

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТНОЙ КОМИССИИ

диссертационного совета Д 521.103.01 при АННО ВО НИЦ  
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
ЖУКОВОЙ Оксаны Валентиновны на тему:  
«РОЛЬ МЕЛАТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ  
ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ  
И ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА»

Для рассмотрения работы О.В. Жуковой была создана комиссия из членов диссертационного совета в составе: з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Г.А. Рыжак (председатель); з.д.н. РФ, д.б.н., проф. А.В. Арутюнян; д.б.н. И.Г. Попович. Комиссия ознакомилась с диссертацией и представленными документами.

Работа выполнена на кафедре кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Жуковой Оксаны Валентиновны на тему: «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена» под руководством научного руководителя д.м.н., проф. И.А. Виноградовой.

Диссертация была апробирована на расширенном заседании кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (протокол № 1 от «04» сентября 2020 г.) и на совместном заседании отделов биogerонтологии, клеточной биологии и патологии, клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (протокол № 4 от 27 марта 2020 г.) и рекомендована к защите в Диссертационном совете Д 521.103.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия.

**Актуальность исследования.** 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 лузиндола (агониста и антагониста мелатониновых рецепторов).

**Наиболее значимые результаты, полученные в работе.** В условиях световой депривации (физиологической стимуляции функционирования мелатонинергической системы) у самок крыс наблюдаются задержка полового созревания, замедление развития возрастных нарушений репродуктивной системы, более позднее снижение базальной температуры тела. Данные изменения менее выражены, если особи помещены в условия постоянной темноты после рождения, что связано с тем, что в пренатальном периоде световой сигнал переходит от матери к плоду, поэтому отсутствие нормального чередования света и темноты приводит к изменениям показателей у потомства. Достоверного увеличения средней и максимальной продолжительности жизни, средней продолжительности жизни последних 10 % крыс по сравнению с крысами-самками группы контроля не установлено.

Содержание самцов крыс в условиях световой депривации (физиологической стимуляции функционирования мелатонинергической системы) сопровождается замедлением возрастных нарушений водовыделительной, азотовыделительной и ионорегулирующей функций почек, увеличением средней и максимальной продолжительности жизни, средней продолжительности жизни последних 10 % крыс.

Блокада мелатониновых рецепторов лузиндолом в стандартных условиях освещения приводит к нарушению упорядоченности биологических процессов у самок крыс и развитию возрастной патологии репродуктивной системы: ускорению процесса старения овуляторной функции, повышению базальной температуры тела, нарушению физиологической разницы межфазовых температур; а также к сокращению средней, минимальной, максимальной продолжительности жизни и средней продолжительности жизни последних 10 % крыс.



Блокатор мелатониновых рецепторов лузиндол в условиях световой депривации оказывает нивелирующее действие на позитивное влияние постоянной темноты на показатели репродуктивной системы и продолжительность жизни самок крыс. Физиологические параметры (эстральный цикл, базальная температура тела, средняя, минимальная и максимальная продолжительность жизни, средняя продолжительность жизни последних 10 % крыс) приближены к значениям особей в условиях стандартного режима освещения.

Гормон эпифиза и стимулятор мелатониновых рецепторов мелатонин оказывает нормализующее влияние на большинство показателей эстрального цикла и водно-солевого обмена у животных в стандартных условиях освещения: приводит к замедлению процессов старения репродуктивной системы; возрастного снижения базальной температуры тела, а также к стабилизации физиологической разницы межфазовых температур у самок, водо-, азотовыделительной и ионорегулирующей функций почек у самцов и увеличению продолжительности жизни.

Методика комплексной оценки влияния световой депривации, антагониста мелатониновых рецепторов лузиндола и агониста мелатониновых рецепторов мелатонина позволила с большой степенью надежности изучить эффекты мелатонинергической системы на продолжительность жизни, развитие возрастных изменений репродуктивной системы и водно-солевого обмена у крыс с регистрацией в течение жизни физиологических параметров (эстральный цикл; базальная температура тела; показатели ионорегуляции, азотовыделения и водовыделения).

**Достоверность работы** обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований высокого уровня, применением адекватных поставленным задачам методов исследования и методов статистической обработки полученных данных.

**Новизна работы.** Впервые изучено комплексное влияние длительной световой депривации в зависимости от сроков начала воздействия (с анте- и постнатального периода развития) и лузиндола 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 лузиндола на эстральный цикл, базальную температуру тела и продолжительность жизни крыс-самок. Установлено, что лузиндол, блокируя МТ<sub>1,2</sub>-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.

**Теоретическая значимость.** На основе проведенного О.В. Жуковой исследования выявлены особенности возрастного снижения репродуктивной функции и водно-солевого обмена в условиях физиологической гиперфункции эпифиза (световая депривация), применения мелатонина и лузиндола (агониста и антагониста мелатониновых рецепторов). Результаты данных исследований показывают, что длительное воздействие световой депривации (в качестве физиологического стимулятора функции эпифиза) оказывает тормозящее действие на возрастные изменения овуляторной функции, базальной температуры тела, ионорегулирующей, водовыделительной и азотовыделительной функций почек, а также приводит к увеличению средней продолжительности жизни. При применении блокатора мелатониновых рецепторов лузиндола наблюдается нарушение репродуктивной функции, что способствует ускоренному старению и сокращению жизни. Эффективным средством замедления старения почечных функций и репродуктивной системы показал себя мелатонин. При применении данного препарата наблюдается не только его геропротекторный эффект относительно данных функций, но и увеличение продолжительности жизни животных.

**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 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 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.

*Результаты исследования используются* в научно-исследовательской работе кафедры фармакологии, организации и экономики фармации медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет».

*Рекомендации для дальнейшего использования результатов, полученных в работе.* 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 усилить индивидуальность и профилактическую направленность при составлении методических рекомендаций по профилактике ускоренного старения в группах повышенного риска и улучшить отдаленный прогноз и качество жизни пожилых людей.



Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе обучающихся на кафедрах геронтологии и гериатрии, фармакологии, физиологии и патофизиологии вузов РФ.

По материалам диссертации О.В. Жуковой опубликовано 40 печатных работ, из них 13 статей, 5 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований; 27 – в виде тезисов докладов. Все результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях.

**Заключение.** На основании вышеизложенного, диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук О.В. Жуковой на тему: «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена» может быть оценена как законченная самостоятельная научно-квалификационная работа, которая полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изм., утв. 21.04.2016 г. №335, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Диссертация может быть принята к защите по специальности: 14.01.30 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

**В качестве официальных оппонентов предлагаются:**

**Корневский Андрей Валентинович**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБУН НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3.

**Шишкин Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9.

**Предлагается направить работу Жуковой Оксаны Валентиновны на тему: «Роль мелатонинергической системы в регуляции возрастных нарушений репродуктивной функции и водно-солевого обмена» на отзыв Ведущего учреждения** в Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

№	ФИО, ученая степень, звание	Должность, место работы
1	Луговая Елена Александровна, кандидат биологических наук, доцент	Врио директора ФГБУН Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук. 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, 24



2	<b>Оконенко Татьяна Ивановна,</b> доктор медицинских наук, доцент	Зав. кафедрой общей патологии. Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого.173020 Великий Новгород, ул. Державина 6
3	<b>Ильницкий Андрей Николаевич,</b> доктор медицинских наук, профессор	Зав. кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА РФ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА РФ, 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.
4	<b>Иванов Сергей Викторович,</b> кандидат медицинских наук, доцент	Зав. кафедрой медико-биологических дисциплин и судебной медицины. ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина».167000, г. Сыктывкар, ул. Гаражная, 2,
5	<b>Колосова Наталия Гориславовна,</b> доктор биологических наук	Главный научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов старения. Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН».630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10
6	<b>Голубева Елена Юрьевна,</b> доктор биологических наук, доцент	Профессор кафедры социальной работы и социальной безопасности САФУ. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова». 163002, г. Архангельск, набережная Северной Двины, 17

Предполагаемый срок защиты

2020 г.

**Председатель комиссии:**

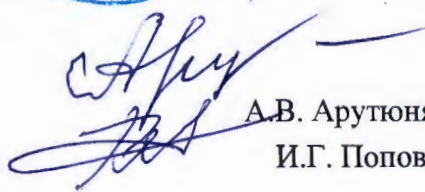
заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор



Г.А. Рыжак

**Члены комиссии:**

заслуженный деятель науки РФ,  
доктор биологических наук, профессор  
доктор биологических наук

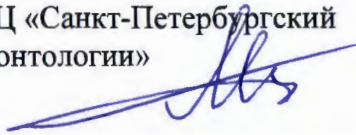


А.В. Арутюнян

И.Г. Попович

Подпись з.д.н. РФ, проф., д.м.н. Г.А. Рыжак,  
з.д.н. РФ, проф., д.б.н. А.В. Арутюнян,  
д.б.н. И.Г. Попович заверяю

начальник о/к АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский  
институт биорегуляции и геронтологии»  
«16» сентября 2020 г.



М.В. Соколова