

## Отзыв

официального оппонента на диссертацию Э.Р.Меликовой: «Особенности развития почечных проявлений молибденовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза», представленную в диссертационный совет Д 001.003.01 на базе ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Актуальность темы.** Рецензируемая работа посвящена вопросам экологической патофизиологии. В связи с интенсивным в ряде регионов техногенным загрязнением среды проблема микроэлементозов стала одной из ведущих по своей актуальности среди научных направлений биомедицинского профиля. Это усугубляется миграцией населения, изменением привычного рациона и ассортимента питания. Указанные парадигмы приводят к дезадаптированности организма, вследствие дискоординации регуляторных и метаболических процессов, сопровождающихся развитием патоморфозов (Д.Оберлис и др.2008).

Молибден является эссенциальным химическим элементом, но в повышенных концентрациях он вызывает изменение активности ферментов ксантиноксидазы и альдегидоксидазы. Эти ферменты участвуют в обмене мочевой кислоты. Повышенное содержание молибдена индуцирует накопление в тканях данной кислоты, что сопровождается возникновением подагры и мочекаменной болезни. Например, в Армении молибденовая подагра в конце 20 века имела широкое распространение и была отнесена к эндемическим заболеваниям.

Повышенное содержание молибдена в среде, в силу геохимических особенностей, характерно для республик Северного Кавказа. Его избыток отражается на физиологических эффектах других эссенциальных ХЭ – меди, кальция и др. Это связано с физиологическим антагонизмом многих эссенциальных и токсичных ХЭ, которые в норме уравнивают биологическую активность друг друга. Но при изменении концентрации того или иного возникают патологические процессы, которые получили название микроэлементозы. Наиболее многочисленными являются, так называемые, техногенные микроэлементозы, этиология которых связана с антропогенной деятельностью. Этой проблеме посвящено множество исследований, успешно выполняемых владикавказской школой физиологов. Диагностика и патогенез микроэлементозов является относительно мало изученным биомедицинским направлением, что обусловлено во многом отсутствием региональных нормативов содержания ХЭ в организме человека и животных, которые подвержены сезонным колебаниям.

Учитывая выше изложенное можно заключить, что диссертация отличается фундаментально-прикладным характером. Она актуальна как для теоретической, так и практической медицины. По своему дизайну, цели,

задачам, методическим приемам работа является логично аргументированным, классическим патофизиологическим исследованием, выполненным с учетом требований доказательной медицины.

Целью данного исследования было изучение влияния экспериментальной гипо и гиперкальциемии на нефротоксичность молибдата аммония и накопление его в костной ткани. Ее реализация складывалась из решения ряда задач, логически вытекающих одна из другой. Основные из них были следующими:

- исследовать влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии, молибденовой интоксикации а также их сочетания на содержание молибдена и кальция в костной ткани крыс.
- изучить основные процессы мочеобразования, осмотическое давление мочи содержания в ней белка на фоне экспериментальной гиперкальциемии крыс с молибденовой интоксикации.
- провести морфологические исследования почек крыс с молибденовой интоксикацией при экспериментальной гипо и гиперкальциемии.

#### **Степень достоверности полученных результатов исследований.**

Для реализации поставленных задач в работе использован большой спектр современных приемов информативных морфо-биохимических исследований. Материал собран на огромном количестве животных – 240 крысах-самцах линии Вистар. Последние были разделены на несколько подопытных групп в соответствии с задачами исследований. Концентрацию микроэлементов в биосубстратах определяли спектрофотометрически. Были разработаны модели гипо и гиперкальциемии. Они были выполнены как путем оперативного вмешательства (удаление паращитовидных желез), так и медикаментозным способом. Молибденовая интоксикация создавалась длительным введением парамолибдата аммония в специально подобранной дозировке. Проводились специальные контрольные исследования для чего ложнооперированным крысам и крысам с экспериментальным ги попаратиреозом молибден вводили через месяц после операции по поводу эктомии паращитовидных желез. По истечении срока эксперимента почки извлекали для гистологического исследования. В плазме крови, а также в костной ткани определяли параметры указанных микроэлементов. Для определения последних был использован метод атомно-абсорбционного анализа.

Новизна разработанных приемов исследования, моделирования патологического процесса подтверждается патентами на изобретение. В них представлены сведения о способе профилактики молибденовой интоксикации и методе снижения нефротоксичности молибдена в экспериментальных условиях.

Полученные результаты обработаны адекватными статистическими приемами исследования. Материалы диссертации хорошо иллюстрированы многочисленными таблицами, рисунками, фотографиями морфологических



материалов, что облегчает знакомство с содержанием диссертации и подчеркивает достоверность ее положений.

### **Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации**

Проблема микроэлементозов является междисциплинарным направлением. Поэтому изучение влияния химических элементов на функциональные системы организма необходимо проводить самыми разными методическими приемами с последующим установлением корреляций между наблюдаемыми показателями. Этот принцип был использован при анализе полученных материалов. Для большей обоснованности трактовки полученных результатов автор проводила сравнения между полученными данными путем их сопоставления с материалами полученными как от интактных крыс, так и от ложнооперированных животных.

Такой тщательный подход к анализу материалов, полученных от животных, находящихся в разных условиях опыта, повышает оценку достоверности различий и степень обоснованности научных положений о влиянии молибденовой интоксикации на выделительную систему. В результате было обнаружено, что парентеральное введение молибдата аммония в условиях гипокальциемии, индуцированной подкожными инъекциями кальцитонина, проявляется наиболее выраженным нефротоксическим эффектом и кумуляцией металла в бедренных костях по сравнению с контрольной группой. Внутривенное введение этого вещества приводит к менее выраженным нефротоксическим эффектам. В то же время экспериментальная гиперкальциемия, вызванная внутривенным введением хлорида кальция, способствует смягчению почечных проявлений токсического действия молибдена при его подкожных инъекциях.

Сопоставительный анализ материалов, полученных в разных условиях опытов, позволил достоверно установить факт того, что проявления молибденовой интоксикации в условиях измененного гомеостаза кальция зависит не только от характера моделируемых изменений кальциевого обмена, но и от пути поступления молибдена в организм. Обоснованность полученной информации получила подтверждение при разработке патогенетической профилактической меры влияния изменений кальциевого гомеостаза на проявления молибденовой нефропатии при разных путях поступления молибдена в организм.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследований**

Научная новизна заключается в том, что впервые установлено, усугубляющее влияние экспериментальной гипокальциемии на нефротоксическое действие соли молибдена. Это положение подтверждалось резко выраженными патоморфологическими проявлениями в почках подопытных крыс, а также значительным накоплением молибдена в

бедренных костях. Функционально-морфологические изменения в почечной ткани были зарегистрированы как у животных из группы с внутрижелудочным и подкожным введением молибдена на фоне инъекций кальцитонина, так и у паратиреоидэктомированных крыс с подкожным введением этого химического элемента (ХЭ). В то же время в группе крыс с внутрижелудочным введением молибдата аммония на фоне экспериментального гипопаратиреоза отмечалось определенное снижение нефротоксичности этого соединения и выраженная кумуляция его в костной ткани. Учитывая литературные данные о характере распределения молибдена в организме, можно думать, что наблюдаемое явление вызвано уменьшением всасывания этого ХЭ в желудочно-кишечном тракте паратиреоидэктомированных животных, в результате чего снижается активность кальциевых транспортных систем. Впервые было показано, что парентеральное поступление молибдата аммония в условиях экспериментальной гиперкальциемии снижало уровень протеинурии и уменьшало накопление этого ХЭ в костной ткани. С другой стороны, на фоне гипервитаминоза (повышенное содержание кальтриола), имело место усиленное всасывание этого ХЭ в пищеварительном тракте. В результате чего в почках были наиболее резкие патодеструктивные изменения, а также значительное накопление молибдена в костях. Таким образом, было доказано, что токсичность данного ХЭ зависела от его пути введения и от особенностей кальциевого фона организма. Как известно кальций успешно конкурирует со многими металлами на всех этапах метаболизма, благодаря химическим особенностям его иона - вследствие наличия двух валентностей и небольшого атомного радиуса (А.В.Скальный, 2004).

Однако для более объективного доказательства наличия физиологического антагонизма упомянутых ХЭ (кальций, молибден) было бы желательным исследовать уровень молибдена в печени, где происходит его постоянное депонирование в организме.

Фундаментальный характер исследований очевиден – раскрыты механизмы физиологического антагонизма двух ХЭ, относящихся к категории эссенциальных. Материалы подчеркивают, что, несмотря на то, что молибден относится к ХЭ с высокой гомеостатической емкостью, его повышенные концентрации опасны для почечной системы. Они могут индуцировать не только возникновение подагры, как это стало известно еще в середине 20 века, но и нарушение основных функций почки.

Полученные сведения имеют не только фундаментальный, но и прикладной аспект. Их целесообразно использовать в курсах лекций по токсикологии. Они могут быть полезны в клинической практике для разработки схем детоксикации организма при поступлении в него повышенных концентраций некоторых тяжелых металлов.

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно выполнены экспериментальные исследования по изучению основных процессов мочеобразования, математическая и статистическая обработка данных,



проведен анализ, обобщение литературных данных по рассматриваемым вопросам.

### **Степень завершенности исследования и качество оформления работы**

Основные положения работы представлены на многочисленных конференциях самого различного уровня, в т.ч. на 22 съезде физиологов в Волгограде в 2013г. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования России.

Диссертация изложена на 195 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 81 рисунком, прекрасного качества, написана по традиционному плану. Библиографический указатель включает 231 источник. Из них 108 - зарубежных авторов. Публикации преимущественно последних 10 лет. Обзор литературы подчеркивает высокую эрудицию автора по рассматриваемым вопросам.

Автореферат отражает все положения работы, выводы логичны и вытекают из полученных результатов, полностью согласуются с целью и задачами исследования.

Анализ материалов диссертации позволяет расценивать ее как завершенную научную работу, содержащую исчерпывающие ответы на поставленные задачи. Их достоверность не вызывает сомнений и подтверждена адекватными статистическими методами обработки.

Принципиальных замечаний по работе нет. Тем не менее, имеются некоторые вопросы уточняющего, дискуссионного характера, не затрагивающие научной ценности исследований, а именно:

1. Молибден - эссенциальный ХЭ, депонирующийся в печени. Его не относят к ксенобиотикам («чуждые жизни»). Вряд ли стоило его так называть в работе. Любой ХЭ в повышенной концентрации, даже если у него высокая гомеостатическая емкость, может стать токсичным.

2. Специфическими маркерами содержания молибдена в организме, отражающими его биологическую активность, являются ксантиноксидаза и альдегид оксид аза. На них стоило бы обратить внимание, в первую очередь, при определении токсического действия данного ХЭ. Это же относится и к церулоплазмину, поскольку медь является ведущим антагонистом молибдена.

3. Каким путем была установлена доза молибдена для индуцирования его нефротоксического действия. В морфологических исследованиях желательнее было применить методы цитофотометрии, чтобы не только качественно, но и количественно оценить большую или меньшую выраженность токсических изменений в структурах почек.

4. Как определялось наличие полиурии, какой ее патогенез, расценивалось ли она как проявление хронической почечной недостаточности, насколько повышалось выделение мочи у отдельных животных.

5. Чем была обоснованы доза «Аквдетрима», применяемого для создания модели гиперкальциемии, и выбор этого препарата.

### **Заключение**

Диссертационная работа Меликовой Элионоры Роландовны на тему: «Особенности развития почечных проявлений молибденовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза», представленная в диссертационный совет Д 001.003.01 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. является законченной научной квалификационной работой, выполненной лично автором на современном методическом уровне. Учитывая актуальность, методический уровень, научную новизну, теоретическую и практическую значимость результатов исследований, можно считать, что диссертационная работа Э.Р. Меликовой соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013г, ( с изменением от 21.4.2016г № 335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Официальный оппонент

Заслуженный деятель науки РФ,

лауреат Премии Правительства РФ

доктор медицинских наук,

профессор (14.03.03-патологическая физиология),

ведущий научный сотрудник оргметодотдела

ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Кожин Александр Алексеевич

25 января 2018г

Адрес: 344022 Ростов на Дону, Нахичеванский, 29 Рост ГМУ  
каф.патологической физиологии. Тел.8 8632014412. mail  
[Kozhin.1945@mail.ru](mailto:Kozhin.1945@mail.ru)

Подпись А.А.Кожина «заверяю»

Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО РостГМУ

доктор медицинских наук, доцент



Н.Г.Сапронова