

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

На диссертационную работу Андрея Валентиновича Кореневского
«Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов
при воздействии неблагоприятных экологических факторов»,

представленную на соискание

степени доктора биологических наук по специальностям

03.03.01 – физиология и

03.04.01 – биохимия

Диссертационная работа А.В. Кореневского посвящена одной из наиболее сложных проблем в организации временной структуры организма: механизмам взаимодействия двух типов временных процессов, фоточувствительного циркадианного ритма и эстрального цикла, в запуске иного временного процесса, в данном случае, преовуляторного пика секреции гонадолиберина. Известно, что в репродуктивной системе млекопитающих основным признаком старения, т.е. уменьшения длительности репродуктивного периода, являются нарушения, в первую очередь, темпоральных параметров эстрального цикла (или овариально-менструального цикла у женщин). Важно, что эти процессы могут ускоряться под действием нейротоксических факторов окружающей среды. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов направлены на изучение возможности коррекции этих нарушений, через регуляцию околосоточного ритма (частичная световая депривация, «ночной» гормон эпифиза мелатонин) либо путем фармакологической коррекции

нейромедиаторного контроля секреции гонадолиберина, гормона-геропротектора, на гипоталамическом уровне. Однако возможность применения результатов этих работ в клинике в значительной степени осложнена отсутствием сведений об изменениях активности норадреналин- и дофаминергических структур в разное время суток и на разных стадиях цикла.

Известная многофакторность генеза нарушений репродуктивной функции в женском организме делает очевидной актуальность темы диссертационной работы А.В. Корневского и конкретных задач исследования.

Общепринятая структура диссертации включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 296 источников.

Обстоятельный обзор литературы радует включением классических работ по нейроэндокринологии репродукции отечественных авторов, обширным цитированием результатов, полученных (в том числе с участием автора) в лаборатории, где выполнялась диссертация, а также точной, без излишеств, подборкой работ зарубежных авторов за последние 15 лет по теме исследования. Обзор литературы служит достаточным обоснованием для формулировки цели и конкретных задач исследования. Обстоятельность и глубина, логичность структуры позволяет рекомендовать его для печати в качестве обзора не только в отечественной научной периодике.

Работы выполнены с привлечением внушительного ряда разнообразных современных биохимических и физиологических методов.

Тщательность и дотошность в постановке эксперимента соответствуют сложности проблемы. Логика многолетних исследований, большой объем работы и результатов позволили автору обосновать ряд принципиально важных заключений о роли норадреналина и дофамина во взаимодействии механизмов циркадианного ритма и эстрального цикла в гипоталамусе.

Прежде всего, автором впервые было показано, что у самок крыс накопление гонадолиберина перед овуляцией в области срединного возвышения и аркуатных ядер гипоталамуса происходит в течение узкого временного окна, с 3 часов до 9.30 дня проэструса. Исследование динамики содержания норадреналина и дофамина в этих структурах, а также в медиальной преоптической области, где происходит синтез гонадолиберина, позволило А.В. Корневскому убедительно показать, что формирование этого окна для преовуляторного пика выделения гонадолиберина является следствием разнонаправленных изменений моноаминов: минимум содержания норадреналина в период 9.30-11 час в медиальной преоптической области совпадает с максимумом содержания дофамина в области срединного возвышения и аркуатного ядра. Интересно, что динамика содержания норадреналина не зависит от стадии полового цикла, но зависит от околосуточной ритмики освещенности в медиальной преоптической области, - этом классическом центре циклической секреции гонадолиберина. Тогда как в области срединного возвышения и аркуатного ядра – зависит от уровня эстрадиола и прогестерона, факторов обратной связи от гонад к гипоталамическим центрам регуляции эстрального цикла. Для дофамина в этих структурах выявлены противоположные зависимости: зависимость от стадии эстрального цикла в медиальной преоптической области, а в области срединного возвышения и аркуатного ядра – от циркадианного ритма освещенности.

Вопрос 1. Присутствуют ли в медиальной преоптической области и области срединного возвышения и аркуатного ядра рецепторы к эстрадиолу как механизм реализации обратной связи?

Вопрос 2: Чем можно объяснить противоположное воздействие фоточувствительного циркадианного осциллятора, супрахиазматического ядра, на содержание норадреналина и дофамина в одной и той же структуре, - медиальной преоптической области или области срединного возвышения и аркуатного ядра?

Исследование возрастных изменений активности моноаминергических структур в гипоталамусе показало ее значительную зависимость от стадии онтогенеза и развития процессов старения: сохранение среднесуточного содержания норадреналина в медиальной преоптической области при нарушении его циркадианного ритма выявляется с 22-24 месяцев, тогда как снижение среднесуточного дофамина и нарушение его ритма в области срединного возвышения и аркуатного ядра – уже с 13-14 месяцев. Автором впервые показано, что эти маркеры запуска процессов старения могут изменяться в сторону их ускорения при воздействии экзо- и эндогенных ксенобиотиков, а также при росте длительности светового дня («световых загрязнениях»).

Поскольку гонадолиберин, как и мелатонин, обладает геропротекторными свойствами, вполне логично изучение автором механизмов регуляции гонадолиберина моноаминами, а также протекторных свойств мелатонина и пептидных препаратов эпифиза при нарушении циркадианных ритмов нейромедиаторов под влиянием ксенобиотиков и изменения режима освещенности (световая депривация либо суточное освещение). А. В. Корневским впервые показано, что мелатонин и пептидные препараты эпифиза даже при известном «выключении»

супрахиазматического ядра в условиях отсутствия темноты корректируют расстройства циркадианного ритма секреции гонадолиберина и моноаминов. Это соответствует известной включенности мелатонина в формирование не только темновой фазы циркадианного ритма, но и в процесс регуляции цирканнуальной ритмики синтеза гонадолиберина: через регуляцию запуска тиреотропин-зависимого синтеза трийодтиронина в срединном возвышении, ТЗ-зависимого синтеза кинспептинов в нейронах аркуатного ядра и кинспептин-обусловленной секреции гонадолиберина в медиальной преоптической области. Диссертант впервые описал сложную структуру участия моноаминов в этом мелатонин-зависимом контроле циклики гонадолиберина, а также выявил по направленности сходную роль пептидов эпифиза.

Известно, что нейротоксические вещества являются мощным стресс-фактором окружающей среды, который ускоряет процессы старения и вызывает различные патологии физиологических систем, в том числе, репродуктивной. Исследование изменений содержания самого гонадолиберина и моноаминов, показателей уровня перекисного окисления липидов (АКМ и МДА) в гипоталамических структурах позволило автору обоснованно говорить о многоуровневых эффектах экзо- и эндогенных ксенобиотиков, нарушающих циркадианные ритмы и эстральный цикл.

Вопрос 3. Чем можно объяснить выявленное в работе изменение содержания норадреналина в медиальной преоптической области в *противофазу* с циркадианным ритмом концентраций активных метаболитов кислорода?

Далее, диссертант подробно исследовал протекторные свойства мелатонина и пептидных препаратов эпифиза при нарушении (под влиянием ксенобиотиков) суточной ритмики содержания моноаминов в медиальной преоптической области и области срединного возвышения и аркуатного ядра. Выявлен довольно избирательный характер действия мелатонина, восстанавливающего ритмику содержания норадреналина в медиальной преоптической области и дофамина в области срединного возвышения и аркуатного ядра после действия лишь экзогенных ксенобиотиков. Пептидные препараты эпифиза были менее специфичны по отношению к эффектам экзо- и эндогенных ксенобиотиков, но различались по структурной специфичности: эпиталон восстанавливал ритмику дофамина в области срединного возвышения и аркуатного ядра, тогда как пинеалон и эпиталамин – ритмику норадреналина в медиальной преоптической области. Очевидно, что разнообразие протекторных эффектов эпифизарных веществ свидетельствует о неоднозначности действия самих ксенобиотиков.

Результаты иллюстрируются таблицами и 77-ю рисунками. Выводы соответствуют полученным результатам.

Фрагменты обсуждения в главе 3, а также текст заключения и выводов отражает уровень сложности проблемы и понимание автором включенности полученных им результатов в контекст современных знаний по теме диссертационного исследования..

В целом диссертационная работа Андрея Валентиновича Корневского «Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов при воздействии неблагоприятных экологических факторов», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.03.01 – физиология, и 03.03.02 – биохимия,

представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему и может рассматриваться как самостоятельное научное квалификационное исследование, выполненное на высоком экспериментальном уровне. Выводы достаточно обоснованы. Работа отвечает требованиям п.8 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, утвержденного Правительством РФ от 30.01.2002, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальностям 03.03.01– физиология и 03.03.02- биохимия.

19.03.2015

М.П. Чернышева,

Доктор биол.наук, доцент,

Профессор кафедры Общей физиологии

Биологического факультета

Санкт-Петербургского государственного Университета,

Адрес: 190 344, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

mp_chern@mail.ru

