

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Александра Александровича Цымбала на тему: «Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология

Актуальность исследования

Одной из актуальных проблем физиологии является изучение закономерностей взаимоотношений организма с окружающей средой. Большинство абиотических факторов внешней среды, играющих важную роль в процессах жизнедеятельности человека, имеют электромагнитную природу. Актуальность диссертационного исследования А.А. Цымбала продиктована тем, что современный человек и окружающая его среда оказались окруженными электромагнитными полями, отличающимися интенсивностью, широким диапазоном частот и длин волн. Помимо естественного электромагнитного поля, живая природа испытывает на себе воздействия искусственных источников электромагнитного излучения, адаптируясь к новым условиям существования и эволюционируя. Вместе с тем, наряду с губительными для организма физическими излучениями, существуют электромагнитные поля, обеспечивающие информационный обмен между клетками, к которым относятся и электромагнитные излучения крайне высокого (КВЧ) и терагерцевого (ТГЧ) диапазонов. Это, прежде всего, связано с эффектами, проявляющимися при взаимодействии излучения терагерцевого диапазона частот с биологическими средами, а также с тем, что именно в нём сосредоточены частотные молекулярные спектры излучения и поглощения важнейших клеточных метаболитов, таких, как NO, O₂, CO₂, CO, OH-.

Бесспорно, особый интерес представляют исследования о характере влияния терагерцевых волн на частотах активных клеточных метаболитов на постстрессорные изменения показателей гомеостаза. В связи с этим особую актуальность приобретает диссертационное исследование А.А.Цымбала,

направленное на определение закономерностей и физиологических механизмов биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на стрессиндуцированные изменения гомеостаза.

Анализ содержания работы

Диссертация изложена на 368 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 401 источник, из которых 278 отечественных и 123 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 71 таблицей, 50 рисунками и схемой.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, приводятся цель и задачи (в количестве 6) работы, положения, выносимые на защиту, излагаются научная новизна и практическая значимость работы, а также сведения о внедрении и апробации диссертации.

Глава I «Биофизические эффекты электромагнитного излучения субмиллиметровой части терагерцевого диапазона и перспективы развития терагерцевых биомедицинских технологий» (обзор литературы) - читается легко и с интересом. Автор подробно и методично описывает современные представления о физиологических и биологических механизмах ТГЧ-воздействий, освещаются биофизические основы применения волн терагерцевого диапазона. В первой части главы дается определение терагерцевых волн, рассматриваются история освоения терагерцевого диапазона частот, сложности и методы генерации, детектирования, а также применение и перспективы использования этого частотного диапазона.

Во второй части достаточно подробно излагается материал о влиянии электромагнитных волн терагерцевого диапазона на экспериментально вызванные стрессорные нарушения внутрисосудистого компонента микроциркуляции. Показано также антистрессорное действие ТГЧ-облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота

150,176-150,664 ГГц. Автору удалось установить, что в работах клинического плана волны терагерцового диапазона в большинстве случаев оказывали благотворное влияние на состояние больных при нестабильной стенокардии, гипертонической болезни, поверхностных ожогах, с патологией опорно-двигательной системы.

При изучении современной литературы по вопросу взаимодействия терагерцового облучения с биологическими объектами автор делает обоснованный вывод, что к настоящему времени накоплен значительный экспериментальный материал о закономерностях влияния данного вида излучения на микроциркуляторные, реологические свойства крови как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Однако данные о закономерностях воздействия низкоинтенсивного терагерцового излучения на частотах активных клеточных метаболитов на измененные показатели гомеостаза отсутствуют, что и явилось предметом исследования диссертанта.

Во второй главе автором представлен комплекс методов изучения основных показателей гомеостаза. Подробно изложены условия и организация экспериментов с лабораторными животными. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990), приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» (по состоянию на 20 октября 2006 года), Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (редакция - октябрь 2000 года). Достаточно подробно описаны методики по определению биохимических показателей крови, концентрации тиреоидных гормонов и кортикостерона в сыворотке крови. Детально представлены методики по определению продуктов ПОЛ и антиоксидантной активности крови, гемостаза, а также совокупность методик примененных для раскрытия механизмов действия указанных волн на биообъекты (флуоресцентная спектроскопия, проточная цитометрия, иммуноферментный анализ).

Статистическая обработка полученных результатов включала проверку гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений автором использовался U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался Z-критерий Фишера и показатель достоверности. Расчеты велись с использованием программного пакета Statistica 6.0. Материал, изложенный в главе, свидетельствует о высоком методическом уровне выполнения диссертационного исследования.

Результаты исследований автора представлены в шести главах. В главе 3 приводятся данные, доказывающие факт положительного влияния терагерцового облучения на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176-150,664 ГГц на гипофизарно-тиреоидную активность у животных, пребывающих в состоянии острого и длительного иммобилизационного стрессов. Наиболее эффективным в восстановлении нарушенных показателей функциональной активности щитовидной железы и концентрации тиреотропного гормона гипофиза оказался тридцатиминутный режим облучения. Также впервые установлено, что воздействие терагерцовым облучением на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц в течение 15 минут на фоне острого стресса и ежедневно в течение 5 дней подряд по 30 минут на фоне длительной иммобилизации эффективно блокировало повышение функциональной активности коры надпочечников, что выражалось в нормализации уровня кортикостерона в сыворотке крови у стрессированных животных. Данный факт служит доказательством стресс-лимитирующей функции исследуемого диапазона терагерцовых частот. Это подтверждено и тем, что предварительное введение стрессированным животным неселективного ингибитора NO-синтаз эффективно блокирует стресс-лимитирующий эффект терагерцового излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц. Автор в своей работе делает логичное заключение о том, что отсутствие статистически значимых изменений концентрации кортикостерона у облученных животных, предварительно получавших L-

NAME, указывает на роль конститутивных изоформ NO-синтаз в механизмах положительного корригирующего влияния данного облучения.

В главе 4 автором доказано, что наиболее эффективным в восстановлении измененных показателей гемокоагуляции и фибринолитической активности крови у животных в условиях острого и длительного иммобилизационного стрессов является 30-минутный режим облучения терагерцовыми волнами на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц, при котором нормализуются все изучаемые показатели коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолиза. При 15-минутном и более коротких по экспозиции режимах облучения стрессированных белых крыс-самцов положительное влияние на коагуляционный потенциал и фибринолиз существенно снижается.

Глава 5 посвящена изучению механизма влияния терагерцовых волн на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на антиоксидантную активность крови и процессы липопероксидации у животных на фоне острого и длительного стрессов. Наиболее эффективным в восстановлении указанных показателей оказался 30-минутный режим воздействия. При 15-минутном облучении терагерцовыми волнами происходило лишь частичное восстановление показателей, характеризующих процессы липопероксидации и антиоксидантный потенциал крови животных. При 5-минутном режиме облучения электромагнитными волнами на указанных частотах при острой и длительной иммобилизации экспериментальных животных не наблюдалось восстановления показателей процессов перекисного окисления липидов и ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток различной морфофункциональной организации.

Глава 6 посвящена анализу эффективности применения электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц для коррекции постстрессорных изменений газового и электролитного состава крови. Доказано, что при однократном или ежедневном в течение 5 дней применении терагерцового облучения на

частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц по 30 минут у крыс-самцов, находящихся в состоянии как острого, так и длительного стресса, наблюдается полная нормализация измененных показателей газового и электролитного составов крови.

В главе 7 автор обосновывает, исходя из фактического материала, что наиболее эффективным в нормализации основных показателей метаболического статуса у экспериментальных животных при остром и длительном вариантах иммобилизационного стресса является 30-минутный режим облучения терагерцовыми волнами на частотах молекулярного спектра оксида азота.

В главе 8 излагается авторская концепция о механизмах действия электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на биообъекты различного уровня организации. Полученные результаты убедительно подтверждают заключение автора о том, что механизмы влияния электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на биообъекты реализуются на различных уровнях их организации: молекулярном, клеточном, тканевом, органном.

На молекулярном – это изменения пространственной конфигурации в молекулах биополимеров, в частности, альбумина. На клеточном – модификация процессов конформационной активации фибриногеновых рецепторов, приводящая к изменениям функциональной активности тромбоцитов, а, следовательно, и во всех звеньях системы гемостаза. На тканевом уровне – это проявляется признаками восстановления функционального состояния эндотелия сосудистой стенки и его эндокринной активности, что выражается в нормализации баланса продукции им биологически активных вазоконстрикторных и вазодилататорных веществ. На органном и организменном уровнях биологические эффекты терагерцевых волн выражаются в нормализации эндокринного статуса экспериментальных

животных, показателей метаболизма, газового и электролитного составов крови.

В заключительной главе автором проводится обсуждение и анализ результатов, полученных в процессе работы над диссертацией, с привлечением данных литературы. Материал, изложенный в разделе, свидетельствует о прекрасном владении автором предметом исследования, способности анализировать полученные результаты, формулируя положения, выносимые на защиту. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования, полностью отражают суть выполненного исследования.

Список литературы включает только актуальные современные источники, что свидетельствует об эрудиции диссертанта и владении информацией не только по теме исследования, но и в смежных биомедицинских дисциплинах.

Степень научной новизны и достоверность результатов

В качестве новых научных результатов следует отметить то, что диссертантом впервые экспериментально обосновано использование электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов для восстановления измененных показателей гомеостаза у животных при стрессе. Впервые изучено влияние различных временных режимов воздействия электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц и атмосферного кислорода 129,0 ГГц на измененные гомеостатические параметры у крыс-самцов, находящихся в состоянии острого и длительного иммобилизационного стрессов. Получены новые данные о характере воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на гипофизарно-тиреоидную активность у животных при стрессе.

Впервые показано стресс-лимитирующее действие электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц у иммобилизованных животных, изучен характер влияния данного диапазона частот на измененные при стрессе показатели коагуляционного

звена системы гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови.

Выявлена зависимость эффективности влияния электромагнитного излучения указанного диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц у стрессированных крыс-самцов от времени воздействия на состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови. Впервые обнаружена возможность использования терагерцевых волн для восстановления измененных показателей электролитного состава крови и ее оксигенации; доказана их роль в нормализации измененных показателей метаболического статуса.

Проведенные исследования позволили раскрыть целый ряд механизмов влияния электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота и атмосферного кислорода на биообъекты, которые реализуются на молекулярном, клеточном, органно-тканевом и организменном уровнях.

Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, являются новыми научными данными в медицинской отрасли знаний. Новизна исследования подтверждена 7 патентами РФ на изобретения

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования определяется количеством экспериментальных животных (990 беспородных крыс-самцов); использованием адекватных цели и задачам методов исследования, а также корректным применением методов статистической обработки и анализа. Это даёт право считать выдвинутые на защиту основные положения и выводы обоснованными и достоверными.

Практическая ценность работы.

Диссертация Цымбала А.А. имеет очевидную практическую ценность. Она заключается в том, что представлена новая физиологическая концепция о механизмах влияния электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц и атмосферного кислорода 129,0 ГГц на состояние показателей гомеостаза у экспериментальных животных. Понимание механизмов влияния указанных волн на биообъекты позволяет

более целенаправленно и адекватно осуществлять применение терагерцевого излучения как в эксперименте на животных, так и в клинической практике.

Экспериментально обоснованы наиболее оптимальные временные режимы облучения электромагнитными волнами терагерцевого диапазона частот, обеспечивающие максимально эффективную коррекцию измененных показателей гомеостаза у экспериментальных животных при остром и длительном вариантах иммобилизационного стресса. Получены новые данные о характере стресс-лимитирующего действия электромагнитного облучения терагерцевого диапазона на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц.

Экспериментально обоснована перспектива использования электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов в клинической практике для нормализации гомеостатических показателей у больных терапевтического профиля.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты послужили основанием для разработки медицинского аппарата «Орбита», который приказом Росздравнадзора от 14 августа 2009 года, разрешен к производству и применению на территории РФ. Результаты исследования могут быть использованы в учебно-методической работе кафедр физиологии медицинских вузов, а разработанные оптимальные режимы воздействия указанными волнами отражены в опубликованных методических рекомендациях по использованию аппарата «Орбита» для врачей-интернов, ординаторов и практикующих врачей всех специальностей.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные результаты используются в процессе преподавания на кафедрах нормальной физиологии им. И.А.Чуевского и патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России; кафедре физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Минобрнауки России; кафедре медико-биологических дисциплин НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты работы изложены в 86 публикациях, в том числе 15 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 монография, 1 методические рекомендации, 4 статьи в иностранных журналах. По теме диссертационного исследования получено 7 патентов на изобретения.

В публикациях отражены основные положения диссертационного исследования. Результаты исследований неоднократно обсуждались на различных международных, всероссийских конференциях и симпозиумах и получили одобрение ведущих специалистов.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

При анализе представленной работы обнаружены стилистические погрешности и опечатки. Некоторые таблицы и рисунки трудны для восприятия и перегружены информацией (глава 7). Слишком объемной представляется глава материалы и методы исследования.

Было бы целесообразно, чтобы автор во время публичной защиты ответил на следующие вопросы:

1. Каких, по мнению соискателя, можно ожидать эффектов воздействия электромагнитными волнами терагерцевого диапазона частот при проведении аналогичного исследования на крысах-самках и, соответственно могут ли в последствие прогнозироваться гендерные различия у пациентов в клинике?

2. Какие физиологические механизмы могут лежать в основе увеличения концентрации церулоплазмينا в крови у длительно стрессированных крыс-самцов?

Заключение

Диссертационная работа Цымбала Александра Александровича на тему: «Закономерности и механизмы биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов» является фундаментальным научным исследованием на актуальную тему

современной физиологии. Диссертационная работа в целом заслуживает высокой положительной оценки.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором на защиту, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными лично автором в ходе исследования. Работа базируется на большом числе исходных данных, примеров, расчетов. Она написана доходчиво, грамотно, иллюстрирована информативными рисунками и таблицами. По каждой главе автором сделаны развернутые резюме и выводы.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации. Следует особо отметить большое число публикаций в отечественных реферируемых изданиях, что свидетельствует о высоком научном потенциале диссертанта.

Таким образом, диссертация Цымбала Александра Александровича является завершенной научно-квалификационной работой и по актуальности, практической и теоретической значимости полностью соответствует требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.03.01 – физиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой нормальной физиологии


Клаучек
Сергей Всеволодович

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
400131, Россия, Волгоград,
площадь Павших Борцов, дом 1
телефон: +7 (8442) 38-53-65, s.v.klauchek@yandex.ru

