в полной мере отражает современное состояние проблемы. В ряде случаев автор счел необходимым процитировать не утратившие актуальности более ранние работы.

Раздел «Материал и методы исследований» содержит описание подходов и методов, использованных для решения поставленных в работе задач. Следует отметить подробное изложение гистологических, морфометрических, биохимических, иммунноферментных и статистических методов исследований, в которых достаточно внимание удалено принципам и методике выполнения анализа, что позволило представить к защите завершенный научный труд.

В разделе «Результаты собственных исследований» изложены результаты исследований, отражающие вклад, внесенный автором в изучение проблемы повышения адаптационного потенциала животных к действию стресс-факторов на фоне недостаточной функциональной активности щитовидной железы.

В разделе «Тиреоидный статус и процессы липопероксидации при гипотиреозе и иммобилизационном стрессе и возможность их коррекции» существенным результатом является установленное автором тиреопротекторное действие стресса, выражющееся в увеличение тиреоидных гормонов. При этом показано, что полному купированию дисфункции щитовидной железы препятствует наличие у стресса прооксидантного действия. При этом в соответствии с принципом Ф.З. Меерсона дополнительное введение синтетического медиатора стресс-лимитирующих систем – даларгина, оптимизирует тиреопротекторное действие стресса за счет усиления антиокислительной активности и ограничения ПОЛ.

В разделе «Структурно-функциональные изменения эритроидного звена костного мозга, красной пульпы селезенки при гипотиреозе в условиях иммобилизационного стресс-воздействия и его регуляция аналогом опиоидного лей-энкефалина» диссертант рассматривает состояние эритроидного звена ККМ и красной пульпы селезенки в сочетанных условиях гипотиреоза и иммобилизационного стресса. Существенным моментом является обнаруженное в ходе исследований снижение функциональной активности эритроцитов, синхронизированное с усилением ПОЛ. В этом контексте вызывает особенный интерес обнаруженная автором способность стресса повышать осмотическую резистентность в условиях гипотиреоза, подтверждающая его протекторное действие, не связанное с экспрессией генов.

В раздел «Структурно-функциональные изменения тромбоцитопоэза, миелопоэза и состава гранулоцитов в периферической крови на фоне гипотиреоза и иммобилизационного стресс-воздействия и возможность их коррекции даларгином» включены результаты исследований, касающиеся влияния

гипотиреоза и иммобилизационного стресса на кроветворные звенья ККМ за исключением лимфоидного. Автор установила, что гипотиреоидное состояние, иммобилизационный стресс и введение даларгина оказывают влияние на скорость пролиферации и созревание гранулоцитов, что отражается на их количестве в периферической крови. При этом лейкоцитарное звено при гипотиреозе и при стрессе реагирует волнобразно.

В разделе «Структурно-функциональные изменения агранулоцитопоэза и агранулоцитов периферической крови у не斯特рессированных и стрессированных крыс с гипотиреозом и возможность их коррекции даларгином» автор рассматривает уровень лимфоидных клеток в ККМ и селезенке при изучаемых экспериментальных воздействиях. Полученные результаты исследований демонстрируют наличие фазных изменений в динамике субпопуляций в циркулирующей крови, в ККМ, селезенке и миграции лимфоидных клеток при гипотиреозе, стрессе у эутиреоидных и гипотиреоидных животных и на фоне их коррекции даларгином.

Таким образом, результаты исследований полностью соответствуют поставленным целям и задачам, условиям постановки экспериментов и выбранным методам исследований, достоверность полученных результатов подтверждена статистически и не вызывает никаких сомнений.

Соответствие содержания автореферата диссертации, уровень отражения полученных результатов в печати. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации, приведенные в диссертации, нашли полное и объективное отражение в 30 публикациях, в том числе в 17 изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и в 3-х статьях, индексируемых в системах цитирования Scopus. Кроме того, широкого внедрения в практическую ветеринарную медицину заслуживает применение даларгина для коррекции морффункционального состояния кроветворных звеньев костного мозга, крови, селезенки у гипотиреоидных животных в условиях стресса. С этой целью автором предложены методические рекомендации «Применение синтетическо-

го аналога опиоидного нейропептида лей-энкефалина для коррекции изменений в системе крови при стрессе и гипотиреоидном состоянии».

Диссертационная работа Гармаевой Дэнсэмы Владимировны соответствует паспорту научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология по:

- п. 2. Изучение и описание закономерностей морфогенеза, цито-, гисто- и органогенеза, дифференцировки клеток и внутриклеточных структур, межклеточных взаимодействий, регенераторных процессов в индивидуальном развитии, их адаптации к воздействию экзогенных и эндогенных факторов у животных на макро-, микро- и ультраструктурном уровне с использованием морфологических и других методов исследования;
- п. 3. Механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических процессов и функций у животных;
- п. 4. Закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма, физиологических процессов и функций систем организма и отдельных органов животных, физиологические механизмы их адаптации к различным факторам, поведение и реакции организма на их действие в норме, при патологических состояниях и эксперименте;
- п. 8. Фундаментальные и прикладные аспекты ветеринарной нозологии и патологии, клинической ветеринарии, методы и технологии обследования, общей, лабораторной и инструментальной диагностики болезней животных.

Дискуссионные вопросы диссидентанту. Отмечая добросовестность автора в выполнении диссертационной работы, оппонент считает необходимым высказать следующие вопросы.

1. В какой фазе стресса находились животные, которым вводили дала-ргин?

2. В научной новизне Вы указываете, что даларгин стимулирует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов. На каких фактах, полученных Вами, основывается это утверждение?

3. Как Вы считаете, факты об изменениях в крови, костномозговом кроветворении, строении селезенки, активности ПОЛ при гипотиреозе и при стрессе отражают физиологическую реакцию организма или патологическую, и поэтому являются частью патогенеза?

4. Считаете ли Вы, что открыли новое свойство препарата даларгина?

5. Чем был обусловлен выбор даларгина? Хотелось бы узнать, в каком направлении в настоящее время подобные препараты совершенствуются?

6. Каков физиологический аспект действия данного опиата (даларгина), он аналог тех продуктов, которые недопоставляет щитовидная железа или он аналог гормонов?

7. Почему в своей работе вы использовали именно иммобилизационный стресс-фактор для инициации стресса в организме лабораторных животных?

Заключение

Диссертация Гармаевой Дэнсэмы Владимировны «Характеристика и коррекция морффункционального состояния красного костного мозга, селезенки, крови белых крыс при гипотиреозе в эксперименте и в условиях стресса» является самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне, в которой содержится решение проблемы, затрагивающей одну из актуальных тем ветеринарной медицине - совершенствование методов терапии гипотиреоза у животных.

По актуальности, научно-практической ценности, глубине проведенных исследований, научной обоснованности положений, выводов, практических предложений диссертационная работа в полной мере отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г.), а её автор - Гармаева Дэнсэма Владимировна -

заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности - 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук (03.00.04),
профессор, заведующий кафедрой есте-
ственно-научных дисциплин федераль-
ного государственного бюджетного об-
разовательного учреждения высшего
образования «Южно-Уральский госу-
дарственный аграрный университет»

Дерхо Марина Аркадьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Южно-Уральский государственный аграрный университет»

457103, г. Троицк Челябинской обл., ул. им. Ю.А. Гагарина, дом 13
тел +7 (35163) 2-00-10;

Сайт организации: <http://юургай.рф>
e-mail: tvi_t@mail.ru

