

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Цымбала Александра Александровича на тему: «Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах активных клеточных метаболитов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:

03.03.01 – физиология

**Актуальность темы диссертации.** Жизнь на земле возникла благодаря и вопреки естественным электромагнитным полям, на фоне их постоянных и переменных воздействий. Расцвет цивилизации ознаменовался появлением огромного количества электромагнитных источников излучений, которые в буквальном смысле пронизывают жизнь человека и всего животного мира. Среди всего этого множества электромагнитных излучений бесспорный научный интерес для физиологов и биологов имеют электромагнитные волны КВЧ- и ТГЧ-диапазонов, в пределах которых находятся частоты молекулярных спектров излучения и поглощения биологически активных молекул, принимающих участие в регуляции многочисленных функций клеток и физиологических систем организма. Использование этих волн открывает новые возможности для неспецифической консервативной терапии и профилактики различных психосоматических заболеваний, сопряженных со стресс-реакцией организма. Однако терапевтическая эффективность указанных излучений зависит не только от режима использования, но и от учета механизмов их воздействия на биологические объекты. Поэтому вполне обосновано диссертантом была поставлена цель исследования – установить закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на измененные параметры гомеостаза у экспериментальных животных при различных моделях стресса.



## Содержание работы

Диссертация изложена на 368 страницах компьютерного текста и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, 7 глав собственных исследований, в том числе и главы «Материалы и методы исследования», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 401 источник, в том числе 279 отечественных и 122 зарубежных. Иллюстративный материал представлен 71 таблицей и 50 рисунками и схемой.

Введение содержит традиционные разделы. В актуальности темы исследования особое внимание отводится возможностям использования электромагнитных волн терагерцового диапазона, обладающих информационным влиянием в отношении биологических объектов, в медицине. Данный факт определил цель и задачи диссертационного исследования. Далее во введении представлены основные положения, выносимые на защиту, после чего автор освещает полученный материал, имеющий научную новизну и практическую значимость, сообщает сведения о внедрении результатов работы в учебный процесс на кафедрах физиологии и патологической физиологии высших учебных заведений, о личном вкладе в выполнение исследования, об апробации диссертации. В завершении диссертант приводит данные о количестве публикаций по теме диссертации и полученных патентах РФ на изобретения.

Глава 1 посвящена обзору литературы, в котором освещаются биофизические эффекты электромагнитного излучения субмиллиметровой части терагерцового диапазона и перспективы развития терагерцовых биомедицинских технологий. Обзор начинается с истории открытия и освоения этого диапазона волн. Подробно рассматриваются биологические эффекты воздействия терагерцового излучения и известные механизмы их реализации на различных уровнях организации живой материи. Отдельный раздел главы отведен практическому применению электромагнитных волн терагерцового диапазона при различных заболеваниях и патологических состояниях, в той или иной мере сопряженных со стрессом. Обзор литературы написан хоро-



шим литературным языком, изложение подкупает логичностью и глубиной подачи материала, что свидетельствует о глубоких познаниях диссертанта в состоянии проблемы биологического воздействия электромагнитных излучений на живые системы. Анализируя данные, изложенные в источниках литературы, автор обосновывает необходимость проведения исследования, направленного на изучение влияния терагерцевых волн на физиологические, биохимические и биофизические механизмы регуляции внутренней среды организма с целью поиска путей профилактики и восстановления постстрессорных нарушений гомеостаза.

В главе 2 «Материалы и методы исследований» автор подробно информирует о методологии экспериментов и о методах исследования *in vivo* и *in vitro*. В опытах *in vivo* объектом изучения явились 990 белых беспородных крыс-самцов половозрелого возраста, которые использовались для моделирования острого и длительного иммобилизационного стресса. В процессе выполнения работы были сформированы 73 группы животных по 10-15 особей в каждой. Животных, находящихся в состоянии стресса, облучали терагерцевыми волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота 150,176–150,664 ГГц или кислорода 129,0 ГГц в течение 5, 15 и 30 минут. Материально-техническая база представлена современной высокотехнологичной аппаратурой и реактивами, позволяющими проводить исследования на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, системном и организменном уровнях и адекватно решать стоящие перед автором задачи исследования. Использованный в работе комплексный подход, бесспорно, позволяет получить многогранную информацию о механизмах действия электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на организм экспериментальных животных, находящихся в стрессе. Доказательной базой, подтверждающей объективность новых знаний, является статистическая обработка полученного численного материала непараметрическим методом U-критерия Манна-Уитни, выбор которого был обоснован предва-



рительным выяснением соответствия вариационных рядов закону нормального распределения.

Материал, представленный в главе, свидетельствует о высоком методическом и методическом обеспечении исследования.

Глава 3 «Влияние электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на измененный эндокринный статус стрессированных крыс-самцов» посвящена изучению 5, 15 и 30-минутного воздействия терагерцевых волн на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота 150,176–150,664 ГГц и кислорода 129,0 ГГц на активность гипофизарно-тиреоидной системы и кору надпочечников животных, находящихся в состоянии острого или длительного иммобилизационного стресса. Показано, что только при 30 минутном воздействии терагерцевыми волнами на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц происходило полное восстановление концентраций свободных и связанных фракций тироксина и трийодтиронина, тиреоглобулина, нормализовались отношение  $T_3/T_4$  и активность тиреотропного гормона гипофиза. Облучение терагерцевыми волнами на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения кислорода 129,0 ГГц в течение 15 минут крыс в состоянии острого стресса и 30-минутное ежедневное в течение 5 дней при длительном стрессе блокировало повышенную активность надпочечников. Обнаружено, что ингибитор NO-синтазы – L-NAME нивелирует стресс-лимитирующий эффект терагерцевого излучения (ТГЧ-излучения) на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц, что указывает на роль оксида азота в реализации данного феномена.

Глава 4 «Электромагнитные волны терагерцевого диапазона на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц в нормализации измененных показателей системы гемостаза и фибринолиза у экспериментальных животных» демонстрирует эффективность однократного 30-минутного облучения крыс при остром стрессе и ежедневного по 30 минут в течение 5 дней – при длительном.



В главе 5 «Влияние электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на показатели липопероксидации, антиоксидантной активности крови у стрессированных крыс» представлены данные, свидетельствующие о том, что облучение животных угнетает процесс перекисного окисления липидов, снижает аутоинтоксикацию и цитолиз, повышает уровень антиоксидантной защиты как в случаях с острым, так и длительным стрессом. Наибольший саногенетический эффект наблюдается при 30-минутной режиме экспозиции.

В главе 6 «Применение электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц для коррекции постстрессорных изменений газового и электролитного составов крови у крыс-самцов» показано положительное влияние излучения на нарушенные в результате острого или длительного стресса газового и калий-натриевого гомеостаза. Если 5-ти минутное облучение не оказывает каких-либо изменений в нарушенных газовом и электролитном составах крови у стрессированных крыс, а 15-минутный режим оказывает частичный положительный эффект, то 30-минутный однократный режим при остром стрессе и 30-минутный ежедневный в течение 5 дней при хроническом стрессе полностью восстанавливает напряжение кислорода и углекислого газа в крови, концентрации в ней водородных ионов, калия и натрия.

В главе 7 «Восстановление основных показателей метаболического статуса у стрессированных крыс терагерцевыми волнами на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц» приводятся результаты исследований, доказывающие, что у животных, находящихся в состоянии острого и длительного иммобилизационного стресса, развивается комплекс метаболических расстройств, охватывающих углеводный, жировой и белковый обмена. У крыс возникает гипергликемия, гипопропротеинемия с нарушением соотношения альбуминов и фракций глобулинов, сопровождающиеся повышением уровня молекул средней массы, возрастает активность лактатдегидрогеназы, аланин- и аспаратаминотрансфераз, происходит компенсаторное увеличение кон-



центрации церулоплазмينا и активности глутатион-S-трансферазы, увеличиваются концентрации креатинина, мочевины, холестерина и триглицеридов в крови. Под влиянием 30-минутного режима облучения все эти изменения нормализуются: при остром стрессе для этого достаточно однократное воздействие, при длительном ежедневном в течение 30 минут.

В главе 8 «Механизм действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на биообъекты различного уровня организации» представлен материал, доказывающий, что эффекты облучения на частоте МСИП атмосферного кислорода 120,0 ГГц и частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц реализуются на молекулярном, клеточном, тканевом, органном уровнях. Так, диссертантом убедительно показано методом флуоресцентной спектроскопии изменение пространственной конфигурации в молекулах альбумина под влиянием исследуемых частот электромагнитных волн. Доказано методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к CD41a и PAC-1 – маркерам тромбоцитарного рецептора  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  соответственно в неактивном и активном состояниях, что изменение функциональной активности АДФ-индуцированных тромбоцитов под влиянием терагерцевых волн обоих диапазонов связано со снижением аффинности интегрина  $\alpha\text{IIb}\beta_3$  в результате конформации его молекул. Методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител против CD62-P автором изучено влияние терагерцевых волн 120,0 ГГц и 150,176–150,664 ГГц на секрецию  $\alpha$ -гранул тромбоцитов по изменению экспрессии P-селектина на мембране кровяных пластинок. Оказалось, что облучение взвеси тромбоцитов в течение 30 минут электромагнитными волнами указанных частот не влияет на активность пластинок, как находящихся в состоянии покоя, так и индуцированных АДФ. Следующим объектом исследования диссертанта оказалась сосудистая стенка. Учитывая, что функциональная активность эндотелия в определенной степени зависит от продукции оксида азота, в работе изучались уровни эндотелиальной синтазы оксида азота – eNOS), большого эндотелина-1 – (big ET-



1 (1-38), асимметричного диметиларгинина – ADMA в плазме крови методом конкурентного иммуноферментного анализа. Если у животных в состоянии острого стресса снижалась концентрация eNOS и повышались уровни big ET-1 (1-38) и ADMA, то облучение указанными волнами восстанавливало их содержание в крови, что свидетельствует о нормализации синтеза оксида азота эндотелием сосудистой стенки.

«Заключение» представлено обсуждением полученных результатов с привлечением данных литературы. Здесь в полной мере раскрывается эрудиция диссертанта, его широкий кругозор, глубокие знания предмета исследования.

Выводы в количестве шести и практические рекомендации логичны и концентрируют в себе сущность выполненного диссертационного исследования.

Список литературы составлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

**Научная новизна исследования.** Научная новизна исследования заключается в доказательстве положительного влияния на организм животных, находящихся в состоянии острого или длительного стресса, облучения волнами терагерцевого диапазона на частотах МСИП оксида азота 150,176–150,664 ГГц или атмосферного кислорода 129,0 ГГц. Научная новизна работы подтверждена 7 патентами РФ на изобретения способов коррекции липопероксидации, нормализации активности антиоксидантной системы, изменённой концентрации нитритов, изменённых показателей метаболического статуса, нарушений в коагуляционном звене гемостаза, фибринолитической активности крови, функциональной активности щитовидной железы. Учитывая, что все эти изобретения созданы в результате экспериментов на стрессированных животных, четко прослеживается многогранность биологических эффектов электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота и кислорода.

Диссертантом показано, что биологические эффекты исследуемых волн реализуются на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организ-



менном уровнях и связаны с различными механизмами: от конформационных преобразований молекул, изменений активности ферментов, внутриклеточных и клеточных метаболитов до гормональной регуляции систем организма.

**Практическая значимость результатов исследования** связана с экспериментальным обоснованием реализации концепции положительного влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176–150,664 ГГц и атмосферного кислорода 129,0 ГГц на живые объекты в состоянии острого или хронического стресса.

Стресс-лимитирующее действие терагерцевых волн на частотах активных клеточных метаболитов открывает перспективу более широкого использования данных излучений в целях профилактики и лечения психосоматических заболеваний и состояний.

Полученные диссертантом результаты исследования учтены при разработке аппарата «Орбита» для терагерцевой терапии и инструкции по его использованию. В частности, это касается оптимальных режимов воздействия терагерцевых волн на организм человека.

Следует рекомендовать включение теоретического и практического материала по терагерцевой терапии в учебные программы кафедр физики, физиологии, патологической физиологии, внутренних болезней, терапии медицинских ВУЗов, так как, учитывая неинвазивность воздействия, простоту применения и безопасность, у метода есть большое будущее.

### **Степень достоверность результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что работа выполнена на достаточном количестве экспериментальных животных (990 белых крыс-самцов, при этом согласно дизайну исследования были сформированы 73 группы по 10-15 крыс в каждой) для решения всех поставленных задач; что тщательно продуманная методология исследования и высокий уровень методического обеспечения позволили получить объективную информацию, а статистическая обработка полученных результатов – подве-



сти доказательную базу. Все эти факты дают право считать доказанными и обоснованными выводы и практические рекомендации, а также выдвинутые автором научные положения. Следует подчеркнуть личное участие диссертанта в выполнении исследования, что дополнительно гарантирует точность выполнения преаналитического, аналитического и постаналитического этапов лабораторных тестов.

Замечаний по работе нет. Диссертация написана хорошим литературным языком, читается легко и с интересом. Единичные стилистические погрешности и опечатки не сказываются на качестве работы.

Диссертационное исследование А.А.Цымбала заслуживает самой высокой положительной оценки.

**Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.** Основные положения диссертации и её фрагменты представлены в 86 печатных работах, в том числе в 15 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 4 статьях в иностранных журналах. Кроме того, представленный материал нашёл отражение в монографии. Новизна исследования подтверждена 7 патентами РФ на изобретения.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

В автореферате в полной мере отражено содержание диссертации, раскрыты её основные положения и выводы.


#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, диссертационное исследование А.А. Цымбала на тему: «Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов» является законченной фундаментальной научно-квалификационной работой, в которой в лучших традициях отечественной физиологической школы заложены основы проблемы изучения влияния электромагнитного излучения, в частности терагерцевых волн на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц и



атмосферного кислорода 129,0 ГГц, на функциональные системы организма. Материал диссертации доказывает, что электромагнитные излучения «информационного» характера влияют на биологические объекты, действуя на молекулярном, клеточном, тканевом, системном уровнях. Работа существенно изменила представления о механизмах воздействия терагерцовых волн на организм животных и человека, продемонстрировав многогранность и сложность механизмов, лежащих в основе биологических эффектов. Исследование представляет значительный интерес для теоретической и практической медицины. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор – Цымбал Александр Александрович заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук.

Доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник группы физиологии и  
патофизиологии отдела фундаментальных и клинико-  
экспериментальных исследований ФГБУ «Саратовский  
научно-исследовательский институт травматологии и  
ортопедии» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



Пучиньян Даниил Миронович

410002, г.Саратов, ул.Чернышевского, 148  
сл.тел.: 8(8452) 39 32 03  
сот.тел: 8(905) 034 20 63  
E-mail: puchinyan@mail.ru

Подпись д.м.н., профессора Даниила Мироновича Пучиньяна «заверяю».

Начальник отдела кадров  
ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России  
«14» апреля 2014 г.



 Е.В. Грачёва