

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Спицина Анатолия Павловича
на диссертацию Оганесяна Давида Хачатуровича
по теме: «Влияние экспериментального изменения кальциевого гомеостаза на
гемодинамические эффекты кобальта и цинка», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 –
патологическая физиология

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертация работа Д.Х. Оганесяна «Влияние экспериментального изменения кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты кобальта и цинка» выполнена на кафедре нормальной физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа посвящена актуальной проблеме выявления патогенетических связей гемодинамических эффектов интоксикации тяжелыми металлами и их зависимости от состояния кальциевого гомеостаза.

Антропогенное поступление тяжелых цветных металлов в окружающую среду представляет собой угрозу для здоровья населения. Они вызывают нарушения гомеостаза и увеличивают риск формирования хронических заболеваний, приводя к инвалидности и ранней гибели. К этим веществам, в частности, относятся хлориды цинка и кобальта, которые являются распространенным экополлютантами в промышленных регионах.

К числу таких регионов, относится Северная Осетия - Алания. Еще в прошлом столетии бельгийские предприниматели создали в горных регионах Осетии шахты по добыче цветных металлов, а в г. Владикавказе построили предприятие «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.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.

Полученные данные исследования демонстрируют, что поступление в организм превышающих предельно допустимых концентраций соединений кобальта и цинка ведёт к формированию нарушений структуры и функции сердечно-сосудистой системы. При этом отмечается определённая зависимость гемодинамических эффектов тяжёлых металлов от гомеостаза кальция.

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 декальцинацией костной ткани..

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.

Выявленные закономерности отличаются существенной новизной, что подтверждается публикациями в рецензируемых изданиях и патентом. Материалы диссертации опубликованы в 19 печатных работах, в том числе 6 публикаций в журналах списка ВАК и 3 в журналах базы данных Скопус и Web of Science, а также 1 статья в профильном журнале базы данных RSCI на платформе Web of Science. Научная общественность также ознакомлена с результатами диссертационной работы. Материалы диссертации докладывались на 7 научных конференциях, в том числе 3-х международных.

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. Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации обеспечивается глубоким анализом представленных материалов, анализом научных публикаций российских и зарубежных авторов по данной проблеме, исследованием материалов, отражающих практические результаты в области физиологии системной гемодинамики и гомеостаза кальция. Получение достоверных и информативных результатов также обусловлено организацией эмпирического исследования и дизайном проведенных экспериментов, выбором соответствующего объекта для исследования и современных методов изучения параметров системной гемодинамики и гомеостаза кальция, адекватных цели и задачам диссертации.

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.

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.

Структура диссертации и её содержание.

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. 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 интактным 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 Д₃, 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 аналог гормона кальцитонина, изменения параметров гемодинамики при интоксикации хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг были выражены больше, а при дозе металла 4 мг/кг выражена 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 коррелировали с падением насосной функции сердца.

Здесь также приводятся 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 внутрижелудочное 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. Излагаемые здесь факты об эффектах введения цинка в

дозировке 20 мг/кг выявляют 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. Здесь также 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 Д₃, нетоксических 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 нетоксические 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 окислению 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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные данные демонстрируют, что повышенное поступление в организм соединений кобальта и цинка ведёт к формированию нарушений структуры и функции тканей сердца. При этом отмечается определённая зависимость гемодинамических эффектов тяжёлых металлов от гомеостаза кальция. Выявленные эффекты хронического действия солей цинка и кобальта на организм и их определённая зависимость от метаболизма кальция относятся к области фундаментальных знаний, поскольку расширяют представление о механизмах взаимодействия метаболизма тяжёлых металлов и кальция в организме.

Практическая значимость исследования состоит в том, что полученные данные позволят в будущем рекомендовать применение малых доз цинка при действии на организм повышенных концентраций кобальта. Работа входила в основной план научных исследований ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (г. Владикавказ) по направлению «Анатомия, физиология и патология висцеральных систем».

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах нормальной физиологии, патологической физиологии и в курсе профпатологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (г. Владикавказ), а также используются в научно-исследовательской работе в ЦНИЛ СОГМА и в отделе физиологических и биохимических механизмов патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

В процессе изучения данного диссертационного исследования, все достоинства и завершенность которого неоспоримы, тем не менее, к автору появилось несколько вопросов и замечаний.

1. В чем вы видите прикладное значение своей работы, возможны какие-то методические рекомендации для практического здравоохранения

или профилактической медицины? Можно ли рекомендовать данный способ для снижения эффектов от отравления тяжелыми металлами?

2. В работе сочетали введение токсических доз солей тяжелого металла кобальта и не токсических доз цинка (антиоксидант исходя из работы и литературных источников), скажите почему нельзя было применить классические давно известные антиоксиданты, например, Витамин Е или же синтетический аналог гормона мелатонина препарат «мелаксен»?
3. Для более наглядного понимания картины изменений целесообразно было бы вынести цифровые таблицы из приложения к каждой соответствующей главе.
4. Патогенетическую схему можно дополнить литературными данными с указанием авторов и источника.

Указанные замечания, однако, не являются принципиальными и не снижают ценности и качества выполненной работы. Следует отметить, что диссертант показал себя хорошим исследователем и справился с поставленными целями и задачами, что нашло отражение в четких выводах.

**Заключение о соответствии диссертации требованиям,
установленным Положением о присуждении ученых степеней.**

Диссертационная работа Оганесяна Давида Хачатуровича на тему: «Влияние экспериментального изменения кальциевого гомеостаза на гемодинамические эффекты кобальта и цинка», представляет собой законченное научное исследование, имеющее внутреннее единство и целостность. Представленная диссертация является актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и успешно решена важная для патофизиологии задача изучения механизмов

развития и влияния токсических доз тяжелых металлов в условиях изменённого гомеостаза кальция и способов профилактики данных состояний.

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 законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по установлению зависимости гемодинамических проявлений и состояния пероксидации липидов при интоксикации кобальтом и цинком от состояния кальциевого обмена. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведённых 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 (с изменениями от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Оганесян Д.Х. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 — Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ

Минздрава России

Спицин Анатолий Павлович

Подпись доктора медицинских наук, профессора, зав. кафедрой
патофизиологии Спицина А.П. заверяю

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ

Минздрава России

Молчанова Елена Петровна

8 ноября 2022 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России)

Адрес: 610998, Россия, Кировская область, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112,

Телефон: +7(8332) 640976,

E-mail: med@kirovgma.ru,

Официальный сайт: www.kirovgma.ru

8 ноября 2022 г.