

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального  
образования  
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени И. М. СЕЧЕНОВА**

УТВЕРЖДАЮ



2015 г.

**Отзыв ведущего учреждения**

о научно-практической ценности диссертации

**Диатроптова Михаила Евгеньевича**

«Морфофункциональные параметры эндокринной и иммунной системы и про-  
лиферативная активность эпителия в инфрадианном диапазоне биоритмов»,  
представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по  
специальностям: 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и  
03.03.01 – физиология

**Актуальность темы выполненной работы**

Исследование закономерностей проявления и механизмов формирования биоритмов разного диапазона периодов у животных и человека является важной медико-биологической проблемой современной физиологии, хронобиологии и хрономедицины. Однако до настоящего момента в клинической медицине и физиологии учитываются только суточные и сезонные биоритмы, тогда как инфрадианные биоритмы, имеющие зачастую большую амплитуду, чем суточные, недостаточно изучены.

Данные литературы, посвященные инфрадианным биоритмам, не дают систематизированного представления об их периодичности и универсальности. Не ясны механизмы их формирования, не изучены структурно-функциональные основы изменения эндокринной, иммунной системы и пролиферативных процессов в инфрадианном диапазоне биоритмов. Вопрос об эндогенном и/или экзогенном характере инфрадианных биоритмов остается

открытым, не установлена универсальность инфрадианных биоритмов, так как их одновременное исследование у животных разных видов не проводилось. Не изучены факторы, синхронизирующие инфрадианные биоритмы, как на организменном, так и на популяционном уровне организации.

Таким образом, изучение динамики морффункциональных параметров эндокринной и иммунной системы и пролиферативной активности эпителия в инфрадианном диапазоне биоритмов у млекопитающих и птиц для установления универсальных закономерностей инфрадианных биоритмов и прогнозирования их фаз является актуальным.

#### **Связь темы диссертации с планами отраслей биологической науки**

Тема диссертации выполнена в соответствии с планом НИР ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые проведено комплексное исследование инфрадианных биоритмов структурных и физиологических параметров, отражающих состояние иммунной и эндокринной системы, а также динамики пролиферативной активности эпителия у крыс, птиц и человека. Установлены универсальные для исследованных видов животных периоды инфрадианных биоритмов продолжительностью 4, 6 и 12 суток. При хронологическом анализе фаз инфрадианных биоритмов в разные сезоны в течение нескольких лет установлено смещение акрофазы на 1 сутки вперед каждые 60–72 сут., в связи с чем, было показано, что более точные периоды этих инфрадианных ритмов составляют 4.06, 6.09 и 12.175 суток. На основании этих данных автором разработан алгоритм прогноза фаз инфрадианных биоритмов.

Впервые установлено, что динамика ширины пучковой зоны коркового слоя коры надпочечника, уровня кортикостерона, тестостерона и мелатонина у самцов крыс Вистар характеризуется 4.06-суточной ритмичностью. Выявлен синхронный у разных людей обоего пола 4.06-суточный биоритм уровня кортизола, и у мужчин – тестостерона.

Установлен факт существования инфрадианных ритмов митотической активности эпителия пищевода, синхронно проявляющийся в популяциях крыс и перепелов. По данным оценки на протяжении длительных временных интервалов инфрадианных биоритмов митотической активности эпителия пищевода показано, что они имеют 4.06- и 12.175-суточные периодичности.

Впервые выявлено формирование инфрадианных ритмов при отсутствии суточных изменений освещенности. В условиях световой депривации и слабого постоянного освещения период и фаза инфрадианных биоритмов митотической активности эпителия сохраняются.

Принципиально важным для понимания механизмов формирования инфрадианных биоритмов является установленный автором факт относительной автономности инфрадианных биоритмов от циркадианной системы организма. При длительном содержании крыс Вистар в условиях неяркого постоянного освещения 4-суточный инфрадианный биоритм митотической активности эпителия сохраняется и, в отличие от циркадианного ритма локомоторной активности, проявляется синфазно по отношению к ритму у животных, содержавшихся при естественном режиме освещения.

Впервые показано, что динамика морффункциональных показателей селезенки и тимуса, и пролиферативной активности тимоцитов имеет 4-суточную периодичность, а количества лимфоцитов в тимусе, отражающая миграционные процессы, – 6-суточную.

Важным с практической точки зрения является установленные сопряженные между собой инфрадианные биоритмы про- и противовоспалительных цитокинов и уровня глюкокортикоидных гормонов, изменяющиеся с 4-суточной периодичностью.

Выявлен 4-суточный инфрадианный биоритм цитофизиологического состояния тучных клеток дермы у половозрелых самцов крыс Вистар, сопряженный с уровнем кортикостерона, что указывает на адаптивную роль тучных клеток в формировании инфрадианных биоритмов.

Показано, что выраженность морфологических и биохимических проявлений системного воспалительного ответа определяется фазой инфрадианного 4-суточного биоритма уровня кортикостерона, в которую инициировано воспаление.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование основано на анализе материала полученного от 1680 самцов крыс Вистар и 538 особей (453 самца и 85 самок) японских перепелов (*Coturnix japonica*). Временные интервалы ежедневного исследования составляли, в среднем, 14–16 суток, что адекватно для выявления биоритмов изучаемого диапазона. Автором проведены исследования в разные сезоны года на протяжении 2010–2014 гг., что определяет обоснованность выводов о существовании инфрадианных биоритмов в разные сезоны года и позволяет с большой точностью определить период биоритмов. Автор на небольшой выборке исследовал динамику уровня ряда стероидных гормонов в крови у людей, что позволило выявить общие закономерности инфрадианных биоритмов у животных и человека.

Достоинством работы является проведение комплексного исследования динамики морффункциональных изменений эндокринной и иммунной системы и пролиферативной активности эпителия. С целью объективизации инфрадианных биоритмов автором сделан обоснованный выбор интегративного параметра – показателя митотического индекса эпителия.

В работе использован комплекс традиционных и современных методов исследования: гистологических, гистохимических, морфометрических, физиологических, иммуноферментного анализа, проточной цитофлуориметрии, культуральных и радиоизотопных методик.

Большой объем материала, использование адекватных поставленным цели и задачам методов исследования и статистическая обработка данных определяют высокую достоверность выводов и научных положений, выносимых автором на защиту.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета и на кафедре физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, на кафедре нормальной физиологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Материалы диссертации в полной мере отражены автором в 28 научных работах, 13 из которых в журналах рекомендуемых ВАК РФ.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 11 российских и международных конференциях.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в работе результаты представляют собой новые знания о характере инфрадианных биоритмов эндокринной и иммунной систем и пролиферативных процессов у млекопитающих и птиц. Синфазное проявление инфрадианных биоритмов у большинства членов популяции разных видов животных и человека, сохранение периода и фазы инфрадианных биоритмов в условиях длительной световой депривации и их относительная автономность от циркадианной системы указывают на существование внешнего фактора их синхронизации. Полученные данные расширяют представление о физиологических механизмах формирования инфрадианных биоритмов и открывают новое направление исследований природы экзогенных синхронизаторов биоритмов в инфрадианном диапазоне периодов.

Установленная автором универсальность инфрадианных биоритмов, укладывающихся в систему связанных между собой 4.06-, 6.09- и 12.175- суточных периодичностей, позволяет прогнозировать их фазы, что имеет важную практическую значимость при проведении экспериментальных исследований с оценкой параметров эндокринной и иммунной системы и пролиферативных процессов. Полученные данные необходимо учитывать при разработке новых методов хронодиагностики и хронотерапии.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов работы**

Теоретические положения диссертационной работы рекомендуется использовать в учебном процессе кафедр гистологии и физиологии высших медицинских и биологических образовательных учреждений.

Полученные в работе данные о длительности периодов и универсальном характере инфрадианных биоритмов эндокринной, иммунной системы и пролиферативных процессов, их синхронности у большинства особей популяции позволяют прогнозировать фазу биоритмов. Это может быть использовано при разработке новых хронобиологических подходов к диагностике и лечению различных заболеваний человека, а также прогнозирования физиологического состояния организма в спортивной медицине и профессиональной деятельности лиц экстремальных профессий.

## **Замечания**

Принципиальные замечания к диссертационной работе отсутствуют.

## **Заключение**

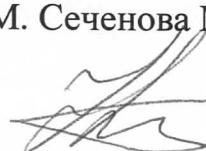
Диссертационное исследование Диатроптова Михаила Евгеньевича «Морфофункциональные параметры эндокринной и иммунной системы и пролиферативная активность эпителия в инфрадианном диапазоне биоритмов» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы теоретические и практические положения о закономерностях формирования и универсальности инфрадианных биоритмов эндокринной, иммунной системы и пролиферативной активности эпителия. Совокупность полученных данных следует квалифицировать как крупное научное достижение в области клеточной биологии, цитологии, гистологии и физиологии. Полученные результаты об универсальности периодов инфрадианных биоритмов у млекопитающих и птиц и разработанный алгоритм прогноза фаз этих биоритмов имеют большое теоретическое и практическое значение для клеточной биологии, цитологии, гистологии,

физиологии, хронобиологии, хрономедицины, лабораторной диагностики, клинической и экспериментальной медицины.

По актуальности темы исследования, научному и методическому уровню исполнения, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация Диатроптова Михаила Евгеньевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям: 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 03.03.01 – физиология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Отзыв обсужден и утвержден на заседаниях кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии (протокол № 7 от 4 марта 2015 г.) и кафедры нормальной физиологии (протокол № 10 от 18.03. 2015 г.) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

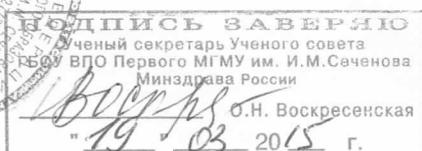
Зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
член-корр. РАН, профессор



Кузнецов Сергей Львович

Зав. кафедрой нормальной физиологии  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
Д.м.н.

Умрюхин Алексей Евгеньевич



ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России  
119981, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Тел. (каф) +7 (495) 629-76-43  
E-mail: rektorat@mma.ru

<http://mma.ru>