

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.004.01  
НА БАЗЕ ФГБНУ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело №

решение диссертационного совета от 23 апреля 2015 года № 5  
о присуждении Диатроптову Михаилу Евгеньевичу, гражданину РФ ученой  
степени доктора биологических наук.

Диссертация «Морфофункциональные параметры эндокринной и иммунной системы и пролиферативная активность эпителия в инфрадианном диапазоне биоритмов», по специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 03.03.01 – физиология принята к защите 25 декабря 2014 года протокол № 17 диссертационным советом Д 001.004.01 на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418 г. Москва, ул. Цюрупы д.3), сайт организации [www.morfolhum.ru](http://www.morfolhum.ru), созданном в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Диатроптов Михаил Евгеньевич 1979 года рождения.

В 2006 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Морфофункциональные изменения иммунной системы мышей BALB/c и C57BL/6 при введении липополисахарида» по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология в диссертационном совете, созданном на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека». Работает в должности старшего научного сотрудника лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Диссертация выполнена в лаборатории иммуноморфологии воспаления с группой функциональной морфологии стресса ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» .

Научные консультанты – доктор медицинских наук, профессор Макарова Ольга Васильевна, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и доктор биологических наук, доцент, Кондашевская Марина Владиславовна, руководитель группы функциональной морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека».

Официальные оппоненты: 1. Бродский Всеволод Яковлевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитологии ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» Российской Академии Наук; 2. Слесарев Сергей Михайлович, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и биоэкологии экологического факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», 3. Северин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии медицинского факультета ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России в своем положительном заключении, подписанном заведующим кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, Кузнецовым Сергеем Львовичем и заведующим кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, доктором медицинских наук Умрюхиным Алексеем Евгеньевичем, указала, что 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 специальностям 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и 03.03.01 – физиология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук.

Соискатель имеет 51 опубликованную научную работу, в том числе 28 – по теме диссертации, из них 13 работ – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. В материалах международных, всероссийских съездов, конгрессов, конференций - 12 публикаций, 3 статьи опубликованы в журнале, не входящем в издания, рекомендованные ВАК РФ. В 27 публикациях соискатель является первым автором. В 11-ти публикациях соискатель является единственным автором. Общий объем публикаций по теме диссертации – 126 страниц.

Наиболее значимые работы:

1. Диатроптов М.Е. Многодневные ритмические изменения субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня интерлейкина-2 и кортизола в периферической крови здоровых доноров. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011 – № 11. – С. 564-567.
2. Диатроптов М.Е., Кондашевская М.В., Макарова О.В. Инфрадианные ритмы морффункционального состояния тимуса у крыс. //Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 6. – С. 729-736.
3. Диатроптов М.Е., Макарова О.В. Инфрадианные биоритмы митотической активности эпителия у самцов крыс Вистар. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 9. – С 370-375.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: 1. От доктора биологических наук, профессора кафедры анатомии, физиологии, спортивной медицины и гигиены ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный университет физической культуры и спорта» Корягиной Ю.В.; 2. от доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела «Психофизиология и оптимизация профессиональной деятельности операторов» ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН Степановой С.И.; 3. от доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории анализа изображений клеточных структур и тканей факультета фундаментальной

медицины МГУ им. М.В. Ломоносова Буравкова С.В.; 4. от доктора биологических наук, старшего научного сотрудника НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ Шеваля Е.В.

Все отзывы положительные, содержат информацию об актуальности настоящего исследования, новизне полученных результатов и значимости их для науки и практики. Отмечено, что диссертационная работа выполнена в полном объеме на высоком научном уровне, выводы диссертации достоверны и полностью отражают поставленные задачи. В отзывах Буравкова С.В., Шеваля Е.В. имеются замечания, касающиеся иллюстративного представления материала и стилистических погрешностей в работе, которые не влияют на результаты проведенного исследования, его актуальность и научно-практическое значение.

**Выбор** ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России в качестве ведущей организации обоснован тем, что на базе данной организации выполняются работы, направленные на изучение морфофункциональных характеристик органов эндокринной и иммунной системы при адаптивных процессах.

Выбор оппонентов: 1. Бродский Всеволод Яковлевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитологии ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» Российской академии наук является ведущим специалистом в области исследования ритмической организации клеточных систем, автором научных работ по закономерностям проявления и механизмам синхронизации биологических ритмов синтеза белка в тканях и клеточных культурах; 2. Слесарев Сергей Михайлович, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и биоэкологии экологического факультета ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», является автором научных работ по временной организации пролиферативных процессов в эпителии, лимфоидных и других органах, и механизмов синхронизации этих процессов в организме; 3. Северин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной

физиологии медицинского факультета ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» является автором научных работ по изучению адаптационных возможностей организма к изменяющимся условиям окружающей среды, и в частности, циркадианных и инфрадианных биоритмов функциональных систем организма.

**Диссертационный совет отмечает**, что на основании выполненных соискателем исследований сформулированы и обоснованы теоретические и практические положения о закономерностях формирования и универсальности инфрадианных биоритмов эндокринной, иммунной системы и пролиферативной активности эпителия у млекопитающих и птиц. **Разработана новая научная идея**, обогащающая существующие научные знания о механизмах формирования инфрадианных биоритмов интегративных систем организма и пролиферативной активности эпителия, длительности их периодов и универсальном характере у человека, млекопитающих животных и птиц разного пола и возраста. **Доказано** синфазное проявление инфрадианных биоритмов морффункционального состояния эндокринной и иммунной системы в популяции млекопитающих и птиц. **Установлено**, что в условиях длительной световой депривации и при постоянном не ярком освещении период и фаза инфрадианных биоритмов сохраняется, что свидетельствует об относительной автономности инфрадианных биоритмов от циркадианной системы. Полученные в работе фундаментальные базовые данные об инфрадианных биоритмах эндокринной и иммунной системы и пролиферативной активности эпителия являются основой для дальнейших исследований механизмов формирования биоритмов и прогнозированию их фаз, а также открывают новые возможности для разработки новых хронобиологических подходов к диагностике и лечению различных заболеваний человека и достижению высоких результатов у лиц экстремальных профессий и спортсменов. **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что доказаны следующие положения:** Установлены универсальные для млекопитающих и птиц инфрадианные биоритмы

морфофункционального состояния эндокринной и иммунной системы и динамики митотической активности эпителия. Инфрадианные ритмы проявляются синфазно у людей обоего пола, в популяции крыс Вистар и перепелов, но имеют возрастные и индивидуальные особенности. Установлена система связанных между собой 4.06-, 6.09- и 12.175-суточных инфрадианных биоритмов, что позволяет прогнозировать их фазы. Синфазное проявление инфрадианных биоритмов как у большинства членов популяции одного вида, так и у разных видов млекопитающих и птиц, сохранение периода и фазы инфрадианных биоритмов в условиях длительной световой депривации и их относительная автономность от циркадианной системы указывают на внешний фактор их синхронизации. **Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования** морфофункционального состояния органов эндокринной и иммунной системы и оценки пролиферативной активности эпителия. **Изложены** положения о том, что инфрадианные биоритмы параметров, характеризующих морфофункциональное состояние эндокринной и иммунной системы и пролиферативную активность эпителия, носят универсальный характер и не зависят от класса, вида и пола, но имеют возрастные особенности, характеризующиеся преобладанием высокочастотных инфрадианных биоритмов в препубертатном возрасте, по сравнению с половозрелыми животными. **Доказано**, что инфрадианные биоритмы морфофункциональных изменений иммунной системы сопряжены с биоритмами концентрации в крови глюкокортикоидных гормонов. Пролиферативная активность эпителия пищевода, роговицы и тимуса изменяется в инфрадианном диапазоне биоритмов. Выраженность морфологических и биохимических проявлений системного воспалительного ответа определяется фазой инфрадианного 4-суточного биоритма уровня кортикостерона, в которую инициировано воспаление. Принципиально важным для понимания механизмов формирования инфрадианных биоритмов является **изученная** автором динамика митотической активности эпителия при длительном содержании крыс Вистар в

условиях неяркого постоянного освещения. В отличие от циркадианного ритма локомоторной активности, 4-суточный инфрадианный биоритм митотической активности эпителия сохраняется и проявляется синфазно по отношению к ритму у животных, содержащихся при естественном режиме освещения, что указывает на факт относительной автономности инфрадианных биоритмов от циркадианной системы организма. **Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем**, что, являясь фундаментальными, они способствуют углублению знаний об инфрадианных биоритмах эндокринной и иммунной систем и пролиферативных процессов у млекопитающих и птиц. Полученные автором данные расширяют представления о физиологических механизмах формирования инфрадианных биоритмов и открывают новое направление исследований природы экзогенных синхронизаторов биоритмов в инфрадианном диапазоне периодов. Установленный автором универсальный характер 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. Установленный 4-суточный биоритм в динамике продукции цитокинов у крыс и человека, зависящий от фазы биоритма глюкокортикоидных гормонов **рекомендовано** учитывать в клинической практике, в частности при оценке функциональной активности иммунной системы в норме и при воспалительных заболеваниях.

Основные положения, выносимые на защиту, внедрены в учебный процесс на кафедре клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедре физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова и кафедре нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:** что основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений. С учетом большой длительности временных интервалов исследования работа выполнена на достаточном по объему материале: 1680 самцов крыс Вистар и 538 японских перепелов (*Coturnix japonica*), а также 14 людей. Автором проведены исследования в разные сезонные периоды на протяжении 2010–2014 гг. Проведено комплексное исследование динамики морфофункциональных изменений эндокринной и иммунной системы и пролиферативной активности эпителия. Автором для оценки биоритмов сделан обоснованный выбор интегративного морфологического параметра – показателя митотического индекса эпителия, который характеризуется высокой амплитудой и низкой индивидуальной вариабельностью. Для решения поставленных задач автором использован комплекс современных методов исследования, соответствующий поставленным задачам: световая микроскопия (Olympus BX43F, Япония), иммуноферментный анализ (ANTHOS 2010, Австрия), проточная цитофлуориметрия (Beckman Coulter FC-500, США), гистологические, гистохимические, культуральные. Для изучения взаимосвязи инфрадианных и циркадианных биоритмов применен физиологический метод оценки двигательной активности животных путем видеорегистрации и измерения количества пикселей, изменивших свою интенсивность в единицу времени. Большой объем экспериментального материала, использование адекватных поставленным цели и задачам методов исследования и корректная статистическая обработка количественных данных (пакет анализа «Statistica 6.0») определяют высокую достоверность выводов и научных положений, выносимых автором на защиту. Сформулированные в работе выводы объективно и достоверно отражают результаты, полученные в ходе исследования. **Теоретическое обоснование** исследования построено на известных данных о том, что ряд физиологических параметров в норме

ритмически изменяется в инфрадианном диапазоне биоритмов, однако данные литературы об инфрадианных биоритмах эндокринной и иммунной системы не дают систематизированного представления об их универсальности, длительности периодов и механизмах формирования; **идея исследования базируется** на анализе данных других авторов об инфрадианных биоритмах функциональных и биохимических параметров; **использовано сравнение** собственных результатов исследования данных с полученными ранее другими авторами о длине периодов инфрадианных биоритмов; **установлено совпадение части полученных результатов** с литературными по 4-суточной динамике уровня глюкокортикоидных гормонов; **использованы представительные выборки** по численности экспериментальных животных и длительности временных интервалов исследования, видам, полу и возрасту, что позволило охарактеризовать универсальность характера инфрадианных биоритмов морфофункционального состояния эндокринной и иммунной системы и пролиферативной активности эпителия. **Личный вклад соискателя состоит в:** самостоятельном определении цели и задач работы, выборе методов исследования. Соискателем спланированы и проведены эксперименты и весь спектр исследований биологического материала, в том числе иммуноферментное определение концентрации гормонов и цитокинов, морфометрический анализ, подсчет митотического индекса, цитофлуориметрические, биохимические и культуральные исследования. Обсуждение полученных результатов и представление их в виде научных публикаций проводилось при личном участии соискателя.

На заседании 23 апреля 2015 г. диссертационный совет принял решение присудить Диатроптову М.Е. ученую степень доктора биологических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 7 докторов наук по специальности 03.03.04 (биологические науки), 5 докторов по специальности 03.03.01 физиология, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на

разовую защиту 5 человек, проголосовали: за - 23, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета Д 001.004.01

Член-корр. РАН

*Л.В. Кактурский*

Л.В. Кактурский

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.004.01

Д.М.Н.

*Л.П. Михайлова*

Л.П. Михайлова

«24» апреля 2015 г.

