

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«ПЕТРОЗАВОДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ПетрГУ)

Ленина пр., д. 33, г. Петрозаводск,
Республика Карелия, 185910
тел. (814 2) 78-51-40, 71-10-29
факс: (814 2) 71-10-00
E-mail: rectorat@petsu.ru
E-mail: office@petsu.ru
https://petsu.ru
ОКПО 02069533, ОГРН 1021000519935,
ИНН/КПП 1001040287/100101001

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-
исследовательской работе

В.С. Сюнев



05 сентября 2020 года

№ _____

от _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»

Диссертация «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена» выполнена на кафедре фармакологии, организации и экономики фармации медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

В период подготовки диссертации Жукова Оксана Валентиновна работает старшим преподавателем кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института Петрозаводского государственного университета.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, Виноградова Ирина Анатольевна – работает заведующий кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института Петрозаводского государственного университета.

По итогам обсуждения диссертации Жуковой Оксаны Валентиновны «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена» принято следующее заключение:

Представленная диссертационная работа Жуковой Оксаны Валентиновны состоит из Обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов исследований и их обсуждения, Заключение, Выводов и Практических рекомендаций. Объем работы составляет 152 страницы. Список литературы содержит 231 источник, в том числе 102 отечественных и 129 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 22 рисунками.

Диссертационная работа Жуковой О.В. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных экспериментальных методов.

Все результаты, представленные в диссертации, получены при непосредственном участии автора.

Личный вклад автора в диссертационное исследование состоял в составлении плана работы, проведении экспериментов, статистической обработке и анализе данных, обсуждении полученных результатов работы и написании диссертации. В ходе выполнения работы диссертантом освоены все методики, использованные в диссертации. Автор диссертационного

исследования принимала участие в экспериментах, включавших в себя физиологические исследования, различные методы анализа крови и мочи. Результатом проведенных экспериментов являются статьи и тезисы докладов, опубликованные автором в научных изданиях, а также участие с устными докладами на российских и международных конференциях по проблемам геронтологии, фармакологии, физиологии и биологии.

Актуальность. Стрессовые влияния могут приводить как к сокращению, так и к увеличению продолжительности жизни организма. Исследования патогенеза старения под действием различных стрессорных факторов показывают, что световое воздействие является одним из регуляторов фотобиологических процессов как у человека, так и у животных. Смена дня и ночи представляет собой внешний фактор, который оказывает влияние на многие физиологические процессы (рост, размножение, двигательная активность, сон и др.).

Известно, что мелатонинергическая система, активность которой изменяется в зависимости от времени суток и уровня освещенности, принимает непосредственное участие в регуляции функций организма. Снижение уровня мелатонина приводит к сокращению продолжительности жизни, развитию возрастной патологии и, как следствие, к преждевременной смерти. В свою очередь, световая депривация, стимулируя функцию эпифиза и увеличивая секрецию мелатонина, обладает противоположным эффектом. Результаты исследований слепых животных подтверждают данное утверждение, в то же время более поздние работы, проведенные в условиях постоянной темноты, не так однозначны. В литературных источниках существуют противоречивые сообщения о связи между уровнем функционирования мелатонинергической системы и световой депривацией. В условиях постоянной темноты отсутствует внешний периодический сигнал, что нарушает цикличность нейрональной активности супрахиазматических ядер гипоталамуса. Однако, в отличие от режима постоянного освещения, в условиях световой депривации циркадианный ритм синтеза эпифизарного мелатонина модифицируется незначительно, сохраняя при этом суточные колебания. По всей видимости, результаты различных исследований зависят от их длительности, срока действия данного фактора, возможности развития резистентности к постоянной стимуляции темнотой работы эпифиза и присутствия экстрапинеального мелатонина, выработка которого не связана с фотопериодом. Эксперименты многих ученых показывают, что экстрапинеальный мелатонин, синтезируемый в эндометрии, яичниках, плаценте, почках, оказывает действие в месте образования, связываясь с мембранными MT1 и MT2 мелатониновыми рецепторами, что указывает на значительную роль мелатонинергической системы в регуляции этих органов.

В ряде работ показана способность мелатонина замедлять возрастное выключение репродуктивной функции у самок крыс, установлено, что световое воздействие в период, предшествующий беременности, приводит к отклонениям в физическом развитии, становлении функции надпочечников, гонад и мозга у потомства. Изучение влияния длительной световой депривации, в зависимости от сроков начала воздействия, а также блокатора мелатониновых рецепторов лизиндола на естественное угасание с возрастом репродуктивной функции до настоящего времени не проводилось.

Проблеме старения почек как органа в современной научной литературе уделяется недостаточно внимания. Количество работ, посвященных изучению функционирования старых почек, особенно при воздействии различных факторов среды, ничтожно мало. Известно, что почки обеспечивают поддержание основных констант внутренней среды у животных и человека. Они вовлекаются в реакции организма практически при любом воздействии, так как сами почки тесно связаны и взаимодействуют с различными системами (сердечно-сосудистой, пищеварительной, репродуктивной и др.). Этому органу присуща четкая циркадианная периодичность. Установлено, что в развитии ренального десинхроноза, индуцированного фотопериодом, решающее значение принадлежит нарушению функции шишковидной железы и супрахиазматических ядер гипоталамуса. В доступной нам литературе отсутствуют данные о влиянии экзогенного мелатонина как агониста мелатониновых рецепторов на показатели основных составляющих почечных функций при старении.

Все вышеперечисленное побудило нас провести экспериментальное исследование с целью выявления особенностей возрастного снижения репродуктивной функции и водно-

солевого обмена в условиях физиологической гиперфункции эпифиза (световая депривация), применения мелатонина и лизиндола (агониста и антагониста мелатониновых рецепторов).

Научная новизна. Впервые изучено комплексное влияние длительной световой депривации в зависимости от сроков начала воздействия (с анте- и постнатального периода развития) и лизиндола на показатели репродуктивной функции самок крыс при старении.

Установлено, что длительная стимуляция функции эпифиза в условиях постоянной темноты независимо от сроков начала воздействия (с анте- или постнатального периода), как и применение экзогенного мелатонина, замедляет процесс старения репродуктивной функции. Стоит отметить, что воздействие световой депривации (начиная с периода внутриутробного развития) оказывало большее тормозящее действие на показатели овуляторного цикла, по сравнению с самками, помещенными в условия постоянной темноты с рождения.

Получены сведения о том, что продолжительность жизни самок крыс, рожденных в световой депривации, зависит от фотопериодических условий пренатального и постнатального онтогенеза.

В работе впервые проанализированы экспериментальные данные о негативном воздействии лизиндола на эстральный цикл, базальную температуру тела и продолжительность жизни крыс-самок. Установлено, что лизиндол, блокируя MT_{1,2}-рецепторы, как в условиях световой депривации, так и в стандартных условиях, способствует ускоренному старению репродуктивной системы, сокращению продолжительности жизни и преждевременной смерти животных.

Также 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, что можно объяснить нефропротекторным действием мелатонина.

Практическая значимость. 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 лизиндола) 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 лизиндолом на показатели овуляторной функции и 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 персонафицированной предиктивной медицины.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством материала, использованием адекватных методов исследования, анализа полученных результатов и комплексным подходом к решению поставленных задач.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По материалам диссертации опубликовано 36 печатных работ: в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 5 статей в других журналах, 27 тезисов докладов. Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Влияние световой депривации и лузиндола на овуляторную функцию крыс / Е. С. Обухова, О. В. Жукова, Е. А. Хижкин, И. А. Виноградова, В. А. Илюха // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30. – № 4. – С. 529–533.
2. Лузиндол ускоряет старение эстральной функции у самок крыс / О. В. Жукова, Е. С. Обухова, Е. А. Хижкин, В. А. Илюха, И. А. Виноградова // Успехи геронтологии. – 2016. – Т. 29. – № 2. – С. 279–285.
3. Овуляторная функция крыс в условиях блокады мелатониновых рецепторов / О. В. Жукова, Е. С. Обухова, Е. А. Хижкин, М. Л. Тындык, И. А. Виноградова // Ученые записки Петрозаводского государственного университета: серия «Естественные и технические науки». – 2015. – № 8. – С. 98–104.
4. Роль постоянного освещения в различные периоды постнатального онтогенеза в развитии патологии и смертности крыс-самцов / Ю. П. Матвеева, О. В. Жукова, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, А. В. Букалев, И. А. Виноградова // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31. – № 5. – С. 641–647.
5. Виноградова, И. А. Возрастная динамика ионорегулирующей функции почек самцов крыс в условиях световой депривации / И. А. Виноградова, О. В. Жукова, А. И. Горанский // Вестник Кольского научного центра РАН. – 2019. – № 3 (11). – С. 5–12.
6. Жукова, О. В. Влияние световой депривации и мелатонина на водовыделительную функцию почек самцов крыс / О. В. Жукова, И. А. Виноградова, А. И. Горанский // Человек на Севере: системные механизмы адаптации : сборник научных трудов. – Магадан, 2019. – Т. 3 – С. 88–95.
7. Овуляторная функция крыс в условиях световой депривации / Е. С. Обухова, О. В. Жукова, Е. А. Хижкин, И. А. Виноградова // Современная медицина: от фундаментальной науки к клинической практике : Сборник научных статей сотрудников Петрозаводского государственного университета. – Киров, 2014. – С. 202–207.
8. Световое загрязнение – один из ведущих факторов преждевременного старения / О. В. Жукова, Т. А. Лотош, И. А. Виноградова, В. Д. Юнаш, Ю. П. Матвеева, В. Н. Анисимов // Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие : материалы четвертой международной конференции, посвященной 100-летию ЮФУ / Южный федеральный университет. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 222–228.
9. Связь между сезоном рождения, длительностью фотопериода и массой тела / Ю. П. Матвеева, О. В. Жукова, Т. А. Лотош, В. Д. Юнаш, И. А. Виноградова // Современная медицина: XXI век. – Петрозаводск, 2015. – С. 74–78.

Апробация работы. Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты геронтологии и гериатрии: от теории к практике», посвященной 90-летию со дня рождения академика В. В. Фролькиса (Харьков, 2014); научно-практической конференции с международным участием «Фармакология, физиология и патология почек, мочевыводящих путей и водно-солевого обмена» (Харьков, 2014); всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР А. В. Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике» (СПб., 2014); международном форуме «Классический университет в пространстве трансграничности на Севере Европы: стратегия инновационного развития» (Петрозаводск, 2014); международной научной конференции «Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие» (Ростов-на-Дону, 2015); I–V Петербургских международных онкологических форумах «Белые ночи» (СПб., 2015–2019); российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы возрастной патологии в арктическом регионе: биологические, клинические и социальные аспекты» (Якутск, 2016); симпозиуме «Физиология старения» на XXIII съезде физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017); XVIII всемирном конгрессе по фундаментальной и клинической фармакологии WCP2018 в Киото (Япония, 2018); III всероссийской научной конференции с международным участием «Проблемы минерального обмена в организме человека на территориях арктической зоны» (Апатиты, 2019); международном студенческом конгрессе (био)медицинских наук – ISCOMS (Нидерланды,

2019); всероссийском форуме с международным участием «Продуктивное долголетие: доказательная медицина и трансдисциплинарный синтез» (Москва, 2019).

Соответствие диссертации специальности. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала диссертационная работа Жуковой Оксаны Валентиновны полностью соответствует требованиям п. 9 и п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

Диссертация «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена» Жуковой Оксаны Валентиновны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.30 – геронтология и гериатрия. Текст диссертации разместить на официальном сайте АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» в сети интернет и представить с документами в диссертационный совет для защиты.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Присутствовало на заседании – 8 чел. Результаты голосования: «за» – 8 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от «02» сентября 2020 г.

Председатель Проблемной комиссии

Руководитель направления подготовки по специальности Фармация
к.ф.н.



Д.В. Варганова

**Ответственный секретарь
Проблемной комиссии:**

к.б.н.

Ю.П. Матвеева