

О Т З Ы В

официального оппонента доктора биологических наук Еримбетова Кенеса Тагаевича на диссертационную работу **Хохловой Натальи Сергеевны** «Физиологические аспекты адаптивного гомеостаза кроликов в условиях промышленной технологии содержания», представленную к защите в диссертационный совет 99.2.093.04, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина», федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Брянский государственный аграрный университет», федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный аграрный университет имени И.И. Иванова», федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки)

Актуальность работы

В настоящее время вопросы адаптации животного организма при воздействии различных факторов остаются актуальными. Данное направление исследования имеет существенное значение как для биомедицины и ветеринарии, так и лабораторных и продуктивных животных. В частности, изучаются вопросы влияния стресса на животный организм. Состояние стресса является одним из защитных приспособительных механизмов организма на любое сильное раздражение извне, так называемым общим адаптационным синдромом (ОАС): изменением деятельности центральной нервной системы, эндокринных желез, метаболических процессов. Фаза резистентности при стрессе, которая и «является собственно адаптацией» при стрессорном воздействии, характеризуется активацией процессов, протекающих на тканевом и клеточном уровнях, обеспечивающих новый уровень гомеостазиса. Изменение гормонального фона осуществляется системой АКГГ-глюкокортикоиды, происходит мобилизация цАМФ, повышается синтез ряда структурных белков и ферментов, реагирует иммунная система, нарастает глюконеогенез. Однако при достаточно мощном по силе и длительности дисстрессорном воздействии не происходит перехода адаптивного процесса в стадию относительной резистентности с нормализацией признаков напряжения, а формируется стадия истощения, характеризующаяся серьезными нарушениями гормонального баланса и тканевого обмена веществ. В результате стрессовая реакция организма из неспецифического звена адаптации может превратиться в общее неспецифическое звено патогенеза, способствуя развитию целого ряда болезненных проявлений, и в предельном случае может привести даже к летальному исходу. Состояние организма, позволяющее ему «избежать» стадии истощения вследствие повышенной

устойчивости организма к различным неблагоприятным воздействиям было определено в конце пятидесятих годов прошлого века отечественным ученым Н.В. Лазаревым как «Состояние Неспецифически Повышенной Сопротивляемости» (СНПС). В современной отечественной научной литературе понятию СНПС обычно соответствуют термины «высокий (повышенный) уровень адаптационного потенциала» или «повышенная резистентность к неблагоприятным воздействиям различной природы». СНПС имеет определенное сходство со стадией резистентности однако, в отличие от неё СНПС оказывает регулирующее воздействие, оптимизирующее развитие ОАС, не являясь следствием (фазой) стресса. В СНПС, то есть в оптимальном для организма состоянии, существуют большие возможности, чем в стадии резистентности ОАС, избежать избыточного напряжения и, как следствие, перехода в стадию истощения.

Особенно остро стоит вопрос о прогнозировании состояний, пограничных между здоровьем и началом патологических процессов, динамике физиологических показателей при воздействии стрессоров, и установлении степени адаптированности каждого конкретного организма. В животноводстве особенную актуальность имеет изучение влияния технологических параметров на физиологические процессы животных. Наиболее полно описаны адаптационные процессы, происходящие вследствие воздействия на организм животных ограниченных во времени факторов, таких как транспортный стресс, световой режим, ветеринарные и зоотехнические мероприятия. Кроме того, при интенсификации производства существенно увеличивается физиологическая нагрузка на животных, участвующих в воспроизводстве, что приводит к снижению резистентности и, как следствие, влияет на их способности к адаптации. Поскольку кролик считается не только объектом получения животноводческой продукции, но и моделью для проведения лабораторных исследований, его физиологические и адаптационные возможности имеют особое значение в биомедицинских исследованиях и кролиководстве. Следует отдельно отметить, что в условиях промышленного ведения животноводства особо остро стоит вопрос гиподинамии, в связи с клеточным содержанием животных, вынужденной иммобилизацией. Описаны изменения физиологических параметров крови, сердечно-сосудистой системы, печени, сухожилий и других органов и систем.

В условиях современной технологии интенсивного ведения кролиководства широко используется клеточная система содержания. Постоянное давление на плантарную поверхность конечностей ведёт к образованию различных деструктивных изменений, которые классифицируются как заболевание под общим названием пододерматит, независимо от характера и степени изменчивости. В настоящее время большинство ученых связывают его развитие у кроликов со структурой напольного покрытия клеток и живой

массой. Стоит отметить, что данная проблематика рассматривается ими только со стороны патологического процесса. Однако, несмотря на значительный интерес к исследованию изменений в области опорной поверхности стоп с позиции развития адаптационного процесса в литературе имеется крайне мало работ, посвященных этой проблеме.

Поэтому актуальность представленной работы, цель которой было изучить особенности адаптационно-компенсаторных реакций кроликов разного физиологического состояния и половой принадлежности при клеточной технологии содержания, является весьма актуальной и современной. Для реализации цели были решены следующие задачи:

1. Проведен ретроспективный анализ распространённости изменений в области задних конечностей у кроликов основного стада, ремонтного и товарного молодняка.
2. Изучены особенности морфо-биохимических параметров крови в зависимости от стадии адаптации, физиологического состояния и пола.
3. Исследована взаимосвязь между показателями периферической крови и морфофункциональными изменениями иммунокомпетентных органов, печени и кожных покровов плантарной поверхности задних конечностей (ППЗК).
4. Установлена роль бактериологического фактора в развитии морфологических изменений на ППЗК.

Научная новизна исследования

В представленной работе получены важные данные по адаптации кроликов к хроническому давлению на плантарную поверхность стоп, на фоне гиподинамии. Впервые рассмотрены морфологические процессы на ППЗК с точки зрения теории адаптации и проведена оценка влияния на них бактериальной микрофлоры. Выявлен характер обменных процессов в зависимости от стадии адаптационного процесса, пола и физиологического состояния крольчих. Установлена морфофункциональная трансформация иммунокомпетентных органов, печени и кожных покровов в области ППЗК, при различной степени выраженности адаптационных изменений.

Степень обоснованности и достоверности результатов исследования

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается тем, что автором получены и проанализированы экспериментальные данные по изучению особенностей адаптационно-компенсаторных реакций кроликов разного физиологического состояния и половой принадлежности при клеточной технологии содержания.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов в работе Хохловой Н.С. базируются на подробном анализе отечественной и зарубежной литературы, хорошо разработанной экспериментальной модели, достаточном объеме экспериментальных

исследований с использованием в качестве биологической тест-системы кроликов разных половозрастных групп, физиологических состояний (самцы-производители, сукрольные самки, лактирующие самки) - 637 животных (ретроспективный анализ адаптационных изменений) и 146 кроликах, из которых 34 самца-производителя, 49 сукрольных самок, 63 лактирующих самок по стадиям адаптации с использованием высокоинформативных актуальных методов исследования (морфо-гематологических, патоморфологических, биохимических, бактериологических физиологических), применением адекватных статистических критериев (t-критерия) для обработки полученных экспериментальных данных и грамотно сформулированных выводах. Полученные результаты соответствуют поставленным в исследовании задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения.

Полученные данные не противоречат имеющимся в науке данным. Основные научные и практические положения диссертационной работы представлены, обсуждены и одобрены на всероссийских и международных научных и научно-практических конференциях: XXVII Международной научно-производственной конференции «Вызовы и инновационные решения в аграрной науке» (п. Майский, 2023); международной научно-практической конференции «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность: технологии, инновации, рынки, человеческие ресурсы (г. Казань, 2021); международной научно-практической конференции «Роль аграрной науки в устойчивом развитии АПК» (г. Курск, 2021); всероссийской (национальной) научно-практической конференции «Актуальные вопросы ветеринарной медицины: образование, наука, практика» (г. Москва, 2021); актуальные вопросы аграрной науки: Материалы Национальной научно-практической конференции (г. Ульяновск, 2021); XXV международной научно-производственной конференции «Роль науки в удвоении валового регионального продукта» (г. Белгород, 2021); материалы национальной научно-производственной конференции «Актуальные вопросы современной ветеринарии» (г. Белгород, 2021); XXIV международной научно-производственной конференции «Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее» (г. Белгород, 2020).

По материалам диссертационной работы опубликовано 14 статей в отечественных и зарубежных журналах, из них 8 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ и индексируемых в международных базах данных Web of Science (WoS), Scopus, Russian Science Citation Index (RSCI).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования определяется углублением и расширением знаний об адаптационных процессах в организме кроликов в условиях гиподинамии и

хронического давления на плантарную поверхность стоп, особенностях и характере протекания обменных процессов, а также их отражении на иммунокомпетентных органах у животных разного пола и физиологического состояния.

Практическая значимость определяется тем, что применение предложенной классификации стадий адаптационного процесса в экспериментах на племенных кроликах позволяет адекватно и рационально подойти к выбраковке животных и повысить эффективность использования племенного поголовья. Результаты исследований могут служить основанием для создания базы данных физиологических, биохимических показателей у кроликов в условиях адаптации при изучении курса «Физиология и этология животных» и проведении научных исследований. Полученные результаты применены при разработке «Методики селекционного отбора кроликов в племенное ядро», награжденной золотой медалью на XXIII Всероссийской агропромышленной выставке и ноу-хау «Способ оценки крольчих по комплексу признаков» №2021084. Полученные практические результаты активно используются в процессе реализации программ научно-образовательных центров.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертация Хохловой Н.С. является целостной и завершенной работой. Автореферат полностью соответствует диссертационной работе. Диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Содержание научно-квалификационной работы соответствует паспорту научной специальности 4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (биологические науки), а именно пунктам: 1. «Топография и строение тела и органов животных в условиях нормы и изменчивости в фило- и онтогенезе, под воздействием экзогенных и эндогенных факторов и в эксперименте»; 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»; 3. «Механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических процессов и функций у животных»; 4. «Закономерности и механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма, физиологических процессов и функции 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»; 7. «Общепатологические процессы у животных, патогенетические механизмы и патоморфологические изменения при болезнях различной этиологии. Методы установления основного заболевания, его осложнений при сопутствующих патологических процессах и их роль в танатогенезе»; 13. «Морфофункциональный статус и взаимосвязь его с репродуктивной способностью животных. Воспроизводительная функция у животных, трансплантация эмбрионов. Ветеринарная гинекология и андрология».

Объем и структура работы

Материалы диссертационной работы изложены на 171 страницах и включает: введение; обзор литературы; материал и методы исследований; результаты исследований; обсуждение полученных результатов; заключения; выводы; предложения производству; перспектива дальнейшей разработки темы; список использованных сокращений; список литературы; приложения. Список литературы насчитывает 238 источника, в том числе 113 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 47 рисунками и 6 приложениями.

Диссертационная работа содержит все необходимые разделы для кандидатской диссертации и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, предложения производству, списка литературы и приложения.

Общая характеристика работы

В разделе «**Введение**» охарактеризована актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость исследования. Приведен список апробаций и публикаций по теме диссертационной работы.

Раздел «**Обзор литературы**» содержит четыре подразделов и один подраздел «Заключение по обзору литературы». Первый подраздел посвящен понятиям об адаптации и стрессе. Во втором подразделе приведены механизмы адаптационного процесса и их влияние на физиолого-биохимические показатели организма. В третьем подразделе рассмотрены стадии адаптационного процесса и его оценка. В четвертом подразделе освещены адаптационные возможности кожных покровов к экзогенным факторам. В конце раздела представлен в краткой форме пятый подраздел авторское заключение по обзору литературы. Обзор литературы соответствует выбранной теме и в полной мере отражает проблемы поставленные диссертантом. В целом, рассматриваемые автором данные хорошо подобраны и изложены хорошим литературным языком.

Описанию результатов диссертационного исследования предшествует раздел **«Материалы и методы исследований»**, которая соответствует решаемым задачам и представлена общая схема исследований. В работе было задействовано большое количество животных - 637 особей (ретроспективный анализ адаптационных изменений) и 146 кроликах, из которых 34 самца-производителя, 49 сукрольных самок, 63 лактирующих самок по стадиям адаптации. Методы, использованные автором в диссертационном исследовании, адекватны поставленным задачам. Многообразие использованных автором методов (морфо-гематологических, патоморфологических, биохимических, бактериологических физиологических) при проведении 3 серий экспериментов на половозрелых самцах-производителях (возраст – 5-8 месяцев); на сукрольных самках (возраст – 4-5 месяцев, последняя треть беременности); на лактирующих самках (возраст – 6-7 месяцев, 30 сутки лактопоза) также следует отнести к несомненным достоинствам работы. Результаты экспериментов автором были обработаны с помощью соответствующих современных статистических и аналитических методов. В связи с тем, что большая часть выборки данных удовлетворяли критериям нормального распределения, для оценки статистической значимости различий между исследуемыми показателями у животных автор использовал параметрический t-критерий Стьюдента. При этом меньшая часть выборки данных не удовлетворяли критериям нормального распределения. Автор в таких случаях, почему-то не применил непараметрические параметры.

В основной части раздела **«Результаты исследований»** отражена суть проведенных работ, анализируются полученные результаты, последовательно излагаются полученные результаты, числовые данные приведены в виде таблиц, наиболее значимые эффекты хорошо проиллюстрированы рисунками. Толкование всех представленных результатов является адекватным полученному фактическому материалу, что демонстрирует способность автора анализировать полученные результаты. В начале раздела проведен ретроспективный анализ адаптационных изменений – плантарной поверхности задних конечностей различных половозрастных групп кроликов в условиях учебно-научной лаборатории кролиководства ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, в течение 4 лет обследовано 637 голов. Также в разделе приведены параметры адаптационных процессов (изменения гематологических показателей, состояние азотистого, липидно-углеводного, минерального обменов), в организме самцов-производителей, беременных самок, лактирующих самок. В завершении раздела проведена оценка адаптационного следа в иммунокомпетентных органах и кожных покровах (влияния адаптации на гистоструктуру подколенного лимфатического узла, селезенки, тимуса, печени, кожи опорной поверхности лап задних

конечностей), а также представлены микробиоценоз кожного покрова лап в условиях адаптации, результаты экономической эффективности.

В разделе **«Обсуждение полученных результатов»**, представленной на 26 страницах, приведен анализ данных большой экспериментальной работы, выполненной Н.С. Хохловой. В этом разделе отражена суть проведенных работ, анализируются полученные результаты, наиболее значимые установленные закономерности хорошо проиллюстрированы рисунками. Толкование всех представленных результатов является адекватным полученному фактическому материалу, что демонстрирует способность автора анализировать полученные результаты. Проведенный Хохловой Н.С. анализ позволил предложить градацию адаптационных изменений, формирующихся у кроликов основного стада на плантарной поверхности задних конечностей при хроническом давлении сетчатого пола в условиях гиподинамии на основании методических приемов классификации адаптационных процессов (предложенных Р.М. Баевским). Отсутствие изменений и минимальное напряжение регуляторных систем автором отнесено к I стадии; проявляющиеся аллопециями и оmozоленностями в исследуемой области, обусловленные напряжением регуляторных систем – ко II; геморрагические изменения на дистальной части задних конечностей при развитии перенапряжения – к III. Состояние срыва механизма адаптации и появления клинических признаков, указывающих на развитие болезни – срыв адаптации – к IV стадии.

В разделе **«Заключение»** дается краткий анализ полученных результатов, плавно переходящий подразделу **«Выводы»**.

Семь выводов аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования, логически связаны с доказательством положений, выносимых на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложения производству. Животных с аллопециями и оmozоленностями (II стадия) на плантарной поверхности конечностей рекомендуется оставлять в основном стаде и использовать в целях репродукции. Кроликов с признаками геморрагических изменений на плантарной поверхности конечностей (III стадия) необходимо подвергать выбраковке, так как данное состояние не стабильно и достаточно быстро может переходить в IV стадию с последующим развитием пододерматита.

Полученные экспериментальные данные могут быть основой для создания базы данных физиологических показателей у кроликов в условиях адаптации при изучении курса «Физиология и этология животных» и проведении научных исследований. Результаты были использованы при разработке «Методики селекционного отбора кроликов в племенное ядро», награжденной золотой медалью на XXIII Всероссийской

агропромышленной выставке и ноу-хау «Способ оценки крольчих по комплексу признаков» №2021084. Полученные практические результаты активно используются в ходе реализации программ научно-образовательных центров.

Личный вклад соискателя заключается в ее непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Все экспериментальные данные, изложенные в диссертации, а также их анализ, систематизация и оценка результатов, формулирование выводов выполнены автором самостоятельно под научным руководством доктора биологических наук, профессора Семенютина Владимира Владимировича.

Вопросы и пожелания

Принципиальные замечания по диссертации отсутствуют. Имеется несколько вопросов и пожеланий:

1. Чем Вы объясните большую частоту и выраженность адаптационных изменений у самцов по сравнению с самками. Каков физиологический механизм?

2. Учитывали ли потребление корма кроликами? Состояние аппетита?

3. По данным таблицы 4 на странице 60 концентрация мочевины резко почти в 2 раза падает на второй стадии по сравнению на первой и третьей стадии адаптации. Аналогичная картина по активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. При этом уровень общего белка значительно возрос с первой по третьей стадии адаптации. Нет ли здесь противоречия? Чем Вы объясните данный феномен?

4. По данным таблицы 4 на странице 60 в начале развития адаптационного процесса концентрация общего билирубина составляла $8,21 \pm 0,54$ мкмоль/л, на 2 стадии резко снижалась в 2,8 раза с последующим увеличением в 3,6 раза на 3 стадии. Чем можно объяснить такие резкие изменения в концентрации общего билирубина при незначительной вариации по содержанию эритроцитов и гемоглобина в крови?

5. По данным таблицы 5, на странице 62 на 1 стадии адаптации уровень триацилглицерола составлял $0,46 \pm 0,05$ мкмоль/л, на 2 стадии увеличивался в 3,8 раза с последующим резким снижением на 3 стадии в 4 раза. Аналогичная направленность изменений отмечена для глюкозы. Как Вы можете объяснить данные результаты?

6. Вы проводили исследования на кроликах породы Серебристый. Насколько можно экстраполировать полученные Вами данные на другие породы кроликов?

7. Вопрос методического характера. Вы концентрацию глюкозы определяли в сыворотке крови? Насколько корректно определять уровень глюкозы в сыворотке крови?

8. В тексте встречаются некорректные предложения, например, на странице 119 «Их снижение могло свидетельствовать об активном использовании АлАт и АсАт в глюконеогенезе, что вызывало повышение уровня глюкозы в сыворотке крови у самцов»

производителей». В данном случае активно могут использоваться аминокислоты в процессе глюконеогенеза, но не ферменты АлАт и АсАт. Они могут только катализировать реакции переаминирования.

9. В тексте встречаются опечатки, например, на странице 120 слово «Доставерное» вместо «Достоверное», а также «Характенрые» вместо «Характерные», «Аспете» - «Аспекте».

Все вопросы и пожелания носят рекомендательный характер и не меняют общей положительной оценки диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа **Хохловой Натальи Сергеевны** на тему «Физиологические аспекты адаптивного гомеостаза кроликов в условиях промышленной технологии содержания», под руководством доктора биологических наук, профессора Семенютина Владимира Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи по изучению физиологических аспектов адаптивного гомеостаза кроликов в условиях промышленной технологии содержания. По методическому уровню, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа **Хохловой Н. С.** соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 г. № 1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор **Хохлова Наталья Сергеевна** заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 4.2.1 – Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

Гражданин РФ,

Специалист

ООО Научно-исследовательский
Технологический центр «Превентивной
информационной медицины»

28. 08. 2024 г.

доктор биологических наук
по специальностям 03.01.04 – биохимия
и 03.03.01 – физиология

Подпись Еримбетова К.Т. заверяю:

Административно-управленческий аппарат

Специалист по кадрам

249031, Россия, Калужская обл.,

г. Обнинск, ул. Киевское шоссе, д.3.

Телефон: 8(484) 39-9-72-58

Факс:8(484) 39-6-58-79

www.pam-alliance.ru E-mail: biomed@pam-alliance.ru



Еримбетов Кенес Тагаевич

А. В. Туркова