

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук доцент  
Е.В. Ивченко

« 2 » 11 20 22 г.  
рег. № 4/16/910

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Давида Хачатуровича Оганесяна на тему: «Влияние экспериментального изменения кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты кобальта и цинка», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

#### Актуальность диссертационного исследования

Диссертационная работа Д.Х. Оганесяна посвящена проблеме выявления патогенетических механизмов гемодинамических нарушений при интоксикации тяжелыми металлами и их зависимости от состояния кальциевого обмена.

Антропогенное поступление тяжелых цветных металлов в окружающую среду представляет собой угрозу для здоровья населения. Развитие промышленности и неуклонный рост количества автотранспорта способствуют загрязнению окружающей среды тяжелыми металлами во многих городах России. К числу таких городов, помимо уральского региона, относится и г. Владикавказ. Еще до революции 1917 года бельгийские концессионеры создали в горах Осетии шахты по добыче руды цветных металлов, а в г. Владикавказе построили завод «Кавцинк», позднее переименованный в «Электроцинк». В течении 100 лет эти предприятия обеспечили накопление в почве, воде, растительном и животном мире огромного спектра цветных тяжелых металлов, в том числе кобальта и цинка. Исследования, проведенные в Северной Осетии, показали отчетливую зависимость заболевания населения промышленных районов города Владикавказа болезнями дыхания, кровообращения и онкологическими заболеваниями от загрязнения окружающей среды, что побудило власти республики принять решение о закрытии рудников и завода. Тем не менее

уровень загрязнения почв и воды остается высоким и потребуются многие годы для достижения уровней ПДК.

Сердечно-сосудистая систем является основным путем доставки тяжелых металлов, проникающих во внутреннюю среду через легкие, желудочно-кишечный тракт, кожу и слизистые оболочки. В этой связи понятно, что эта система является одной из первых мишеней для патогенного действия тяжелых металлов. Известно, что тяжелые металлы способны замещать или подражать действию некоторых незаменимых элементов (в частности кальция), что нарушает адекватную реализацию жизненно важных функций. Показано, что при недостаточной обеспеченности организма кальцием происходит активация кальциевых эпителиальных каналов в почках и кишечнике, и некоторые тяжелые металлы ввиду конкурентных взаимоотношений легко проникают во внутреннюю среду и усиленно накапливаются в организме. Уровень ионизированного кальция может оказывать влияние на метаболизм тяжелых металлов в организме, что придает актуальность проблеме изучения действия тяжелых металлов в условиях измененного обмена кальция. Таким образом, состояние кальциевого обмена должно отражаться на степени токсического воздействия металлов. Однако подобных исследований крайне мало, а в отношении влияния кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты кобальта и цинка исследований практически нет. Актуальность диссертационного исследования Д.Х. Оганесяна не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования**

Полученные Д.Х.Оганесяном результаты исследования, научные положения и выводы отличаются существенной новизной. Впервые установлена зависимость гемодинамических эффектов кобальта и цинка от состояния кальциевого гомеостаза, изменения которого в эксперименте были получены двумя способами. Показано, что гиперкальциемия в значительной степени профилактирует, а гипокальциемия усиливает патогенные эффекты указанных металлов. Выявлена дозозависимость эффектов кобальта и цинка. Гемодинамические эффекты проявляются в виде артериальной гипертензии и снижении насосной функции сердца. Введение кобальта и цинка в организм экспериментальных животных способствует активации процессов перекисного окисления липидов. Следствием поступления металлов во внутреннюю среду является их накопление в костях, что сопровождается их декальцинацией.

Впервые изучено совместное действие кобальта и цинка. При этом установлено, что малые дозы цинка способствуют не только ослаблению эффектов кобальта на перекисное окисление липидов, но существенно уменьшают гемодинамические эффекты интоксикации кобальтом.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований у крыс линии Вистар, применении классических и современных методик, обоснованном использовании адекватных методов статистического анализа полученных данных.

Выше уже указывалось, что с целью повышения доказательности диссертант использовал по две модели гипер- и гипокальциемии.

Результаты проведенных экспериментов получены при помощи физиологических (изучение системной гемодинамики), патофизиологических (создание экспериментальных моделей патологии на животных), патогистологических (изучение препаратов миокарда), биохимических (исследование перекисного окисления липидов, показателей кальциевого обмена) и непараметрических статистических методов. При выполнении исследований автор работы следовал требованиям законодательства и рекомендаций по проведению экспериментов на животных. Изучение гемодинамики производилось у наркотизированных животных. Эвтаназия осуществлялась с применением избыточного наркоза.

В результате опытов было установлено, что под влиянием внутрижелудочного или парентерального введения соединений кобальта и цинка происходит развитие артериальной гипертензии за счет роста общего периферического сосудистого сопротивления, при этом имеет место подавление насосной функции сердца. Доказано, что механизм последнего связан с патогистологическими изменениями в структуре миокарда под влиянием металлов. Гиперкальциемия ослабляла гемодинамические нарушения и гистологические проявления эффектов тяжелых металлов. Убедительно доказано, что малые дозы цинка ослабляют проявления интоксикации кобальтом, как со стороны свободно радикального окисления липидов, так и со стороны гемодинамических эффектов.

Полученные автором результаты экспериментов свидетельствуют о решении поставленных в диссертации задач и обоснованности положений,

выносимых на защиту. Выводы логически вытекают из полученных результатов и соответствуют им. Практические рекомендации открывают перспективы для дальнейших исследований.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертационная работа Д.Х.Оганесяна раскрывает ранее мало известные особенности патогенеза интоксикации кобальтом и большими дозами цинка, выявляя зависимость нарушений гемодинамики от состояния кальциевого гомеостаза. Установлено соответствие гемодинамических нарушений, активации перекисного окисления липидов и гистологической картины миокарда. Накопление металлов в костной ткани и ее декальцинация дополняют картину патогенеза интоксикации. Работа имеет высокую значимость для фундаментальной науки, в частности для патологической физиологии и токсикологии.

Практическая значимость работы обусловлена установленным профилактическим действием гиперкальциемии, а также усилением нарушений гемодинамики при гипокальциемии, что позволяет считать целесообразным исследование кальциевого обмена у лиц, сталкивающихся с повышенным содержанием кобальта или цинка в окружающей среде. Выявленное профилактирующее влияние малых дозировок цинка на проявления кобальтовой интоксикации диктует целесообразность оценки возможности применения малых доз цинка у лиц, подверженных влиянию кобальта.

### **Оформление и содержание работы**

Диссертация Д.Х.Оганесяна изложена в классическом стиле на 133 страницах компьютерного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, трех глав изложения материалов собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, общих выводов, списка использованной литературы и приложения в виде таблиц с цифровым материалом. Отличительной чертой описания результатов собственных исследований является размещение после каждого раздела материала частных выводов по этому разделу. Материал иллюстрирован 24 рисунками графического характера, 7 патогистологическими микрофотографиями и одной патогенетической схемой. Библиографический указатель включает 162 источника, из них 80 на русском языке. В приложении размещены 22 цифровые таблицы с полученными данными.

В первой главе изложен критический анализ данных литературы вопроса, освещающих биологическое значение кобальта и цинка, их влияние на физиологические системы организма, взаимосвязи обмена кобальта, цинка и кальция.

Во второй главе подробно описаны особенности экспериментов на 450 крысах-самцах линии Вистар, методы создания моделей гипер- и гипокальциемии, интоксикации кобальтом и цинком. Здесь детально описаны методики изучения системной гемодинамики, обмена кальция, депонирования металлов в костной ткани, состояния липопероксидации и активности антиоксидантной системы. Приводится обоснование и описание применения метода математического анализа с помощью непараметрического метода вариационной статистики.

В третьей главе излагаются результаты изучения гемодинамических эффектов введения в двух дозировках и двумя способами хлорида кобальта intactным крысам и при моделях гипер- и гипокальциемии. Показано, что введением хлорида кобальта приводит к артериальной гипертензии гипокинетического типа, обусловленной ростом сосудистого сопротивления при снижении насосной функции сердца. Степень изменений параметров гемодинамики зависит от дозы вводимого металла, и мало зависит от пути его введения (интрагастрального или парентерального). В условиях экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением витамина Д<sub>3</sub>, изменения параметров гемодинамики при интоксикации высокой дозой хлорида кобальта выражены меньше. Близкий профилактирующий эффект установлен и при экспериментальной гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция.

В условиях экспериментальной гипокальциемии, вызванной введением синтетического аналога гормона кальцитонина, изменения параметров гемодинамики при интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг были выражены больше, а при дозе металла 4 мг/кг выражены слабее. Гипокальциемия, вызванная удалением паращитовидных желёз, мало влияла на выраженность гемодинамических проявлений интоксикации кобальтом в дозах 2 и 4 мг/кг.

В этой же главе приводятся результаты патогистологического изучения миокарда, что выявляло наличие выраженных дистрофических и некротических изменений сократительных кардиомиоцитов, выраженного интерстициального отёка в сочетании с лимфогистиоцитарной

инфильтрацией. Эти морфологические нарушения миокарда корреспондировали с падением насосной функции сердца.

Приведены результаты изучения бедренных костей, показавшие накопление в них кобальта и существенную декальцинацию.

Наконец, в этой главе приводятся результаты исследований системы перекисного окисления липидов при кобальтовой интоксикации, показавшие, что внутривенное введение высоких доз хлорида кобальта активирует перекисное окисление липидов. Логично, что эти нарушения коррелируют с изменениями системной гемодинамики.

В четвертой главе диссертации приводятся результаты изучения эффектов хлорида цинка. Введение цинка в дозировке 20 мг/кг выявляет близкие описанным для кобальта изменениям системной гемодинамики, патогистологии миокарда, нарастание содержания цинка в костях и их декальцинацию. Введение же цинка в дозе 1 мг/кг мало сказывается на изученных параметрах. Приводятся результаты, показывающие, что гиперкальциемия вызывает ослабление гемодинамических проявлений интоксикации цинком.

В пятой главе описываются результаты изучения совместного влияния хлорида кобальта и хлорида цинка. Здесь показано, что сочетанное введение токсических доз цинка и кобальта вызывает тенденцию к ослаблению изменения параметров системной гемодинамики. В то же время введение малых доз цинка отчетливо смягчает действие хлорида кобальта на параметры системной гемодинамики при его интрагастральном введении. Сочетание введения витамина Д<sub>3</sub>, не токсических доз хлорида цинка и токсической дозы кобальта способствует меньшему изменению параметров системной гемодинамики. Приводимые в этой главе результаты изучения перекисного окисления липидов свидетельствуют о том, что малые не токсические дозы цинка ослабляют активацию перекисного окисления липидов, вызванную кобальтом, а также способствуют повышению активности ферментов антиоксидантной защиты.

В заключении приведено обсуждение полученных результатов, сопоставляются результаты исследований системной гемодинамики, перекисного окисления липидов и кальциевого метаболизма. Существенный научный и практический интерес представляет приводимая здесь патогенетическая схема выявленных нарушений. Диссертация хорошо оформлена, многочисленные результаты исследований расположены в

логической последовательности, что существенно облегчает восприятие текста.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационного исследования Д.Х.Оганесяна, при знакомстве с диссертацией возникли несколько вопросов и замечаний.

Желательно услышать ответы на следующие вопросы:

- 1) В работе показана зависимость выраженности эффектов кобальта и цинка от состояния кальциевого обмена. А на токсические проявления влияния других тяжелых металлов изменения обмена кальция могут оказывать влияние?
- 2) Ваше исследование показывает ослабление патогенных влияний кобальта на фоне введения малых доз цинка. Связываете ли Вы это лишь с антиоксидантным эффектом цинка?
- 3) В диссертационном исследовании показано профилактическое влияние малых доз цинка на гемодинамические эффекты кобальта. А другие антиоксиданты обладают таким же протекторным эффектом?
- 4) Можно ли ожидать, что малые дозы цинка, будут также оказывать профилактическое действие на токсические эффекты других тяжелых металлов?
- 5) Известны ли Вам данные о протекторной роли цинка при патологии почек, вызванной тяжелыми металлами?

Среди замечаний хотелось бы отметить следующие:

- 1) На приводимых многочисленных графиках достоверность изменений показана только при сравнении с контрольными животными, а следовало бы указывать достоверность и по сравнению с предшествующей серией опытов. Например, изменения гемодинамики на фоне гиперкальциемии при действии кобальта с изменениями под влиянием кобальта без гиперкальциемии.
- 2) Автором допущен ряд стилистических, орфографических и пунктуационных погрешностей.

Высказанные замечания не носят принципиальный характер.

**Связь темы исследования с планами научных учреждений и соответствующих отраслей науки**

Тема диссертационного исследования Д.Х.Оганесяна входила в основной план научных исследований Северо-Осетинской государственной медицинской академии по разделу: «Анатомия, физиология и патология

висцеральных систем», а также являлась частью плана научных исследований Института биомедицинских исследований-филиала Владикавказского научного центра РАН: «Выполнение фундаментальных научных исследований по программам РАН»

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования.**

Основные положения диссертации внедрены в научные исследования и учебный процесс на кафедрах нормальной, патологической физиологии и в курсе профпатологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии. Считаю целесообразным использование положений и выводов диссертации на факультетах усовершенствования врачей по специальностям промышленная гигиена, промышленная токсикология, профпатология.

#### **Полнота изложения результатов диссертационного исследования в научных докладах и публикациях.**

Научная общественность ознакомлена с результатами диссертационного исследования Д.Х.Оганесяна благодаря его докладам на 4-х международных и 4-х региональных научных конференциях. Полученные результаты опубликованы в 19 научных работах, в том числе 9 статей в журналах, входящих в перечень ВАК для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата и доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в базу Scopus и одна статья в профильном журнале «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», входящем в базу RSCI на платформе Web of Science.

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

Автореферат составлен в соответствии с основными требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в диссертационном исследовании. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

#### **Заключение**

Диссертация Оганесяна Давида Хачатуровича «Влияние экспериментального изменения кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты кобальта и цинка», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является научной квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи - установлена зависимость гемодинамических проявлений и перексидации



липидов при интоксикации кобальтом и цинком от состояния кальциевого обмена. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов, диссертация Оганесяна Д.Х. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Оганесян Д.Х. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол № 19 от 1 ноября 2022 г.

Заведующий кафедрой патологической физиологии,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный деятель науки РФ



Цыган Василий Николаевич

Профессор кафедры патологической физиологии,  
доктор медицинских наук



Гурская Олеся Евгеньевна

Подпись руки Цыгана Василия Николаевича и Гурской Олеси Евгеньевны  
заверяю:

Начальник отдела кадров

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел. 8(812) 329-71-36;

Email: vn-t@mail.ru; официальный сайт: [www.vmeda.org](http://www.vmeda.org)

