

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА НА ДИССЕРТАЦИЮ  
БЕРЕЗОВОЙ ДЗЕРАССЫ ТАЙМУРАЗОВНЫ  
«ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
МЕЛАТОНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО  
ДЕСИНХРОНОЗА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ»,**

**представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология**

**в диссертационный совет Д 208.095.01**

В работе Д.Т. Березовой впервые комплексно исследована проблема оценки патологических десинхронозов организма человека методами хронодиагностики и с использованием цитогенетических тестов, а также изучены возможности коррекции этих десинхронозов мелатонином и фитококтейлем. Тема диссертации соответствует специальности 14.03.03 – «патологическая физиология», а применение дополнительных методов микробиологии, генетики и токсикологии лишь повышает надежность полученных результатов, актуальных для решения данной проблемы патофизиологии. Актуальность оценки и коррекции патологических десинхронозов у студентов вызвана сохранением экологического неблагополучия и стрессовых нагрузок как в условиях Северной Осетии-Алании, так и других регионов страны и мира. Решение этой проблемы необходимо и важно как с точки зрения экономики, так и здоровья населения. Научный вклад работы Д.Т. Березовой в решение этой проблемы не вызывает сомнения.

Цель и задачи сформулированы четко и выполнены полностью. План исследования и проверочные эксперименты на тестовых объектах, в частности с интоксикацией кадмием, удачно дополняют друг друга. Они повышают убедительность полученных новых фактов.

Диапазон использованных методов исследования достаточно широк. Он включает методику учета доминантных леталей в тест-системе *Drosophila melanogaster*, методику культивирования клеток костного мозга крыс, методику культивирования лимфоцитов периферической крови человека, хрономедицинские методы (Косинор-анализ, ауторитмометрию). Метод ауторитмометрии на протяжении трех суток автор использовала для изучения ритмов интегральных показателей сердечно-сосудистой системы (систолического, диастолического давления, пульса), обмена веществ (аксиллярной температуры) и чувства времени и пространства. Для изучения восприятия времени и пространства использовались тесты отмеривания заданного интервала времени по длительности «индивидуальной минуты» и «индивидуальный дециметр». Определялся хронотип пациента по анкете Эстберга и самочувствие, активность, настроение по тесту САН Доскина В.А. и Лаврентьевой Н.А.

Полученные данные были обработаны с помощью компьютерной программы Rhythm. Проанализированы достоверные (при  $p=0,9-1,00$ ) ритмы по четырём параметрам: мезор, амплитуда, акрофаза, период. Проведён статистический хроноанализ с вычислением средних величин мезора, акрофазы, амплитуды, периода и достоверности по группе с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с вычислением средней арифметической ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ) и коэффициента достоверности ( $p$ ). Для проведения корреляционного анализа использован коэффициент корреляции Спирмена. Объем изученного материала и адекватность использованных методов его статистического анализа и обработки указывают на достоверность сделанных автором научных заключений. Статистическая обработка выполнена на современном уровне. Объем измерений и количество исследований подтверждает достоверность, новизну и обоснованность выводов.

Автором впервые изучено влияние мелатонина и фитококтейля на генетический аппарат клетки в условиях экспериментальной кадмиевой интоксикации в тест-системе *Drosophila melanogaster* и культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar*. Доказана безопасность и целесообразность применения мелатонина у студентов-медиков в неблагоприятных экологических условиях. Доказаны хронотерапевтические свойства мелатонина. Вместе с тем необходимо обратить внимание, что исследование безопасности средств, используемых для хронокоррекции, проведено только в тех концентрациях, которые использованы автором. Ясно, что практические рекомендации по приему предлагаемого фитококтейля или мелатонина (мелаксена) не должны рассматриваться пациентами как панацея или использоваться в больших дозах, количествах и излишне длительное время, имея в виду, особенно для мелатонина, гомеостатические свойства организма, чтобы не подавить собственную продукцию гормона.

Результаты работы Д.Т. Березовой оригинальны и представляют большой научный интерес, они имеют, несомненно, теоретическое и практическое значение. Автору впервые удалось выявить на животных генопротекторные свойства мелатонина и фитококтейля, используя в качестве мутагена кадмий.

Принципиально новыми является доказательство генопротекторных свойств мелатонина в культуре лимфоцитов периферической крови человека. Разработанные технологии устранения патологических десинхронозов у студентов являются новыми, оригинальными и могут рекомендоваться для применения на практике. Таким образом, диссертационная работа Д.Т. Березовой имеет научное теоретическое и практическое значение.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы, в том числе рецензируемых ВАКовских журналах. Получен патент РФ на изобретение. Основные результаты прошли серьезную апробацию.

Обзор литературы написан достаточно полно с анализом дискуссионных вопросов. Список использованной литературы (176 источников, в том числе

132 отечественных и 44 иностранных) отражает современное состояние изучаемых проблем и указывает на компетентность автора в основных и смежных проблемах исследования. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 24 рисунками и 1 схемой. Положения, выносимые на защиту, и выводы отражают основные результаты исследования.

Автореферат отражает содержание диссертации. Знакомство со всеми графиками и таблицами, приведенными в диссертации, делает выводы и практические рекомендации автора еще более убедительными. Большой объем проведенных автором исследований убеждает в достоверности полученных фактов. Выводы соответствуют приведенным результатам и их обсуждению.

Представленная работа обобщает наиболее важные результаты, полученные лично автором с использованием современных методов. Высокий современный методический уровень исследования подтверждается использованием широкого спектра методов как оригинальных показателей, разработанных и используемых в школе профессора Л.Г. Хетагуровой, так и общепринятых в работах по патологической физиологии. Эти результаты еще раз доказывают, что хронодиагностика патологических десинхронозов позволяет выявлять заболевания на ранней доклинической стадии. Использование для целей устранения патологических десинхронозов мелатонина (мелаксена) может снизить заболеваемость студентов и, возможно, других групп населения разных возрастных групп и дать весомый социально-экономический эффект. Полученные результаты дают существенное дополнение к теоретическим представлениям о роли гомеостатических механизмов саморегуляции, условиях возникновения и устранения функциональных и патологических десинхронозов.

По обсуждению результатов работы необходимо сделать следующее замечание. Желательно было бы указать в обсуждении конкретнее, почему при последовательном применении мелатонина и фитоккоктейля в тест-системе *Drosophila melanogaster* увеличился процент доминантных леталей, а в



культуре клеток костного мозга крыс линии *Wistar* увеличился процент хромосомных aberrаций. Как понимать эти результаты? Как передозировку или несовместимость действия мелатонина и фитококтейля при действии в одно и то же время суток? Нет сведений о возможности хронокоррекции десинхронозов у студентов-медиков в виде монотерапии фитококтейлем. Сравнение монотерапии или только мелатонином, или только фитококтейлем позволило бы оценить основной механизм нормализации биоритмов, сравнить адаптогенный, антиоксидантный, иммуностимулирующий эффекты мелатонина и фитококтейля. Однако для ответов на эти вопросы необходимо было бы поставить кроме проведенных 33 серий опытов на дрозофилах и 26 серий на клетках костного мозга крыс еще десятки или даже сотни экспериментов с разными дозами и разными сроками действия фитококтейля и мелатонина (мелаксена). Поэтому полученные результаты в данной работе скорее указывает на перспективность дальнейших исследований данной проблемы. Определенные результаты даже по только двум концентрациям мелатонина с учетом других вариантов проведенных исследований позволяют считать данную работу законченной кандидатской диссертацией.

В оформлении работы есть неточности. 1. В обзоре литературы автор пишет: «Оттуда (супрахиазматические ядра гипоталамуса) сигналы поступают в шейный отдел спинного мозга и по симпатическим нервам проникают в эпифиз». Не указан верхний шейный симпатический ганглий. 2. На некоторых рисунках нарушен масштаб величины разброса (ошибки среднего) относительно высоты столбика среднего значения, что следует из цифр соответствующих таблиц. 3. Использование критерия Стьюдента правомерно только для нормальных распределений. Для расчета ошибки среднего его можно использовать, но для распределений с большим эксцессом или скошенностью необходимо в сомнительных случаях применять непараметрические критерии. 4. На стр. 109 автор пишет: «Чёткой зависимости «время-эффект» и «доза-эффект» не прослеживается. Достоверных различий при изменении последовательности воздействия

мелатонином и кадмием нет». Такое утверждение правомерно лишь для того объема исследований и вариантов, которое исследовано автором. При других вариантах концентраций и временных последовательностях различие возможно. Однако выяснение этого вопроса не входило в задачу данной работы.

Указанные замечания не снижают научной ценности проведенной работы. Они не являются принципиальными. Коррекция мелатонином доклинических нарушений здоровья студентов-медиков способствует нормализации пространственно-временной организации физиологических и психофизиологических функций и снижению процента хромосомных aberrаций у лиц с патологическим десинхронозом. В практическом плане важен вывод работы Д.Т. Березовой о том, что нарушения временной организации физиологических функций снижают резистентность организма к воздействию токсических веществ, а коррекция мелатонином доклинических нарушений здоровья студентов-медиков способствует нормализации пространственно-временной организации физиологических и психофизиологических функций и снижению процента хромосомных aberrаций у лиц с патологическим десинхронозом.

Актуальность решенной автором проблемы, высокий методический уровень исследований, большой объем работы, новизна, достоверность полученных фактов, научно-практическая значимость и логическая обоснованность выводов свидетельствуют о том, что к защите представлена оригинальное законченное исследование. Работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842.

В представленной работе содержится решение проблемы коррекции патологических десинхронозов, возникающих у студентов-медиков в процессе учебной деятельности, и доказательства безопасности средств, используемых для хронокоррекции. Решение поставленных в данной работе задач является

новым словом в патологической физиологии, имеет актуальное практическое значение и может быть использовано для диагностики, профилактики и лечения других групп населения. Считаю, что работа Д.Т. Березовой полностью соответствует всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Загускин Сергей Львович, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194, тел. 8 (863) 243-40-44, лаборатория биофизики и хронобиологии НИИ физики Южного Федерального университета, заведующий, доктор биологических наук, член Проблемной комиссии по хронобиологии и хрономедицине РАМН.

24.11.2014г.

Подпись Загускина С.Л.  
удостоверяю  
Ст.инспектор

