

«УТВЕРЖДАЮ»

Врио директора ФГБУН Института

физиологии им. И. П. Павлова РАН

академик РАН, д.б.н. Л.П. Филаретова



«18» ноября 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН о **научно-практической ценности**

**диссертации Жуковой Оксаны Валентиновны** на тему:

«Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

#### Актуальность темы

Мелатонинергическая система участвует во всех процессах жизнедеятельности и контролирует большинство функций организма, путем взаимодействия гормона мелатонина с клеточными структурами. Она обладает влиянием на репродуктивную функцию, антиоксидантную и противоопухолевую защиту организма, нейроэндокринную систему, углеводный, липидный и водно-солевой обмена, оказывает иммуномодулирующее действие. Мелатонин, выступая посредником между ритмообразующим механизмом супрахиазматических ядер гипоталамуса и периферическими органами, принимает участие в регуляции циклических процессов.

Характерной чертой женского организма является наличие половой цикличности. Данному процессу обычно предшествует серия гормональных и циркадных изменений в организме. Различные исследования показывают, что функциональная активность пинеальной

железы и мелатонина играет большую роль в становлении репродуктивной функции.

Установлено, что циркадианная периодичность характерна не только для диуреза, но и для выделения ионов натрия, калия и хлора, а также для экскреции кальция, фосфатов, сульфатов, креатинина, мочевины и других веществ. Известно, что в развитии ренального десинхроноза, индуцированного фотопериодом, решающее значение принадлежит нарушению функции шишковидной железы и супрахиазматических ядер гипоталамуса.

Вышеприведенные данные лишь подчеркивают актуальность и научную ценность проведенного диссертационного исследования Жуковой Оксаны Валентиновны. Диссертационная работа выполнялась в рамках программы научных исследований, разрабатываемых на кафедре фармакологии, организации и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Автором проведено исследование, состоящее из последовательно выполненных взаимосвязанных между собой этапов. При разработке дизайна исследования автором были учтены основные принципы создания научного проекта: продуманы аспекты глубины исследования для достижения статистической значимости результатов. Выводы сделаны на основании полученных результатов, обработанных современными статистическими методами.

Жуковой Оксаны Валентиновны впервые показаны возрастные изменения водно-солевого обмена (ионорегулирующая, водо- и азотовыделительная функции почек) самцов крыс в условиях световой депривации или под влиянием экзогенного мелатонина. Результаты



данных изменений заключаются в замедлении наступления возрастных нарушений водно-солевого обмена.

Показано негативное воздействие лизиндола на эстральный цикл, базальную температуру тела и продолжительность жизни крыс-самок. Установлено, что длительная стимуляция функции эпифиза в условиях постоянной темноты независимо от сроков начала воздействия, как и применение экзогенного мелатонина, замедляет процесс старения репродуктивной функции. Получены сведения о том, что продолжительность жизни самок крыс, рожденных в световой депривации, зависит от фотопериодических условий пренатального и постнатального онтогенеза.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных результатов, научных выводов и положений основана на достаточном объеме наблюдений, современных методов исследования и статистического анализа данных. Для статистического анализа полученных в ходе исследования результатов был применен непараметрический U критерий Уилкоксона – Манна – Уитни и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Достоверно различающимися признавали значения при  $p < 0,05$ ; при  $0,05 < p < 0,1$  различия между средними имели тенденцию к достоверности. Была проведена статистическая обработка данных, которые были внесены в электронные таблицы Excel, математико-статистический анализ данных был проведен при помощи программы Statgraph.

Основные положения исследования доложены и обсуждены международных, всероссийских и региональных научных мероприятиях.

По теме диссертации опубликовано 40 работ, из них 13 статей, 5 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для

опубликования материалов диссертационных исследований; 27 – в виде тезисов докладов.

Содержание автореферата и опубликованных печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Диссертационное исследование имеет несомненную научно-практическую ценность.

Полученные данные дополняют имеющиеся сведения о механизмах старения и функционировании мелатонинергической системы в онтогенезе при изменении световых условий окружающей среды.

Методика оценки влияния постоянной темноты в сочетании с применением агониста или антагониста мелатониновых рецепторов (мелатонина и лузиндола) на показатели репродуктивной функции и водно-солевого обмена в процессе старения является оптимальной и адекватной, что дает возможность экстраполировать полученные выводы на организм человека.

Результаты работы свидетельствуют о неблагоприятном влиянии фармакологической блокады мелатониновых рецепторов лузиндолом на показатели овуляторной функции и на продолжительность жизни.

Выявление нефропротекторного эффекта мелатонина свидетельствует о дальнейшей перспективности изучения этого медиатора мелатонинергической системы и одновременно гормона эпифиза для профилактики патологии почек при старении организма.

Внедрение в практику полученных результатов данного экспериментального исследования требует дальнейшей клинической проработки для оценки риска развития возрастной патологии репродуктивной системы при фармакологической блокаде мелатонинергической системы.



Анализ влияния функции мелатонинергической системы на старение организма связан с перспективой развития персонифицированной предиктивной медицины.

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

Основные результаты диссертации, практические выводы рекомендуется для использования в учебном процессе обучающихся на кафедрах геронтологии и гериатрии, фармакологии, физиологии и патофизиологии вузов РФ.

Исходя из полученных результатов, указывающих на нарушение репродуктивной функции, сокращение продолжительности жизни у самок крыс под действием лузиндола, рекомендуется дальнейшее изучение антагонистов мелатониновых рецепторов в эксперименте для понимания участия мелатонинергической системы в процессах старения и выявления факторов риска преждевременной смерти.

При идентификации факторов, замедляющих процессы старения, следует учитывать роль мелатонинергической системы (функциональную активность, характер, степень и длительность изменений), что позволит повысить качество методических рекомендаций по профилактике ускоренного старения в группах повышенного риска и улучшить отдаленный прогноз и качество жизни пожилых людей.

### **Замечания к работе**

Диссертационная работа Жуковой Оксаны Валентиновны написана хорошим литературным языком, легко читается. Информация, содержащаяся в работе, изложена логично и последовательно. Работа выполнена и оформлена на высоком научном и методическом уровне.

Принципиальных замечаний к работе нет. Она продумана, логично выстроена, цели достигнуты, задачи решены, получены важные приоритетные научно-практические результаты в области геронтологии.

В порядке дискуссии хотелось бы задать автору вопрос: чем обусловлен выбор исследуемых параметров у животных разного пола?

Данный вопрос носит дискуссионный характер и не снижает общего хорошего впечатления и высокой положительной оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Жуковой Оксаны Валентиновны на тему: «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме разработки геронтологических программ для понимания участия мелатонинергической системы в процессах старения и выявления факторов риска преждевременной смерти, результаты которой имеют существенное значение для современной геронтологии и гериатрии.

В исследовании Жуковой Оксаны Валентиновны решена важная современная научная задача – выяснена роль мелатонинергической системы в регуляции репродуктивной функции и особенностей водно-солевого обмена в процессе старения.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Жуковой Оксаны Валентиновны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от



24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Жукова Оксана Валентиновна – заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании лаборатории физиологии возбудимых мембран (протокол № 6 от «18» ноября 2020 г.).

Заведующий лабораторией физиологии  
возбудимых мембран  
ФГБУН «Институт физиологии  
им. И.П. Павлова» РАН,  
доктор биологических наук,  
профессор

Крылов Борис Владимирович

«18» ноября 2020 г.



*Подпись Б.В. Крылова заверяю:*



Подпись руки  
несогласия  
калцелирией

*Крылова Б.В.*  
*Зав. канцелярией*  
*Соловьева Д.В.*

«18» ноября 2020 г.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук (ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН). Сайт <http://www.infran.ru/>. Электронная почта: [krylov@infran.ru](mailto:krylov@infran.ru)  
Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6, тел. (812) 328-07-01;  
факс: (812) 328-05-01.*

## СОГЛАСИЕ

На предоставление отзыва ведущей организации по диссертации, защищаемой в диссертационном совете Д 521.103.01 при Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по защите кандидатских и докторских диссертаций. Адрес 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3. Специальность диссертационного совета 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Я, Крылов Борис Владимирович, согласен быть представителем ведущей организации по диссертации Жуковой Оксаны Валентиновны на тему: «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

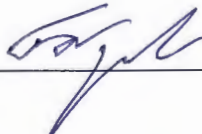
О себе сообщаю следующее:

1. Год рождения: 1949 г.
2. Гражданство: РФ.
3. Место работы: ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН
4. Адрес места работы, телефон, должность: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6; (812) 328-07-01; заведующий лабораторией физиологии возбудимых мембран.
5. Ученая степень с указанием специальности: доктор биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.
6. Ученое звание с указанием специальности: профессор по специальности 03.03.01 – физиология.
7. Основные работы (7 работ за последние 5 лет):
  - 1) Ankudinov A.V., Khalisov M.M., Penniyainen V.A., Podzorova S.A., Krylov B.V. Application of atomic force microscopy for studying intracellular signalization in neurons // Technical Physics. The Russian Journal of Applied Physics. 2015. Т. 60. № 10. С. 1540-1544.
  - 2) Плахова В.Б., Рогачевский И.В., Шелых Т.Н., Подзорова С.А., Крылов Б.В. Циклический полипептид pp-14 модулирует потенциалочувствительность медленных натриевых каналов // Сенсорные системы. 2016. Т. 30. № 3. С. 234-240.
  - 3) Пеннияйнен В.А., Кипенко А.В., Лопатина Е.В., Крылов Б.В. Участие p38 марк сенсорных нейронов в сигнальном каскаде, запускаемом убаином // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 12. С. 1472-1478.
  - 4) Shelykh T.N., Rogachevsky I.V., Nozdrachev A.D., Veselkina O.S., Podzorova S.A., Krylov B.V., Plakhova V.B. Molecular mechanism of modulation of nociceptive neuron membrane excitability by a tripeptide // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2016. Т. 466. № 1. С. 77-80.



- 5) Tyurenkov I., Perfilova V., Vasil'eva O., Rogachevskii I., Penniyaynen V., Shelykh T., Podzorova S., Krylov B., Plakhova V. GABA- and NO-ergic modulators control antinociceptive responses // *Activitas Nervosa Superior Rediviva*.-2018. Vol. 60 No1: P. 1-8.
- 6) Penniyaynen V., Rogachevskii I., Plakhova V. Krylov B. Comenic acid-initiated signal pathways in sensory neuron. The roles of Src-kinases// *Activitas Nervosa Superior Rediviva*.2018. Vol. 60 No1: P. 19-27.
- 7) Plakhova V.B., Penniyaynen V.A., Yachnev I.L., Rogachevskii I.V., Podzorova S.A., Krylov B.V. Src kinase controls signaling pathways in sensory neuron triggered by low-power infrared radiation // *Can J Physiol Pharmacol*. 2019. Vol. 97. N 5. P. 400-406.

«14» сентября 2020 г.

  
\_\_\_\_\_ Б.В. КРЫЛОВ

### СВЕДЕНИЯ

о представителе ведущей организации по диссертации Жуковой Оксаны Валентиновны на тему: «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

№ п/п	ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Основные работы
1	Крылов Борис Владимирович	1949 г., гражданин России	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, заведующий лабораторией физиологии возбудимых мембран	Доктор биологических наук, 03.03.01 - физиология	Профессор 03.03.01 – физиология	<p>1. Ankudinov A.V., Khalisov M.M., Penniyainen V.A., Podzorova S.A., Krylov B.V. Application of atomic force microscopy for studying intracellular signalization in neurons // Technical Physics. The Russian Journal of Applied Physics. 2015. Т. 60. № 10. С. 1540-1544.</p> <p>2. Плахова В.Б., Рогачевский И.В., Шелых Т.Н., Подзорова С.А., Крылов Б.В. Циклический полипептид pp-14 модулирует потенциалочувствительность медленных натриевых каналов // Сенсорные системы. 2016. Т. 30. № 3. С. 234-240.</p> <p>3. Пеннийянен В.А., Кипенко А.В., Лопатина Е.В., Крылов Б.В. Участие р38 марк сенсорных нейронов в сигнальном каскаде, запускаемом убаином // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 12. С. 1472-1478.</p>



					<p>4. Shelykh T.N., Rogachevsky I.V., Nozdrachev A.D., Veselkina O.S., Podzorova S.A., Krylov B.V., Plakhova V.B. Molecular mechanism of modulation of nociceptive neuron membrane excitability by a tripeptide // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2016. T. 466. № 1. C. 77-80.</p> <p>5. Tyurenkov I., Perfilova V., Vasil'eva O., Rogachevskii I., Penniyaynen V., Shelykh T., Podzorova S., Krylov B., Plakhova V. GABA- and NO-ergic modulators control antinociceptive responses // Activitas Nervosa Superior Rediviva. 2018. Vol. 60 No1: P. 1-8.</p> <p>6. Penniyaynen V., Rogachevskii I., Plakhova V., Krylov B. Comenic acid-initiated signal pathways in sensory neuron. The roles of Src-kinases// Activitas Nervosa Superior Rediviva. 2018. Vol. 60 No1: P. 19-27.</p> <p>7. Plakhova V.B., Penniyaynen V.A., Yachnev I.L., Rogachevskii I.V., Podzorova S.A., Krylov B.V. Src kinase controls signaling pathways in sensory neuron triggered by low-power infrared radiation // Can J Physiol Pharmacol. 2019. Vol. 97. N 5. P. 400-406.</p>
--	--	--	--	--	---

Ученый секретарь Ученого Совета

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова»



*[Handwritten signature]*

А.Е.Чуйкин

«14» сентября 2020 г.