

## **Отзыв**

**официального оппонента на диссертационную работу Меликовой  
Элионоры Роландовны «Особенности развития почечных проявлений  
молибденовой интоксикации у крыс в условиях измененного  
кальциевого гомеостаза», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности**

**14.03.03 – патологическая физиология**

**Актуальность выбранной темы научного исследования.** Проблеме экологической безопасности в развитых странах, особенно для регионов, насыщенных «вредными» производствами, уделяется все больше внимания. Для Северо-Кавказского региона эта проблема также весьма актуальна в связи с наличием предприятий, связанных с производством тяжелых металлов, в том числе молибдена, которые могут оказывать негативное влияние на внешнюю среду, а сотрудники этих предприятий могут входить в группы риска развития профессиональных заболеваний, в частности, молибденоза. Помимо разработки методов индивидуальной защиты, важное значение имеет изучение особенностей действия тяжелых металлов на различные органы человека и влияние на них как путей их поступления в организм, так и ряда метаболических факторов, потенциально влияющих на метаболизм ксенобиотиков. Именно изучению некоторых аспектов этого направления посвящено исследование Э.Р.Меликовой, в частности влияния молибденовой интоксикации на функциональное состояние почек при разных путях попадания молибдена в организм, а также роли состояния кальциевого гомеостаза на проявления токсического действия молибдена. Поскольку кальций, помимо основного костно-образующего компонента является важным регулятором множества метаболических процессов, в том числе транспортных систем, важным в научном плане вопросом является изучение взаимодействия молибдена и кальция, учитывая выявленные конкурентные взаимоотношения ряда представителей тяжелых металлов

(свинца, кадмия) и кальция. В отношении молибдена таких исследований автор не обнаружила. Все эти данные подтверждают актуальность выбранной темы исследований.

**Научная новизна работы.** Диссертантом получены принципиально новые данные о влиянии путей попадания молибдена в организм на выраженность проявлений его токсического влияния на почки, а также что отклонения в кальциевом гомеостазе могут существенно влиять на выраженность токсической нефропатии при молибденовой интоксикации как в сторону его усиления, так и в сторону уменьшения. При этом автор показала, что в зависимости от путей попадания молибдена в организм гипокальциемия может ослаблять его токсическое действие (при энтеральном пути) или его усиливать (при парэнтеральном пути), также как и гиперкальциемия может усиливать повреждение почек (при энтеральном пути) или ослаблять его (при парэнтеральном пути). Это свидетельствует о сложных механизмах взаимодействия молибдена и кальция в организме, которые еще предстоит изучать.

Хотя основной задачей диссертации было изучение влияния молибденовой интоксикации на функцию почек и его модуляция уровнем кальция в крови, автор получила, на наш взгляд, интересные результаты о влиянии гипокальциемии и гиперкальциемии на функцию почек, полученные в контрольных сериях опытов. Диссертант показала, что как гипокальциемия, так и гиперкальциемия усиливает диурез за счет снижения реабсорбции воды и натрия при снижении осмолярности мочи, при разнонаправленном влиянии уровня кальция на скорость клубочковой фильтрации: при гипокальциемии она возрастала, при гиперкальциемии снижалась. Также интересны данные, что при гипокальциемии независимо от способа ее развития снижается канальцевая реабсорбция кальция, хотя с точки зрения регуляции гомеостаза организма можно было ожидать ее возрастания, и наоборот при гиперкальциемии реабсорбция кальция возрастала.

Новизна полученных автором результата подтверждена получением 2 патентов на изобретение.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Автором получены принципиально новые данные о взаимодействии токсического действия хронической молибденовой интоксикации и уровня кальция крови на выраженность функциональных расстройств почек при разных путях попадания молибдена в организм, что вносит определенный вклад в понимание механизма нефротоксичности молибдена при его длительном поступлении в организм. Выявления условий ослаблений нефротоксичности молибдена будет полезным в разработке профилактических мероприятий, предупреждающих негативный эффект избыточного поступления тяжелых металлов в организм. Полученные результаты о регулирующем влиянии уровня кальция крови на парциальные функции почек помогут уточнить механизмы регуляции клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в норме и при определенных патологических состояниях. Разработанные автором модели экспериментально вызванной гипокальцемии и гиперкальцемии могут быть использованы в различных экспериментальных исследованиях по изучению метаболических нарушений и функции органов.

**Достоверность и степень обоснованности полученных результатов и выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Достоверность полученных автором результатов обоснована большим количеством экспериментов (230 опытов), проведенных в 16 сериях опытов, а также использованием современных методов оценки функционального состояния почек и минерального состава костной ткани.

Статистический анализ данных соответствует необходимым требованиям.

Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы. Суждения и предложения, представленные в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно и логично

обоснованы. Выводы следуют из существа работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

**Оценка содержания и завершенности диссертации, достоверности результатов и выводов.**

Диссертационная работа Меликовой Э.Р. написана по традиционному варианту и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 2 глав с изложением результатов собственных исследований, главы с обсуждением результатов и заключением, выводов, списка литературы. Основной текст диссертации изложен на 152 страницах, приложение из 41 страниц содержит таблицы с цифровыми таблицами данных, приведенных в виде рисунков в основном тексте диссертации. Диссертация хорошо иллюстрирована. Список литературы содержит 231 источника, из которых 121 представлен отечественными авторами.

Во введении автор, анализируя имеющиеся данные, дает информацию о распространенности проблемы и сопоставляя данные литературы с собственными размышлениями, обрисовывает актуальность изучаемой проблемы и степень ее разработанности. Цель и задачи исследования хорошо сформулированы. Кратко сформулированы научная новизна и научно-практическая значимость исследования.

Обзор литературы хорошо написан, содержит современные данные о действии молибдена на организм, о регуляции кальциевого гомеостаза организма и взаимодействия молибдена и кальция. В обзоре отмечается недостаток данных о влиянии кальция на развитие эффектов молибденовой интоксикации, что определяет актуальность проведенного исследования. Из замечаний к этому разделу можно отметить, что можно было бы начать обзор с анализа данных об экологической ситуации в Северо-Кавказском округе, что было бы логично в плане обоснования необходимости таких исследований.

В главе с описанием материала и методов исследования четко описана структура работы, разбивка на серии опытов, количественные данные по

экспериментам, а также методики моделирования патологических состояний, методы исследования функции почек и определения минерального состава костей и методы статистической обработки. Обращает на себя внимание правильное методическое построение исследования с включением необходимых контрольных серий (моделирование гипо- и гиперкальцемии без воздействия молибденом), с которыми сравнивали результаты опытных серий, что обеспечивает достоверность полученных данных. При этом диссертант использовал 2 различные модели гипокальцемии и 2 модели гиперкальцемии. В связи с этим хотелось бы, чтобы в работе были изложены причины выбора разных моделей одной и той же патологической ситуации. В связи с чем выбраны эти модели и что автор хотел определить при сравнении этих серий. Также на наш взгляд было бы целесообразно привести пояснения в отношении использования методики парэнтерального введения молибдена наряду с его пероральным введением, который является основным источником его поступления в организм из окружающей среды.

Третья и четвертая главы посвящены изложению результатов собственных исследований. В 3-й главе приведены данные о влиянии гипокальцемии, вызванной разными способами, на нефротоксическое действие хронической молибденовой интоксикации и минеральный состав костей при разных вариантах введения молибдена в организм, а в 4-й главе описаны результаты влияния моделирования гиперкальцемии на эти параметры. Эти главы хорошо структурированы, каждая серия подробно описана и хорошо иллюстрирована. Основные научные положения этих глав мною изложены в предыдущих разделах отзыва о научной новизне и практической значимости исследования. Есть некоторые замечания к оформлению этих глав. Некоторые микрофотографии выглядят малоинформативными в связи с использованием малого увеличения и необходимости цветного изображения для иллюстрации тех гистологических изменений, на которые обращает внимание автор. Ряд терминов, на наш взгляд, требует коррекции, в частности «почечная обработка натрия (калия и др.)». Также нам кажется не вполне правильно использовать термины

«гипер- или гипонатриемии» (и в отношении других электролитов) в тех случаях, когда изменения находятся в пределах физиологической нормы.

Тем не менее, эти главы дают полноценную информацию о результатах проведенного исследования и позволяют высоко оценить их значимость. Сделанные замечания носят характер обсуждения и рекомендаций и не снижают оценку качества выполненной диссертации.

В заключении проведено обобщение полученных автором результатов и их краткое обсуждение. Автор анализирует возможные причины разнонаправленного действия изменения кальциевого гомеостаза на проявления почечной дисфункции при разных вариантах моделирования молибденовой интоксикации. Они частично носят предположительный характер, но это вполне объяснимо, учитывая ограниченное количество данных по этому вопросу.

Выводы вполне обоснованы и логично вытекают из представленных в диссертации результатов исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Полученные результаты полностью освещены в научной печати: опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

## **Заключение**

Диссертация Меликовой Э.Р. на тему «Особенно развития почечных проявлений молибденовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза» является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной задачи – изучению влияния уровня кальция в крови на нефротоксическое действие молибденовой интоксикации, имеющей существенное значение для изучения патогенеза действия тяжелых металлов на организм и профилактики его негативных последствий. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертационная работа Э.Р.Меликовой, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

кандидата наук п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф.

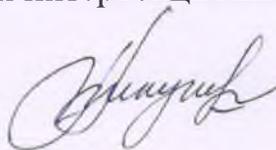
Дата 16.01.2018



В.И. Кирпатовский

Почтовый адрес: 105425, Российская Федерация,  
г. Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр.1  
Телефон: +7(916) 488-1413  
Электронная почта: [vladkirp@yandex.ru](mailto:vladkirp@yandex.ru)  
Адрес в сети интернет: <http://uroline.ru/>

Подпись д.м.н. профессора Кирпатовского Владимира Игоревича заверяю  
Ученый секретарь НИИ урологии и интервенционной радиологии  
им. Н.А.Лопаткина, к.м.н.



А.А.Никушина