

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора, и.о. проректора по
учебной деятельности
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ставропольский
государственный медицинский университет»

Министерства Здравоохранения
Российской Федерации

А.Б. Ходжаян

«24» августа 2022 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Рожковой Ирины Семеновны «Хронобиологические аспекты онтогенеза в экспериментальной модели хронического стресса и его коррекции комплексом антиоксидантов», представленную к защите в диссертационный совет 24.2.267.02 при ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных (биологические науки)

Актуальность темы диссертации. Диссертационное исследование соискателя посвящено актуальной проблеме современной биологии и физиологии – изучению хронобиологических закономерностей и морфофункциональной организации органов иммунной системы на разных этапах онтогенеза в норме, в условиях хронической гипоксии, вызванной воздействием сероводородсодержащего газа, происходящих на фоне модификаций окологосударственных ритмов в онтогенетическом аспекте. Диссертационная работа И.С. Рожковой имеет фундаментальный характер и представляет собой дальнейшее развитие одного из научных направлений,

разработанных профессором А.Н. Бекчановым и его школой, по изучению биоритмологических процессов и хроноэкологических аспектов в морфологических исследованиях в норме и на фоне стресса.

Актуальность выбранной автором темы не вызывает сомнений, так как любой биологический объект существует не только в пространстве, но и во времени. В качестве критерия морфологической зрелости и показателя функциональной активности ткани диссертантом вполне обосновано, выбраны околочные клеточные ритмы белкового метаболизма, поскольку изученные автором колебательные процессы являются неотъемлемым свойством самой клетки, отражают нестабильность протекающих в ней метаболических процессов. Регистрируя особенности таких колебаний при воздействии стрессогенных антропогенных факторов, можно выявить токсический эффект. Особый интерес исследуемой проблемы обусловлен влиянием серосодержащих продуктов выделяемых в процессе переработки газового сырья на современном Астраханском газопромышленном комплексе. Одним из факторов экологической опасности для жизнедеятельности организма является сероводород. Являясь составным компонентом природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения, сероводород проникает через гистогематические барьеры и действует в объеме циркулирующей крови, нарушая обменные процессы между микроциркуляторным руслом и клетками. Выраженность защитных реакций организма на внешние воздействия во многом зависит от морфофункционального состояния тканей органов иммунной системы. В связи с этим, изучение биоритмальных и тканеспецифических особенностях реакции органов иммунной системы в онтогенетическом аспекте с учетом влияния экстремальных условий внешней среды является весьма актуальным и перспективным, а также будет иметь несомненный интерес для понимания механизмов поддержания гомеостаза и адаптации к работе в условиях гипоксии.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа И.С. Рожковой оформлена согласно требованиям пп. 9, 10 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 и отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям. Работа изложена на 388 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение и выводы. Список литературы обширен и включает 658 источников, в том числе 408 – отечественных и 250 – зарубежных. Работа иллюстрирована 48 таблицами, 170 рисунками и микрофотографиями, двумя схемами.

Во введении автор аргументирует актуальность темы, степень ее разработанности, раскрывает новизну исследования

Цели и задачи работы сформулированы четко и отражают направленность исследования.

Решение поставленных задач автором осуществляется поэтапно, в каждой из глав своей работы приводятся данные исследования, позволяющие выйти на комплексный результат, содержащий научную новизну.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору и сравнительному анализу отечественных и зарубежных литературных источников, содержит 4 подраздела, в которых представлена информация по проблемам, изложенным в диссертации. Автор уделяет большое внимание анализу формирования окологасовых ритмов и ответной реакции организма человека и животных, развивающихся на фоне стрессогенных воздействий. В целом обзор литературы обширен и является обоснованием для постановки задач дальнейшего исследования и обсуждения полученных результатов.

Вторая глава диссертации содержит подробную информацию об объектах исследования и методах, использованных для получения необходимых данных. Изложены условия моделирования хронического эксперимента при ингаляции воздушно-газовой смеси, указаны лабораторные животные и подразделение их в соответствии с возрастом на три группы:

первая: молодые (неполовозрелые) – от 15 дней до 1 месяца; вторая: половозрелые – 6 – ти месячного возраста; третья: старые – 2-х лет жизни. В свою очередь, экспериментальные животные были подразделены еще на две подгруппы: 1) животные, подвергавшиеся ингаляционному воздействию серосодержащим природным газом, в концентрации $90 \pm 4 \text{ мг/м}^3$ по сероводороду; 2) животные, подвергавшиеся ингаляционному воздействию серосодержащим природным газом, в концентрации $90 \pm 4 \text{ мг/м}^3$ по сероводороду на фоне комплексного введения антиоксидантов (тималина и альфа-токоферола ацетата). Методологическая основа работы представлена комплексным подходом к изучению хронобиологических аспектов онтогенеза иммунной системы с использованием биохимических, общегистологических и цитофотометрических методов исследования. Объем материала является достаточным, выбранные методики отвечают цели и задачам исследования. Все количественные данные обрабатывались статистически и не вызывают сомнения.

В последующих главах исследования с 3 по 7, изложены результаты собственных исследований, включающих три этапа: изучение динамики хронобиологических и структурно-функциональных процессов в тканях органов иммунной системы и в плазме крови на разных этапах онтогенеза в естественных условиях жизнедеятельности лабораторных животных (крыс), а так же при экспериментальном моделировании гипоксического стресса и его коррекции комплексом антиоксидантов. Основные результаты исследования иллюстрированы рисунками, сведены в таблицы и схемы.

Автором выявлены особенности свободно-радикальных процессов в плазме крови, в иммунокомпетентных органах крыс и проведена оценка влияния газообразных серосодержащих поллютантов на уровень перекисного окисления липидов и окислительную модификацию белков на изучаемых этапах онтогенеза и в условиях применения антиоксидантов.

Прослежена взаимосвязь структурных изменений в лимфатических узлах, тимусе и селезенке крыс с возрастом экспериментальных животных и

были установлены эффекты влияния на этапах онтогенеза используемого комплекса антиоксидантов.

Автором доказано, что воздействие продуктов Астраханского газоконденсатного месторождения не только приводит к изменениям в морфологии клеток, но и нарушает хронобиологическую систему организма на разных уровнях организации (клеточном и тканевом). Так же И.С. Рожковой установлено, что витамин Е и тималин оказывают антиоксидантное и антиапоптотическое в органах иммунной системы крыс всех возрастных групп, но с более выраженным эффектом у неполовозрелых и старых животных. Полученные результаты являются новыми и вносят важный вклад в изучение механизмов и закономерностей формирования хронофизиологических процессов в организме под влиянием экологических факторов среды, в изменение характера и интенсивности биоритмальных процессов при воздействии природного сероводородсодержащего газа, а так же в условиях введения комплекса антиоксидантов на фоне гипоксического стресса.

В разделе «Обсуждение результатов» И.С. Рожкова приводит анализ собственных результатов исследования, сопоставляя их с данными научной литературы. Эта глава посвящена обобщению функциональной активности плазмы крови и органов иммунной системы в онтогенезе у животных при стрессе и в условиях введения комплекса антиоксидантов.

Основные положения, выводы и научно-практические рекомендации автора логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Вышеуказанная структура диссертации позволяет автору успешно решить поставленные задачи и получить достаточно интересные результаты.

По своему содержанию диссертационная работа «Хронобиологические аспекты онтогенеза в экспериментальной модели хронического стресса и его коррекции комплексом антиоксидантов», соответствует отрасли знаний – биологические науки, специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

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

Проведенный глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы позволили И.С. Рожковой получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, а так же грамотно сформулировать цель и определить задачи исследования. Основные положения, выносимые на защиту, четко сформулированы. Обоснованность выводов определяются достаточным числом наблюдений, продуманным методическим и методологическим дизайном исследования. Использование современных общегистологических, цитофотометрических и биохимических методов, а также адекватных методов статистического анализа при помощи прикладных компьютерных программ, позволило автору получить высокий уровень достоверности представленных результатов исследования. Практические рекомендации опираются на данные диссертационной работы и являются обоснованными. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных конференциях, конгрессах, симпозиумах. По материалам исследования опубликовано: 51 научная работа, в том числе статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций - 16, статьи в международных научных журналах – 14 (в том числе статьи в изданиях Scopus, WoS, UIRichs Web – 10), 1 – монография «Околочасовые клеточные ритмы при различных функциональных состояниях организма и токсическом воздействии», 4 – учебных пособия.

Новизна полученных результатов исследования заключается в том, что автором впервые:

- установлено, что маркером функциональной активности плазмы крови и тканей органов иммунной системы в онтогенезе животных является околочасовой ритм содержания белков в норме и в условиях стресса, проявляющийся в изменении кинетических кривых: в снижении амплитуды колебаний, изменении периодов ритма.

- с применением хронобиологического, биохимических, общегистологических и цитофотометрических исследований изучены структурно-функциональные и биохимические показатели развития тканей органов иммунной системы крыс на разных этапах постнатального онтогенеза в норме, при воздействии природного сероводородсодержащего газа и в условиях применения комплекса антиоксидантов на фоне стресса.

- сопоставлена интенсивность ритмической организации и показаны неизвестные ранее отличия в динамике окологасовых ритмов содержания изучаемых белков в плазме крови, тимусе, в лимфатических узлах и селезенке крыс разного возраста в норме, при воздействии природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения и в условиях применения комплекса антиоксидантов на фоне стресса. Установлен период наибольшей чувствительности на действие стрессогенного фактора промышленного происхождения.

- выявлены особенности возрастной динамики свободно-радикальных процессов в плазме крови и в органах иммунной системы крыс в норме. Проведена оценка влияния природного сероводородсодержащего газа на уровень свободно-радикальных процессов на изучаемых этапах постнатального онтогенеза и в условиях применения антиоксидантов на фоне стресса.

- прослежена взаимосвязь структурных изменений в органах иммунной системы крыс с возрастом экспериментальных животных. При этом установлены эффекты влияния на разных этапах онтогенеза используемого комплекса антиоксидантов.

- доказано корригирующее влияние комплекса антиоксидантов в условиях гипоксического стресса на состояние апоптоза клеточных элементов иммунной системы экспериментальных животных на разных этапах постнатального онтогенеза.

- изучены особенности структурно-функционального состояния клеток органов иммунной системы крыс в условиях хронической гипоксии,

вызванной воздействием сероводородсодержащим газом, модифицирующим околочасовой ритм в онтогенетическом аспекте.

- показана возможность комплексного применения тималина и альфа-токоферола ацетата в качестве адаптогенов, способных повышать устойчивость белков плазмы крови, и одновременно синхронизировать деятельность иммунокомпетентных клеток тимуса, лимфатических узлов и селезенки, для поддержания гомеостаза и адаптационных возможностей иммунной системы при стрессе.

Теоретическая значимость работы. Направленность экспериментального исследования И.С. Рожковой и полученные данные вносят весомый вклад в развитие теории стресса и роли экологических факторов в формировании циклических процессов в организме, а так же в развитие новых современных научных направлений в биоритмологии: хронофизиологии и хроноэкологии, существенно дополняя и расширяя современные представления. Результаты выполненных исследований доказывают наличие возрастных особенностей динамики околочасовых ритмов содержания общего белка, альбумина и глобулинов в плазме крови и в тканях органов иммунной системы, которые обеспечивают поддержание гомеостаза и адаптацию к работе в условиях гипоксии. Данные проведенного исследования доказывают, что популяция иммунокомпетентных клеток модифицирует околочасовой ритм содержания общего белка и альбумина в пределах адаптивных возможностей ткани тимуса, лимфоузлов и селезенки, выбирая оптимальный для этого набор периодов и амплитуды колебаний, что вносит существенный вклад в изучение фундаментальных проблем биоритмологии, дает возможность концептуально шире посмотреть на вопросы формирования механизмов и закономерностей морфофункциональных адаптивных возможностей тканей органов иммунной системы и плазмы крови на разных этапах онтогенеза. Полученные данные, несомненно, важны для прогнозирования эффектов адаптивного иммунитета.

Практическая значимость работы. Диссертационное исследование, безусловно, имеет существенную практическую значимость. Оценка состояния плазмы крови, возрастных и тканеспецифических особенностях реакции органов иммунной системы на действие стрессогенного фактора промышленного происхождения, а также данные об особенностях динамики процессов свободно-радикального окисления обусловленных стрессом, могут служить обоснованием возможности комплексного использования антиоксидантов для замедления темпов апоптоза и своевременной коррекции реактивности иммунной системы на фоне хронического стресса. Установленные периоды наибольшей чувствительности к негативному экзогенному влиянию сероводородсодержащего газа могут использоваться для разработки комплексных охранных и профилактических мероприятий в экологически неблагоприятных зонах, где возможно внезапное появление или длительное присутствие токсикантов. Полученные материалы исследования могут служить основой для выбора наиболее эффективных методов профилактики и тактики коррекции хронической гипоксии, вызванной воздействием сероводородсодержащего газа. Результаты исследований могут быть использованы в лекционных курсах и на практических занятиях в преподавании медико-биологических дисциплин (анатомии, гистологии, общей, возрастной и экологической физиологии).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты и выводы диссертационной работы Рожковой И.С., полученные в ходе выполнения исследования, представляют научный и практический интерес для хронобиологов, иммунологов. Важно отметить, что часть материалов, полученных диссертантом, уже внедрена в образовательный и научный процесс преподавателей ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» им. В.Н. Татищева по таким учебным дисциплинам как биология, нормальная и патологическая физиология, нормальная и патологическая анатомия, гистология, что

подтверждено соответствующими актами о внедрении. Предложенный и апробированный в работе комплекс препаратов рекомендуется использовать в ходе дальнейших доклинических исследований зарегистрированных средств с целью расширения спектра показаний их применения.

Заключение

Диссертационная работа Рожковой Ирины Семёновны «Хронобиологические аспекты онтогенеза в экспериментальной модели хронического стресса и его коррекции комплексом антиоксидантов», по содержанию, объему, научной новизне, теоретической и практической ценности, использованным методам исследования, полученным результатам и их достоверности, обоснованности выводов, научно-практическим рекомендациям полностью соответствует всем требованиям пп. 9, 10 и 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 21.04.2016 №336, с поправками от 01.10.2018г. №1169) и отвечает требованиям ВАК при Минобрнауки РФ, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Ирина Семеновна Рожкова, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5 – Физиология человека и животных (биологические науки). Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр нормальной физиологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации «21» сентября 2022г., протокол заседания №2.

Заведующий кафедрой
нормальной физиологии
ФГБОУ ВО СтГМУ
Минздрава России,
д.м.н, профессор



Людмила Дмитриевна Цатурян

Шифр специальности: 03.03.01 - физиология
e-mail: postmaster@stgmu.ru

тел.: 89280077415

Заведующий кафедрой клинической
фармакологии с курсом ДПО
ФГБОУ ВО СтГМУ
Минздрава России,
д.м.н., профессор

Владимир Александрович Батурин

Шифр специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
e-mail: stav.clin.pharm@mail.ru
тел.: 89614560167

Подписи Л.Д. Цатурян и В.А. Батурина удостоверяю

Начальник отдела кадров
СтГМУ



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский
университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)

Адрес: 355017, Ставропольский край, город Ставрополь, ул. Мира, д.310

e-mail: postmaster@stgmu.ru

Телефон: 8 (8652) 35-23-31