

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Тюкавина Александра Ивановича 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.** Антропогенное поступление тяжелых металлов в окружающую среду представляет собой угрозу для здоровья людей. Микроэлементы, в частности кобальт и цинк, являются естественными участниками биохимических процессов в живых системах. Однако при накоплении в организме в высоких концентрациях эти вещества начинают выступать в качестве опасных химических патогенных факторов расстройств гомеостаза.

Коррекция расстройств гомеостаза, вызванных проникновением в организм хлорида цинка и кобальта, является важной медико-профилактической задачей сохранения здоровья населения, проживающего в промышленных районах, в которых размещены аффинажные и сталелитейные предприятия. Соли этих тяжелых металлов обладают высокими кумулятивными свойствами и способностью задерживаться в организме человека на протяжении многих лет. Длительное воздействие тяжелых металлов на клетки органов и тканей вызывает тяжелые нарушения функций висцеральных систем и увеличивает риск развития хронических заболеваний (кобальтовая миопатия, цинковое бесплодие, остеопороз и др.), приводящих к снижению качества жизни и тяжелой инвалидности.

В промышленной медицине накоплены обширные и разнонаправленные сведения о влиянии токсических доз кобальта и цинка на системы органов и на организм в целом. Вместе с тем, влияние солей этих тяжелых металлов на функции системы кровообращения, а также на обмен кальция в организме во многом остается неизученным. Последнее является одной из причин недостаточной эффективности мер профилактики профессиональных

сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, контактирующих с экотоксикантами. В этой связи актуальность темы диссертации Давида Хачатуровича Оганесяна, посвященной выявлению механизмов нарушений системного кровообращения, а также поиску патогенетических связей между расстройствами гемодинамики и изменениями обмена кальция при интоксикации солями тяжелых металлов не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Ознакомившись с текстом диссертации и проанализировав ее, можно отметить, что в работе прослеживается четкая и логическая последовательность использования положений системного анализа, планирования экспериментов. В своей работе автор в комплексе использовал токсикологические, биохимические, физиологические, морфологические и другие методы научных исследований. Высокая степень достоверности результатов исследований подтверждается достаточным объемом выборок и числом независимых экспериментов, и использованием современных адекватных статистических методов (STATISTICA 10, Microsoft (Excel) 2019). Обращает на себя внимание глубокий и критический анализ автором собственных материалов с учетом сведений, опубликованных в современных научных рецензируемых изданиях отечественными и зарубежными авторами по исследуемой проблеме.

Представляется, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы и представляют несомненный научно-практический интерес для патофизиологии и медицинской науки в целом.

**Структура диссертации и её содержание.** Диссертационная работа изложена на 133 страницах, написана в традиционном плане. Диссертация включает введение, главы обзора литературы, материала и методов исследования, изложения собственных результатов исследования, заключение и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы. Использованная

литература имеет прямое отношение к исследуемой автором проблеме. Список работ включает 162 публикации отечественных и зарубежных авторов. В тексте диссертации размещены 26 рисунков и 22 таблицы.

Во введении автор научно обосновал актуальность выбранной темы исследования, четко сформулировал цель работы и основные задачи, решение которых позволило ему ответить на актуальные вопросы патофизиологии воздействий экотоксикантов на организм экспериментальных животных.

В первой главе диссертантом на высоком уровне проведен анализ биологической роли кобальта и цинка в живых системах. Освещены особенности механизмов транспорта и метаболизма кальция, а также подробно освещена биологическая роль кальция и взаимосвязи обмена кальция, кобальта и цинка.

Во второй главе диссертации автором описаны объекты и методы исследования. Автором использованы современные методы физиологического анализа, которые позволили в комплексе оценивать системное артериальное давление, кислотно-основное состояние крови, морфологическую картину тканей сердца, а также практически полный спектр гомеостатических показателей плазмы крови, отражающих состояние кальциевого, белкового обмена, антиоксидантной защиты клеток и содержание химических элементов в костной ткани.

Третья глава диссертации посвящена описанию полученных результатов исследования. В первой части главы автор приводит результаты энтерального и парентерального ежедневного введения высоких доз хлорида кобальта и хлорида цинка в течение месяца. Показано, что интоксикация кобальтом и цинком вызывает устойчивую артериальную гипертензию, связанную с увеличением тонуса резистивных сосудов (ОПС) на фоне уменьшенной насосной функции сердца (МОК).

Установлены эффекты гиперкальциемии на системную циркуляцию процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) у экспериментальных животных. Выявлено уменьшение выраженности системных

гемодинамических расстройств гемодинамические нарушения, вызванных хлоридом кобальта, в то время как кальцитонин индуцированная гипокальциемия увеличивала артериальную гипертензию и сочеталась с уменьшением производительности сердца.

Показано, что малые дозы цинка (1 мг/кг) уменьшали токсическое действие хлорида кобальта (4 мг/кг), о чем свидетельствовали показатели ПОЛ и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Малые дозы цинка как изолированно, так и в сочетании с кобальтом способствовали активации ферментов антиоксидантной защиты. Позитивный эффект малых доз цинка в морфологически подтвержденном уменьшении степени повреждения кардиомиоцитов в сердечной мышце.

В четвертой и пятой главах изучены влияния хлорида цинка на параметры системного кровообращения в условиях измененного обмена кальция при пероральном и парентеральном путях введения соли тяжелого металла. Также проведены исследования механизмов регуляции системного артериального давления при сочетанном введении солей цинка и кобальта на фоне изменений кальциевого обмена.

**Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций.** Впервые в комплексном исследовании автором показано, что поступление в организм превышающих предельно допустимые концентрации соединений кобальта и цинка приводит к стойким нарушениям функции сердечно-сосудистой системы и повреждениям структуры кардиомиоцитов. При этом отмечается зависимость гемодинамических эффектов тяжёлых металлов от состояния обмена кальция. Установлено, что малые дозы цинка оказывают протективный эффект от воздействия кобальта за счет активации системы антиоксидантной системы.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Результаты диссертационной работы расширяют представления о механизмах действия экотоксикантов на функции системы кровообращения, миокард и процессы перекисного окисления липидов в клетках. Доказано,

что повышенное поступления в организм соединений кобальта и цинка вызывает стереотипные нарушения структуры и функции сердечно-сосудистой системы.

Гиперкальциемия, вызванная эффектами витаминоза D<sub>3</sub>, уменьшает выраженность гемодинамические нарушений, опосредованных хлоридом кобальта, а гипокальциемия, после введения кальцитонина, увеличивает артериальную гипертензию и уменьшает производительность сердца как насоса.

Выявлено, что малые дозы цинка защищают клетки миокарда от действия экополлютантов за счет активации антиоксидантной системы. Полученные сведения создают предпосылки для совершенствования клинко-лабораторных методов диспансеризации и профилактики поражений сердца у лиц, контактирующих с промышленными токсикантами, содержащих цинк и кобальт. Представляется, что после всестороннего изучения механизмов действия малых доз цинка на гомеостаз живых систем этот микроэлемент может быть использован для создания комплексных фармакологических средств профилактики профессиональных заболеваний в металлургической промышленности.

**Внедрение результатов диссертации.** Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах нормальной физиологии, патологической физиологии и в курсе профпатологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (г. Владикавказ). Научная работа является фрагментом научно-исследовательской темы ЦНИЛ СОГМА, а ее результаты используются в отделе физиологических и биохимических механизмов патологии Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

Автореферат и опубликованные научные работы в полной мере отражают содержание диссертации. Основные положения и выводы вытекают из содержания диссертационной работы. Они апробированы на многочисленных научных конференциях и получили высокую оценку



специалистов. По результатам исследования опубликовано 17 печатных работ, в том числе в 5 статей в центральных журналах перечня ВАК, 3 статьи размещены базах данных Scopus и Web of Science.

Принципиальных замечаний к содержанию диссертации нет. Тем не менее, хотелось бы заметить, что ссылка на работу под номером 47 на стр. 32 диссертации при всем уважении к её авторам не совсем корректная, поскольку эту статью сложно отнести к методической в отношении техники определения минутного объема кровообращения методом термодилуции. С моей точки зрения здесь было бы уместно привести монографию С.А. Селезнева, С.М. Вашетиной, Г.С. Мазуркевича. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. – Ленинград. - Медицина, 1976. Она стала классической в этой области эксперимента и спустя много лет не утратила своей методической ценности.

В дискуссионном плане хотел бы узнать у автора его видение возможных механизмов трансформации эффектов цинка в зависимости от дозы воздействия на организм.

В патологии и фармакологии известен феномен получивший название *гормезиса*. Суть гормезиса заключается в том, высокие дозы патогенных воздействий вызывают аутофагическую клеточную смерть, в то время как низкие дозы - повышают порог резистентности клетки.

Вопрос. Насколько протективные эффекты малых доз цинка и повреждающее действие солей этого микроэлемента в больших дозах могут быть поняты с позиции феномена гормезиса и механизмов его развития?

**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», выполненная под

руководством доктора медицинских наук, профессора Брина Вадима Борисовича является законченным научным квалификационным исследованием. Она содержит новое решение актуальной научно-практической задачи – выявление механизмов длительного действия экотоксикантов (солей цинка и кобальта) на систему кровообращения, обмен кальция и процессы перекисного окисления липидов для совершенствования методов профилактики профессиональных болезней.

По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости диссертационная работа Д.Х. Оганесяна соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335). Автор заслуживает присуждения ему искомой степени по специальности: 3.3.3. – Патологическая физиология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой физиологии и патологии

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,

доктор медицинских наук,

профессор

А.И. Тюкавин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Телефон: 8(905) 205-05-42

E-mail: [atuykavin@mail.ru](mailto:atuykavin@mail.ru)

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

