

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук

Бродского Всеволода Яковлевича

о диссертации

Диатроптова Михаила Евгеньевича

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

### Актуальность темы исследования

Диссертация М.Е. Диатроптова посвящена решению актуальных проблем современной биологической и медицинской науки, а именно выяснению распространения, природы и значимости инфрадианных биоритмов. Биоритмы определяют физиологию нормальных процессов в организмах – от бактерий до человека, также как и многие проявления патологии. Инфрадианные биоритмы практически не изучены. Немногие работы лишь констатировали явление, другие также единичные фрагментарно определили связи таких ритмов со свойствами клеток и организмов. Диссертация М.Е. Диатроптова – одно из первых фундаментальных исследований инфрадианных биоритмов.

Для достижения поставленной цели автор поставил и оригинально решил ряд задач. Впервые проведено сравнительное исследование многодневных ритмов, их выявление не только у мыши, но также у перепела и человека. Также во многом стали пионерскими исследования структуры некоторых органов в сравнении с динамикой гормонов и пролиферативной активностью тканей. Интересный раздел

диссертации – поиск факторов синхронизации инфрадианных ритмов – влияния света и некоторых других факторов. Впервые изучены изменения инфрадианных ритмов в процессе воспаления.

Материал диссертации очень большой; оригинальные данные представлены в многочисленных графиках и таблицах. Существенно, что этот материал опубликован автором в хороших журналах, таких как Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины, Иммунология, Цитология и Российский Физиологический журнал. После поправок, отмеченных далее, материал автора может быть опубликован и в ведущих международных журналах. Автором проведен глубокий анализ изучаемой проблемы, рассмотрен и проанализирован широкий спектр существующих подходов по ее исследованию. В работе использованы многие гистологические, гистохимические, иммуноферментные, биохимические и физиологические методы исследования. Использована проточная цитофлуорометрия. Список литературы содержит 290 наименований.

### **Оценка научной новизны и ценности полученных результатов**

Научная новизна диссертации заключается в достоверном определении 4, 6 и 12-суточных ритмов у разных животных и человека. Инфрадианные ритмы выявлены в динамике кортикостерона, тестостерона и мелатонина, что позволяет по-новому представить регуляцию важных систем организма. Впервые определены соотношения в инфрадианной динамике некоторых гормонов крови и митотической активности в некоторых тканях. Новые и значимы исследования инфрадианной динамики показателей иммунной системы: числа лимфоцитов и других клеток в тимусе и селезенке, некоторых цитокинов. Ново и интересно изучение ритмов в тучных клетках.

Важный итог диссертации – значительное и оригинальное дополнение литературы о распространении многодневных ритмов. Многие данные получены впервые. М.Е. Диатроптов нашел их в органах и тканях крысы, японского перепела и человека. В одной из крупных работ литературы такие ритмы обнаружены в онтогенезе моллюсков. Другое крупное обобщение, которое стало возможным в результате диссертации М.Е. Диатроптова, вывод о внешнем синхронизаторе инфрадианных ритмов. Автор исследовал ряд возможных регуляторов и, прежде всего, влияния света. Отмечу для дальнейшего обсуждения автором интересных результатов своих исследований, что для крыс – сумеречных животных – настоящим физиологическим контролем можно считать световую депривацию, а постоянный яркий свет не просто стресс, а тяжелая травма. Эти результаты по воздействию света на организм значимы для медицины сами по себе. То же можно сказать об оригинальных исследованиях цитокинов. При этом особо отмечаю, как интересный результат, изучение автором одного из рецепторных антагонистов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**, изложенных в диссертации, достаточно высокая. Методы соответствуют поставленным задачам и результаты их использования убедительны. Материал большой и многосторонний. Методы исследования гормонов и цитокинов проведены в соответствии с современными протоколами. Высказанные обобщения и гипотезы обоснованы материалом и перспективны для развития.

Таким образом, научные положения и выводы диссертации аргументированы и достоверны, наиболее важная часть, которых внедрена в педагогический процесс на кафедрах цитологии и физиологии Биофака МГУ и в 1-м Мос. Мед. Институте.

Основные положения диссертации изложены в 28 печатной работе, при этом 13 из них отражены в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Результаты диссертации доложены и обсуждены на многих конференциях и съездах, включая конференции с международным участием.

### **Научно-практическая значимость**

Диссертация М.Е. Диатроптова является фундаментальным исследованием, результаты которого вносят значимый вклад в решение ряда актуальных проблем клеточной биологии и физиологии поднимают на новый уровень знания тех ее разделов, которые занимаются изучением биологических ритмов, а также пролиферации и функций ряда органов животных и человека. Полученные автором данные расширяют теоретические представления об универсальности биоритмов, их участии в эндокринной и иммунной системах. Для хрономедицины важно обнаружение 4-суточного ритма в динамике цитокинов у человека, коррелирующего с фазами ритма глюкокортикоидных гормонов.

Как и каждое фундаментальное исследование, диссертация М.Е. Диатроптова перспективна для развития. Так, достижением диссертации считаю обоснование гипотезы о внешнем синхронизаторе колебаний. Каков этот синхронизатор? Является ли он внешним для организма или синхронизатор организменный, но находится вне клеток-мишеней, например в крови. Пока неясна и природа инфрадианных ритмов. По данным диссертации, такие ритмы не являются производными суточных ритмов. Согласно литературе, и другие биоритмы имеют иную природу, чем околосуточные (отсюда несовершенство номенклатуры, имеющейся для разнородных ритмов в корне день – «диан»). Основной совет: рекомендую поискать и многодневные ритмы в клеточных культурах. Определив синхронизатор (или синхронизаторы) на клетках, можно будет выяснить его действие на животных и для этого понадобятся не тысячи, а несколько крыс.

Для будущего обзора, а материал автора этого заслуживает, советую также заменить зачем-то придуманные термины акрофаза и бетафаза (они используются сотрудниками Халберга и еще почему-то только в России) на стандартные в физике колебаний – максимум и минимум.

**Принципиальных замечаний по представленной работе нет.**

**Частные замечания:**

1. Автор сильно преувеличивает значимость морфометрии для биологии. Сложность биологических явлений столь велика, что о каких либо изменениях можно быть уверенным только при зримых их отличиях. Это относится и к различиям максимумов и минимумов ритмов. Сильно затрудняет чтение кривых динамики разных параметров странная характеристика средних точек. Автор считает, что при 10 измерениях возможен лишь морфометрический анализ и не наносит на кривые ошибку среднего (или стандарт). Автор, по-видимому, не знает о специальной книге И.П. Ашмарина (1971) о планировании экспериментов по расчету малых выборок, а в медицине они всегда малые. По Ашмарину, возможны приблизительные расчеты средних и погрешности по 5 или даже 3 наблюдениям; приводятся специальные способы расчетов. Расчеты по малым выборкам приблизительны, но по многим уже данным несколько десятков измерений лишь несущественно изменяют значения средних и форму кривой; ведь для точной математики и сотни измерений недостаточно. По счастью, выводы диссертации убедительны и без ошибок на кривых; основные факты о 4- или 12-суточных ритмах несомненны не потому, что приводятся данные о достоверности различий: на некоторых кривых разница между максимами и минимумами столь значительна, что не требуют каких-либо расчетов (например, рис.11б, 18, 19, 27, 35, 39, 46).

Неприемлемы средние значения периодов до второго или даже третьего знака – 4,058 (или даже 4.06) или 12,175. Корректны в этом случае – примерно (около) 4 и 12.

2. Автор пишет о продукции некоторых гормонов или цитокинов, хотя определял не синтез, а только концентрацию вещества и притом в сыворотке крови. В некоторых подписях к рисунку и в тексте написано «уровень» гормона, вместо четкого термина – концентрация или же количество.

4. В диссертации не обсуждается и даже не упоминается фундаментальная работа А.А. Зотина, ИБР РАН (докторская диссертация и статьи, последний обзор опубликован в Известиях АН в 2014 году). Исследование начиналось более чем 10 лет назад, оно одно из первых для многодневных ритмов и в последних работах содержит глубокий анализ природы таких ритмов. Для М.Е. Диатропова работы А.А. Зотина особенно интересны тем, что добавляют к его наблюдениям инфрадианных ритмов у крысы, перепела и человека еще и моллюсков.

### **Заключение**

Диссертация Диатропова 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 разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение в области клеточной биологии, гистологии, цитологии и физиологии, а именно тех разделов, которые изучают биологические ритмы и их участие в функциях эндокринной и иммунной систем. Результаты исследования имеют важное теоретическое и

практическое значение для гистологии и в перспективе для диагностики и прогноза некоторых болезней.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности 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, представленным на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а также 03.03.01 – физиология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, а также 03.03.01 – физиология.

Главный научный сотрудник

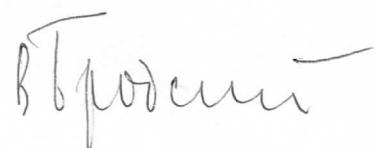
Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН

профессор, доктор биологических наук

110334, Москва, Ул. Вавилова 26

(499)135-7009 Сайт: idbras.comcor.ru

E-mail: idbras@bk.ru



Бродский Всеволод Яковлевич

Подпись профессора В.Я. Бродского заверяю

Ученый секретарь ИБР РАН

кандидат биологических наук.



Абрамова Елена Борисовна