

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт физиологии
им. И.П. Павлова
Российской академии наук
(ИФ РАН)

199034, Санкт-Петербург, Васильевский остров,
набережная Макарова, д. 6
188680, Ленинградская обл., Всеволожский район;
Колтушское сельское поселение,
село Павлово, ул. Быкова, д. 36
Телефоны: (812) 328-0701, 328-1301
(813) 70-72-501.
Факсы: (812) 328-0501. (813) 7072-485.
E-mail: Pavlov.institute@infran.ru
Сайт: <http://www.infran.ru>
ОКПО 02698565 ОГРН 1037800014823
ИНН 7801022898 / КПП 780101001

От « 27 » 2019 г. № 2115/001-625

На № _____ от « ____ » _____ 2019 г.

УТВЕРЖДАЮ

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук, д-р биол.
наук, член-корр. РАН,
Филаретова Л.П.

2019 г.



ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук о диссертационной работе Горенко Ирины Николаевны «Характеристика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем при различном уровне дофамина в крови у мужчин Европейского Севера», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа И.Н. Горенко посвящена актуальной проблеме адаптационных перестроек и функциональных резервов нейроэндокринной системы человека в условиях Севера с выбором в качестве предмета исследования сравнительного анализа функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем при различных нативных уровнях дофамина в крови у мужчин Европейского Севера.

Ключевыми факторами, негативно влияющими на социально-экономическое развитие Арктической зоны Российской Федерации, являются экстремальные природно-климатические условия, которые в первую очередь представляют реальную угрозу повышения уровня демографии в данном регионе России. Вследствие этого особый интерес представляет решение вопросов сохранения соматического и репродуктивного здоровья мужчин трудоспособного возраста,

принимающих непосредственное участие в поддержании демографической и экономической стабильности региона. Как, гипоталамо-гипофизарно-гонадная, так и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная оси эндокринной системы, в комплексе с симпатoadреналовым и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым компонентами, играют одну из ведущих ролей в формировании компенсаторно-адаптационных механизмов в ответ на различные экстремальные факторы, воздействующие на организм. Многочисленными исследованиями показано, что различные фоновые уровни дофамина в крови могут быть в определённой степени ассоциированы с изменением активности тиреоидного и гонадного звена эндокринной системы. Кроме того, в таких экстремальных условиях среды обитания наблюдается сокращение продолжительности репродуктивного периода, истощение резервных возможностей, а также раннее старение. В связи с этим, автор считает, что изучение взаимоотношений между уровнями дофамина и показателями функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей у жителей Севера, проживающих на различных территориях, с учетом полового и возрастного аспектов, является чрезвычайно актуальным.

Результаты, полученные автором, являются новыми, поскольку исследования роли дофаминергической системы в физиологической регуляции эндокринной системы проводились либо в эксперименте с животными, либо с участием лиц с клинически диагностированными эндокринными патологиями. В связи с вышеизложенным, данное исследование является актуальным и перспективным. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы чётко и отражают направленность работы.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа И.Н. Горенко оформлена согласно требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, приложений. Работа изложена на 134 страницах машинописного текста; иллюстрирована 5 таблицами, 6 рисунками и 6 приложениями. Список литературы включает 292 источника, из них 90 – отечественных и 202 – зарубежных публикации.

Во введении автор аргументирует актуальность темы работы, степень её разработанности, новизну исследования, формулирует цель и задачи, а также положения, выносимые на защиту, приводит методы и методологию работы. Цель диссертационной работы Горенко И.Н. заключалась в определении характеристики функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем при различном уровне дофамина в крови у мужчин Европейского Севера. Сформулированные автором задачи полностью соответствуют поставленной цели, первая из которых предполагает установление различия между уровнями гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, дегидроэпиандростерон-сульфата,

тироглобулина, секс-стероид-связывающего β -глобулина, антиспермальных антител и цАМФ в крови у мужчин при референтных и сверхнормативных концентрациях дофамина. Вторая задача связана с анализом и выявлением отличия содержания в крови уровней дофамина и показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем и антиспермальных антител у мужчин, проживающих на приполярной ($64^{\circ}32'$ с.ш.) и заполярной ($66^{\circ}39'$ с.ш.) территориях Европейского Севера. Третья задача исследования подразумевает демонстрацию возрастной динамики содержания дофамина, гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, тироглобулина, дегидроэпиандростерон-сульфата, антиспермальных антител, секс-стероид-связывающего β -глобулина и цАМФ в крови у мужчин приполярной и заполярной территории. Согласно четвёртой задаче автор определил взаимосвязи между уровнями дофамина и показателями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, уровнем антиспермальных антител у мужчин Европейского Севера.

Решение задач работы автором осуществляется поэтапно, в каждой из глав своей работы она проводит исследования, позволяющие выйти на комплексный результат, содержащий научную новизну.

Подраздел «Методы исследования» содержит информацию об объектах исследования и использованных методах лабораторного определения уровней гормонов изучаемых систем с подробным описанием фирм наборов реагентов. Из данного подраздела следует, что исследование автора проводилось на клинически здоровых представителях мужской популяции приполярного ($64^{\circ}32'$ с.ш.) и заполярного ($66^{\circ}39'$ с.ш.) регионов Европейского севера РФ. В исследовании приняло участие 149 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет. Определение уровней гормонов проводилось автором методами иммуноферментного (на анализаторе ELISYS Uno) и радиоиммунного (на аппарате «АРИАН») анализов. Полученные данные подвергались статистической обработке с применением программного комплекса Statistica версия 10 (StatSoft, США). Статистическая обработка данных включала в себя проверку гипотезы о нормальности (критерий Шапиро-Уилка), определение медиан, процентильных интервалов, оценка различия значений количественного параметра (U-критерий Манна-Уитни), построение таблиц сопряжённости, корреляционный и регрессионные методы анализа. Выбор методов соответствует поставленным в работе задачам, анализ полученных результатов производился с использованием валидных методов статистического анализа.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору и сравнительному анализу отечественных и зарубежных литературных источников, содержит 6 подразделов, в которых представлены данные литературы по проблемам, затронутым в диссертации. Представлены данные о влиянии климатоэкологических условий проживания на изучаемые системы организма. Автор уделяет большое внимание изучению функциональной активности дофаминергической системы (центральной и периферической). В литературном обзоре описываются взаимосвязи дофамина с гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системами. Приводятся данные литературы относительно возрастных

изменений уровней дофамина и параметров гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. В целом обзор литературы является обоснованием для постановки задач исследования и обсуждения полученных результатов.

Во второй главе изложены результаты собственных исследований автора. Глава логично поделена на разделы, каждый из которых необходим для ответа на поставленные перед автором задачи исследования. Показана возрастная динамика показателей гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, сравнительная характеристика данных параметров у представителей приполярной и заполярной территории Европейского севера, а также взаимосвязи между параметрами изучаемых систем в зависимости от региона проживания обследованных лиц. Ключевую роль играет последний подраздел посвящённый определению содержания гормонов и белков у мужчин при различном естественном уровне дофамина в периферической крови. Основные результаты представлены рисунками, приложениями, а также сведены в таблицах.

Показано, что сверхнормативные уровни дофамина сопряжены с более высоким содержанием антиспермальных антител и более низкими значениями тироксина, тиреотропного гормона, секс-стероид-связывающего β -глобулина и индекса тестостерон/эстрадиол в сравнении с референтными значениями дофамина.

Подчеркнуто, что у мужчин приполярной территории Европейского Севера ($64^{\circ}32'$ с.ш.) по сравнению с мужчинами Заполярья увеличение доли лиц со сверхнормативными уровнями дофамина в крови (с 26 до 70 %) сопровождается повышением числа лиц с высоким содержанием антиспермальных антител (с 3 до 16 %), а также снижением – секс-стероид-связывающего β -глобулина (с 15,4 до 6,4 %) и индекса тестостерон/эстрадиол при раннем возрастном снижении активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Отмечено, что повышение уровня дофамина в периферической крови происходит сонаправлено со снижением активности гонадной системы, и только его сверхнормативные уровни соотносятся со снижением функциональной активности тиреоидного звена, а референтные – с повышением.

Автор последовательно отвечает на поставленные в работе вопросы и задачи. Значимость большинства полученных результатов, представленных в диссертационном исследовании Горенко И.Н., не вызывает сомнений, в первую очередь, это касается сравнения гормонального статуса мужчин, проживающих в приполярном и заполярном районах. Полученные результаты являются новыми и дополняют уже существующие представления в области экологической физиологии человека.

В главе «Обсуждение результатов» автор приводит анализ собственных результатов, сопоставляя их с данными научной литературы. Глава также содержит 4 подраздела и включает объяснение отличий эндокринного статуса мужчин как при различном уровне дофамина в периферической крови, так и в зависимости от проживания в различных регионах Европейского севера. Глава также посвящена осмыслению характера ассоциаций между изучаемым амином и показателями гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем.

Вышеуказанная структура диссертации позволяет автору решить поставленные задачи и получить достаточно интересные результаты.

Автор выносит на защиту четыре положения, которые сформулированы на наш взгляд вполне удачно. Научные положения, выносимые на защиту, резюмируют полученные данные и отражают поставленные задачи, обоснованы и логично вытекают из представленных результатов, а сама работа базируется на широком теоретическом материале.

В заключительной части диссертации автором представлены пять выводов, которые полностью соответствуют приведённым в диссертации фактам, отражают полученные результаты, чётко сформулированы и не вызывают сомнения. Результаты и выводы диссертанта обоснованы и достоверны, они опираются на существующую теоретико-методологическую и нормативно-правовую базу. Автор достаточно корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Конкретное участие автора в получении результатов диссертации заключается в том, что автор:

- принимал непосредственное участие в работах экспедиционных отрядов, проводил анкетирование, подготовку биологических проб;
- проводил лабораторный анализ по определению уровней гормонов, белков, аутоантител и цАМФ в сыворотке или плазме крови;
- самостоятельно проводил статистическую обработку результатов;
- осуществлял интерпретацию полученных результатов и подготовку научных публикаций по теме исследования;
- формулировал основные положения, выводы, главы диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов, их достоверность

Глубокое изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы позволили автору диссертационного исследования получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, а также грамотно сформулировать цель и задачи исследования.

В работе автором были применены современные методы сбора информации, статистической обработки, анализа полученных результатов.

Обоснованность научных положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнения. Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы чётко. Методически правильный подход и тщательная статистическая обработка фактического материала позволяют считать обоснованными выводы, которые полностью соответствуют сформулированным задачам. Практические рекомендации диссертационного исследования опираются на данные диссертационного исследования и являются обоснованными.

Достоверность представленных результатов и сформулированных автором выводов определяется достаточным для получения статистически значимых результатов объёмом выборки, применением современных лабораторных методов

анализа. По объёму и содержанию проведённых исследований представленная работа соответствует современному уровню.

Основные положения диссертационного исследования доложены на российских и международных конференциях. По теме диссертации имеется достаточное количество печатных работ (15 публикаций), из них 10 статей в рецензированных научных журналах, включённых в Перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Новизна полученных результатов исследования заключается в следующем:

1. Автором впервые дана характеристика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем у мужчин с референтными и сверхнормативными концентрациями дофамина в крови: сверхнормативные уровни дофамина сопряжены со статистически значимо более низким содержанием тироксина, тиреотропного гормона, сексстероидсвязывающего β -глобулина и более высокими значениями антиспермальных антител и эстрадиола в сравнении с лицами, у которых дофамин в крови не превысил физиологических пределов.

2. Установлены статистически значимо более низкие уровни дофамина в периферической крови жителей Заполярья в сравнении с жителями приполярной территории. Показано более низкое содержание уровней тироглобулина и антиспермальных антител и более высокие уровни свободного тестостерона, сексстероидсвязывающего β -глобулина и частота выявления высокого содержания цАМФ в крови у мужчин заполярной территории.

3. Впервые показаны отличия динамики гормонов у жителей разных территорий Европейского Севера с более ранними возрастными изменениями у населения приполярной территории, изменения гормонального профиля у которого наблюдаются в возрасте 36-45 лет, а у мужчин Заполярья – в возрасте 46-60 лет.

4. На основании корреляционного и регрессионного видов статистического анализа установлены отрицательные ассоциации сверхнормативных уровней дофамина с содержанием йодтиронинов у мужчин приполярной территории и положительные связи между референтными уровнями дофамина и содержанием йодтиронинов у мужчин заполярной территории. Показана сопряжённость активности ароматизации тестостерона, содержания антиспермальных антител и сексстероидсвязывающего β -глобулина с концентрацией дофамина в крови: у лиц с повышенным его содержанием регистрировали более высокие уровни эстрадиола, антиспермальных антител и более низкие значения индекса тестостерон/эстрадиол и сексстероидсвязывающего β -глобулина.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные автором выводы расширяют уже существующие представления в экологической физиологии человека в плане определения северной специфики функциональной активности эндокринной системы, что в значительной степени дополняет уже известные региональные нормативы эндокринных показателей для мужчин репродуктивного возраста, проживающих в условиях Арктической зоны

РФ. Так, в данной работе впервые представлены региональные закономерности функциональной активности периферической дофаминергической системы, а также некоторых показателей тиреоидного и гонадного звеньев эндокринной системы и их взаимосвязи. В работе решаются задачи изучения реактивности эндокринной системы мужчин Европейского севера с учётом возрастного аспекта, что имеет значение для исследования физиологических механизмов адаптации организма на различных этапах онтогенеза. Полученные результаты открывают возможность детального изучения возможных причин повышенных уровней дофамина у представителей приполярной территории Европейского севера. Поиск таких причин позволит продолжить исследования широкого спектра психосоциальных особенностей жизни и профессиональных стрессовых факторов риска в Арктике с учётом фотопериодики, чьё влияние может сыграть существенную роль в динамике уровней дофамина и показателей гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов

Показаны характерные отличия активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, а также содержания антиспермальных антител и цАМФ в крови у мужского населения территорий Европейского Севера при различном уровне дофамина в крови, что расширяет знания в области фундаментальной физиологии об особенностях катехоламиновой регуляции эндокринной системы у мужчин приполярных и заполярных территорий в целях оптимизации мониторинга состояния здоровья работоспособного мужского населения, находящегося в репродуктивном возрасте.

Установленная возрастная динамика уровней свободного тестостерона, лютеинизирующего гормона, тироглобулина, цАМФ, секс-стероид-связывающего β -глобулина у жителей различных территорий Европейского Севера существенно дополняет фундаментальные основы экологической физиологии человека на Севере, что позволит разработать профилактические мероприятия, направленные на продление активного репродуктивного периода у мужского населения Севера.

Выявленный повышенный уровень дофамина в крови мужского населения Европейского Севера, особенно жителей приполярной территории, может являться одним из эндокринных факторов снижения активности щитовидной железы, уровней свободного тестостерона, секс-стероид-связывающего β -глобулина и повышения уровней эстрадиола и антиспермальных антител в крови, следовательно, дофамин может быть использован в качестве маркёра раннего выявления дизадаптационных реакций у клинически здорового населения северных территорий.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Горенко И.Н., полученные в ходе выполнения исследования, представляют научный и практический интерес для

специалистов в области экологической физиологии. Полученные материалы могут быть включены в учебные программы высших учебных заведений по биологическим, медицинским, экологическим профилям. Важно отметить, что часть материалов, полученных диссертантом, уже внедрена в педагогическую деятельность преподавателей кафедры биологии человека и биотехнических систем Высшей школы естественных наук и технологий Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова г. Архангельска (акт внедрения от 21.11.2018, протокол № 2 заседания кафедры биологии человека и биотехнических систем ВШЕНиТ САФУ имени М.В. Ломоносова от 30.10.2018).

По своему содержанию диссертационная работа «Характеристика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем при различном уровне дофамина в крови у мужчин Европейского Севера» соответствует отрасли знаний – биологические науки, специальность 03.03.01 – физиология. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Общие вопросы и замечания

При чтении работы возникли некоторые вопросы и замечания. В частности от автора хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как автор может объяснить выявленный при исследовании факт того, что для мужчин приполярной территории характерны более высокие уровни дофамина?
2. Чем вызвано распределение обследованных мужчин на указанные три возрастные группы? Какую классификацию возрастной периодизации использует автор?

Высказанные замечания и вопросы не умаляют ценности полученных результатов.

Заключение

Диссертационная работа Горенко Ирины Николаевны «Характеристика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем при различном уровне дофамина в крови у мужчин Европейского Севера» представляет собой завершённый научно-исследовательский труд, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи, имеющей определённую значимость для экологии человека. Работа написана литературным языком, грамотно, стиль изложения доказательный. Диссертационная работа содержит достаточное количество исходных данных, оснащена таблицами, рисунками и приложениями. Основные научные результаты и выводы представлены в автореферате.


Диссертационное исследование по содержанию, объёму, научной новизне, теоретической и практической ценности, использованным методам исследования, полученным результатам и их достоверности, обоснованности выводов, научно-практической значимости работы полностью соответствует требованиям,

предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, указанным в п. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного в новой редакции Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Официальный отзыв подготовлен Федотовой Юлией Олеговной, доктором биологических наук (шифр специальности: 03.00.13 – физиология; 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), доцентом, ведущим научным сотрудником лаборатории нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании лаборатории нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук 25 июня 2019 г, протокол заседания № 2.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории нейроэндокринологии
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук
доктор биологических наук, доцент
e-mail: julia.fedotova@mail.ru
тел.: (812)328-11-01 /328-07-01

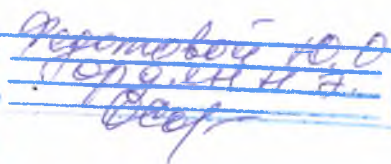
 / Ю.О. Федотова

Заведующая лабораторией нейроэндокринологии
ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской академии наук
доктор биологических наук
e-mail: neo@infran.ru
тел.: (812)328-11-01 /328-07-01

 / Н.Э. Ордян

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук
199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6.
e-mail: pavlov.institute@infran.ru
тел.: (812)328-11-01 /328-07-01



 / Ю.О. Федотова