

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора сельскохозяйственных наук, профессора, заведующего лабораторией воспроизводства и репродуктивных технологий Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства (ВНИИОК) ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр» Айбазова Али-Магомета Муссаевича на диссертацию Сулаймановой Риммы Тагировны «Морфологические изменения гонад млекопитающих при экспериментальном воздействии препаратов эстрогенового ряда в пренатальном периоде», представленной в диссертационный совет 35.2.036.02 при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

1. Актуальность избранной темы

В современном животноводстве в связи с необходимостью интенсификации использования продуктивных животных с целью повышения производства разнообразной продукции используются различные гормональные препараты. В частности, в ветеринарной и зоотехнической практике для стимуляции и коррекции воспроизводительной функции, повышения оплодотворяемости животных применяют разные программы экзогенного воздействия, которые являются важным экономическим приемом увеличения производства сельхозпродукции. Интенсивное развитие и практическое применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) также основано на использовании широкого спектра синтетических аналогов гормонов с целью регуляции и управления репродуктивными процессами. Кроме того, особенности современного животноводства, основанного на промышленных технологиях получения продукции, предусматривают помещение животных в искусственные условия, что, в свою очередь, приводит к нарушению репродуктивной функции, гормональным дисфункциям, низкой фертильности, нарушениям онтогенеза плода и другим отклонениям, требующим экзогенной гормонотерапии.



Что касается степени разработанности темы, то автором проделан глубокий и всесторонний анализ научной литературы, при этом следует подчеркнуть, что большинство литературных источников имеют горизонт ретроспекции менее 10 лет. Диссертант провела анализ предметной области исследований, отраженных в отечественных и зарубежных научно-информационных источниках и делает вывод, что имеется достаточно современных работ, посвященных характеристике вредных факторов среды, влияющих на деятельность репродуктивной системы млекопитающих, а также воздействию гормонов, синтетических эстрогенов и их аналогов в период внутриутробного развития плода, что подтверждает актуальность исследований.

В то же время автор подчеркивает отсутствие сведений о какой-либо унифицированной, четко и ясно регламентированной по дозам, используемым подходам и критериям оценки биологической модели, которая выявляла бы изменения в репродуктивных органах, проявляющиеся во взрослом периоде жизни у потомства, обусловленные пренатальной гиперэстрогенией.

Это понимание позволило соискателю правильно сформулировать **цель работы**, которая состояла в экспериментальном изучении морфологических изменений в гонадах потомства лабораторных млекопитающих при воздействии на материнский организм разных доз препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов. В соответствии с этой целью диссертант поставила четкие и конкретные **задачи исследований** по разработке экспериментальной модели воздействия эстрогенов на развитие гонад у потомства, проявляющейся в разной степени морфологических изменениях в зрелом возрасте, провела многолетние методически грамотные и глубокие собственные эксперименты, позволившие представить новые рекомендации, развивающие теоретическое обоснование данной проблемы и дающие несомненные практические преимущества.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии с темой научно-исследовательской работы «Морфологические особенности репродуктивной функции млекопитающих в условиях воздействия экологических факторов» (регистрационный номер НИОКТР 01201463136, дата регистрации — 19.05.2014).

Диссертационное исследование выполнено соискателем самостоятельно.

Выше изложенное позволяет сделать заключение, что проведенное соискателем Сулаймановой Р.Т. научное исследование, направленное на экспериментальное изучение морфологических изменений в гонадах потомства лабораторных млекопитающих при воздействии на материнский организм разных доз препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов, приобретает особую актуальность.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором проведен анализ 408 источников отечественной и зарубежной литературы по рассматриваемой проблеме, что позволило объективно и корректно определить тему диссертационного исследования, а также сформулировать ее цель и задачи, которые дают представление об объеме и характере проведенных исследований.

Научные эксперименты базировались на применении ГОСТов, инструктивных документов, общепринятых, а также частных, хорошо апробированных методик. В проведении исследований были использованы как общенаучные (анализ, синтез, системный подход, селективность, фотографирование, методы статистической обработки результатов), так и специальные (соматометрические, гистологические и иммуногистохимические) методы исследований, позволяющие выполнить исследования на высоком методическом уровне.

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации Сулаймановой Р.Т., подтверждены достаточным количеством

фактического материала, полученного в ходе морфологических, гистологических и иммуногистохимических исследований, выполненных на сертифицированном оборудовании. Полученные числовые данные подвергнуты статистическому анализу и сведены в таблицы.

3. Достоверность и новизна научных исследований, положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна. В ходе выполнения экспериментов на белых мышах автором дано научное обоснование возникновения возможных повреждений в яичниках и семенниках потомства при применении препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов матерям в период беременности. Получены новые сведения о разной степени соматометрических изменений в общих размерах тела и его частей у рожденного потомства на фоне применения матерям препаратов синестрол и фулвестрант. Впервые установлено, что введение веществ с эстрогенной и антиэстрогенной активностью приводит к различным патологическим нарушениям в структурной организации яичников и семенников, при этом доказано, что органы репродуктивной системы потомства мужского пола подвержены изменениям в меньшей степени, чем у особей женского пола. Впервые диссертантом проведено исследование экспрессии маркеров пролиферации, ингибитора апоптоза и индуктора апоптоза на клеточном и субклеточном уровнях в тканях яичников и семенников потомства, рожденного матерями на фоне применения им различных доз синестрола и фулвестранта, выявило пролиферативные изменения и повреждения в эндокринном аппарате, которые можно рассматривать как морфофункциональные предикторы нарушений их функции. Полученные экспериментальные данные позволили автору разработать и запатентовать 2 способа моделирования в эксперименте возможных отдаленных последствий на гонады потомства при введении в материнский организм препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов, что также свидетельствует о высокой научной новизне.

Работа Сулаймановой Р.Т. выполнена на высоком научно-методическом уровне, достаточном объеме материала. Достоверность исследований основана на том, что все соматометрические, гистологические, иммуногистохимические исследования и полученные с их помощью морфометрические данные, проведены на сертифицированном оборудовании, с последующей статистической обработкой. Все научные положения, выводы и предложения аргументированы, обоснованы собственными данными и не противоречат сведениям, полученным предшествующими исследованиями по пренатальному воздействию стероидных гормонов на яичники и семенники потомства млекопитающих, а также отражают содержание диссертации и полностью отвечают цели и задачам, поставленным на их решение. Автором разработаны и запатентованы два способа моделирования в эксперименте возможных отдаленных последствий на гонады потомства при введении в материнский организм препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов.

Сведения, представленные в диссертации Сулаймановой Р.Т., получены от 267 белых беспородных лабораторных мышах. Белые беспородные лабораторные мыши были разделены на 9 экспериментальных групп. Работа обильно иллюстрирована микрофотографиями хорошего качества, что еще раз подтверждает достоверность и оригинальность результатов проведенных исследований.

4. Соответствие диссертации и автореферата критериям

«Положения о порядке присуждении ученых степеней»

Диссертация и автореферат Сулаймановой Р.Т. оформлены методически правильно. Цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также выводы и практические предложения в диссертации и автореферате полностью идентичны. Материал, изложенный в диссертации и автореферате, научно обоснован, логичен, практически интересен.

Диссертация и автореферат полностью соответствуют требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842.

5. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы.

Автором определена актуальная научная проблема, четко сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. Применяя морфологические, гистологические и иммуногистохимические методы, автор лично выполнил и проанализировал результаты исследований, обобщил полученные сведения и сформулировал выводы. Авторский вклад в решение научной проблемы в области биологии, ветеринарии и репродуктологии млекопитающих при выполнении диссертационной работы не вызывает сомнения и составляет, на мой взгляд, более 90%.

6. Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация написана простым, понятным языком, легко и с интересом читается. Следует отметить умение автора кратко, последовательно и содержательно излагать материалы, акцентируя внимание на наиболее важных проблемах, делать логические выводы. Хочется особо выделить блестящую иллюстрацию результатов экспериментов четкими и информативными рисунками (фото), которые могут стать эталонными при проведении подобных исследований другими исследователями.

Диссертация изложена на 257 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений и списка литературы. Работа иллюстрирована 122 рисунками, а цифровые данные представлены в 37 таблицах. Список литературы содержит 408 источников, из них 212 зарубежных.

Введение изложено на 11 страницах, где автор раскрывает актуальность избранной темы и степень ее разработанности, приведены цель, задачи,

объект и предмет исследования. Раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад соискателя. Основные научные положения, приведенные в диссертации, позволяют составить исчерпывающее впечатление о предмете исследований, имеют высокую степень аргументированности и обоснованности. Приведены сведения о количестве публикаций по теме диссертации, а также об объеме и структуре работы.

Сулаймановой Р.Т. проведен тщательный обзор литературы, где представлена объективная и подробная информация по вопросам воздействия гормонов, синтетических эстрогенов и их аналогов в период внутриутробного развития плода; соматометрических показателей потомства в постнатальном онтогенезе при воздействии эстрогенов на материнский организм; характеристики вредных факторов среды, влияющих на деятельность репродуктивной системы; воздействия эстрогенов и антиэстрогенов на репродуктивную систему потомства. Объем главы «Обзор литературы» - 50 страниц.

В разделе «Материал и методы исследования» - объемом 16 страниц, последовательно изложена схема проведения исследований, которые проведены с 2013 по 2022 год. Автором применен комплекс современных морфологических, гистологических и иммуногистохимических методик, которые полностью способствуют решению поставленных задач. Автором разработаны и запатентованы два способа моделирования в эксперименте возможных отдаленных последствий на гонады потомства при введении в материнский организм препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов. Цифровой материал обработан биометрически. Эксперименты проведены на достаточном поголовье, что также свидетельствует о высокой обоснованности и достоверности полученных результатов. Для статистической обработки числовых данных использована программа

STATISTICA V.7.0 и данные оценивались с помощью критерия Шапиро — Уилка, критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, критерия Краскела-Уоллиса с последующим сравнением групп с помощью критерия Данна.

В главе 2.2. представлены результаты исследований объемом 126 страниц, которые включает подразделы, отражающие сущность диссертационной работы. Автор констатирует, что введение эстрогенов и стресс материнского организма вызывает комплекс нейрогормональных сдвигов в организме плода, который соответствует его стрессовому состоянию. Показано, что введение различных доз препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов беременным самкам на стадии E11.5 отражает нелинейности структурных изменений яичников и семенников у потомства на макроскопическом и микроскопическом уровнях. При этом автор отмечает, что характер изменений в структурно-функциональной организации яичников и семенников потомства в постнатальном онтогенезе при однократном введении препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов беременным самкам лабораторных мышей зависит от дозы вводимых препаратов. Установлено, что у потомства женского пола, полученного от беременных самок лабораторных мышей при однократном применении эстрогенового и антиэстрогенового рядов, морфологические нарушения в постнатальном периоде развития гонад по степени и уровням проявления более выражены по сравнению с потомством мужского пола. Экспрессия маркера пролиферации (Ki-67), ингибитора апоптоза (Bcl-2) и индуктора апоптоза (p53) в гонадах потомства на субклеточном уровне отражает степень повреждений при применениях препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов, вводимых беременным самкам на стадии E11.5.

В «Заключении» - объемом 4 страниц, изложены и обобщены основные итоги выполненной автором работы. Представлено 8 выводов, которые отражают основные результаты исследований. Практические рекомендации производству, сформулированные автором, даны по материалам работы и

имеют существенное хозяйственное значение. Они в полной мере раскрывают возможности внедрения полученных автором материалов и разработанных методик в практику специалистов биологического, ветеринарного и сельскохозяйственного профиля, способствуя повышению продуктивности и сохранению здоровья животных.

7. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Работа Сулаймановой Р.Т. посвящена исследованию особенностей морфологических изменений яичников и семенников потомства самок белых беспородных лабораторных мышей при экспериментальном воздействии разных доз препаратов эстрогенового (синэстрол) и антиэстрогенового (фулвестрант) рядов во время беременности. Полученные данные могут применяться при написании учебных и справочных пособий. Разработанные автором способы моделирования в эксперименте возможных отдаленных последствий на гонады потомства при введении в материнский организм препаратов эстрогенового и антиэстрогенового рядов могут быть использованы в репродуктологии млекопитающих биологами и зооветеринарными специалистами, в научно-исследовательских работах и при лабораторной диагностике животных.

8. Апробация полученных результатов исследования

Основные результаты исследований опубликованы 56 научных работах, в том числе: 15 статей в изданиях, включенных в Перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций, и 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus; изданы 1 монография и 2 единицы методических рекомендаций; получен два патента РФ на изобретение.

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и получили положительную оценку на многочисленных Международных и Российских

конференциях, съездах и конгрессах Международной ассоциации анатомов, гистологов и эмбриологов, проводимых в Российской Федерации и за рубежом.

Изданные в соавторстве 2 единицы методических рекомендаций, рассмотрены и утверждены на заседании учебно-методической комиссии факультета ветеринарной медицины и биотехнологического факультета ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ, (протокол № 6 от 15 мая 2023 г.) и Научно-методическим советом при Федеральном учебно-методическом объединении по укрупненной группе специальностей и направлению подготовки высшего образования «Ветеринария и зоотехния» (протокол № 37 от 16 мая 2023 г.).

9. Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации изложен на 43 страницах и включает в себя общую характеристику работы, основную часть, заключение и список опубликованных работ по теме диссертации. Автореферат содержит все главы и разделы диссертации и отражает ее основные положения.

10. Замечания и вопросы по диссертации

1. К сожалению, автор не приводит полную схему собственных исследований, ограничиваясь табл. 2 и 3, что снижает восприятие масштабности проведенных исследований.

2. с.69. Автор в «Методике» иногда приводит литературные данные, иногда – результаты собственных исследований, что, на взгляд рецензента, не является классическим. В главе «Методика» хотелось бы видеть четкие ссылки на общепринятые и частные методики, которые использовались диссертантом, в том числе и для целей верификации данных автора.

3. Вызывает сожаление, что автор не включил в диссертацию интересные данные о размерах и форме гонад (яичников и семенников) в разрезе экспериментальных групп.

4. с.84-87. Было бы более информативным и доказательным, если бы автор привела не только средние данные по группам мышей (интактная, контрольные, экспериментальные), но и лимит исследуемых показателей в пределах каждой группы.

5. Диссертант не поясняет, почему практически все исследуемые показатели резко снижаются у мышей контрольной группы по сравнению с интактной группой.

6. Автор часто употребляет термин «стероидный гормон» в отношении препарата синэстрол, в то время как действующее вещество синэстрола является стилибен, который химически не относится к стероидным гормонам, хотя по биологическим свойствам близок к ним.

7. По нашему мнению, вывод автора, что «введение веществ с эстрогенной и антиэстрогенной активностью приводит к различным патологическим нарушениям в структурной организации яичников и семенников» представляется слишком категоричным. Более точным, на наш взгляд, является утверждение автора о том, что «разработаны и апробированы модели, позволяющие прогнозировать возможные отдаленные повреждения в гонадах потомства, полученного от матерей, которым вводили препараты эстрогенового и антиэстрогенового рядов в период беременности» (с.209).

Отмеченные недостатки не носят принципиальный характер, не требуют внесения изменений в текст и не умаляют очевидных достоинств диссертации.

12. Заключение по диссертационной работе

В целом, диссертация Риммы Тагировны Сулаймановой является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы, в области биологии, ветеринарии и репродуктологии млекопитающих, по обоснованному использованию эстрогенподобных веществ.

Актуальность темы, новизна и высокий методический уровень проведенных исследований, тщательный анализ экспериментальных данных, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций производству, научная и практическая значимость полученных результатов и их достоверность позволяют сделать заключение, что диссертационная работа **Сулаймановой Риммы Тагировны** на тему: **«Морфологические изменения гонад млекопитающих при экспериментальном воздействии препаратов эстрогенового ряда в пренатальном периоде»** соответствует критериям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология.

29 января 2024 года

Официальный оппонент,
доктор сельскохозяйственных наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
воспроизводства и репродуктивных технологий
ВНИИОК – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ»

 Айбазов Али-Магомет Муссаевич

Всероссийский НИИ овцеводства и козоводства – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», 355004, Российская Федерация, Ставропольский край, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 15;
e-mail: velikii-1@yandex.ru; тел.: +7(8652) 719559.

Подпись д.с.-х. н. профессора А.-М.М. Айбазова заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ»,
кандидат сельскохозяйственных наук





С.Н. Шкабарда