

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Зиякаевой Клары Рашитовны «Исследование воздействия медно-цинковой колчеданной руды на эритропоэз в эксперименте», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Актуальность темы исследования

В условиях постоянно возрастающего техногенного воздействия на организм человека важным и значимым является детальное изучение механизмов повреждающего действия токсикантов, к которым, в первую очередь, относятся соли тяжелых металлов. Эти соединения входят в группу химических веществ первичного действия и обладают избирательной токсичностью по отношению к системе крови. Ввиду большой скорости обновления ткани и высокого пролиферативного потенциала система крови является одной из наиболее чувствительных к воздействию техногенных ксенобиотиков, и изменения гематологических показателей появляются у человека задолго до регистрации внешних признаков отравления. Гематологические сдвиги формируются уже при попадании в организм малых доз солей тяжелых металлов и зачастую являются единственным симптомом возникающего заболевания или начала развития осложнений. Прогнозирование возможной гемотоксичности природных веществ, содержащих соли тяжелых металлов, и оценка их негативного влияния на кислородтранспортную функцию крови базируются на изучении структурно-функционального состояния зрелых эритроцитов, активности ретикулоцитарного ответа и характеристике процессов пролиферации, дифференцировки и созревания эритробластов в костном мозге.

Изучение патогенеза металл-индуцированных анемий и поиск возможных путей их коррекции – актуальные задачи для медицинской науки и, в особенности, для Башкортостана, который является крупнейшим индустриальным центром России. На территории Башкортостана находятся 5 активно разрабатываемых месторождений колчеданных руд, в состав которых входят свинец, селен, теллур, кадмий, никель, кобальт, мышьяк, ртуть, сурьма, таллий и барий. У шахтеров и работников горно-обогатительных комбинатов, подвергающихся ежедневному воздействию медно-цинковой колчеданной руды, при скрининговых исследованиях нередко диагностируется анемия, центральные и периферические механизмы возникновения которой изучены недостаточно.

В связи с вышеизложенным экспериментальное исследование К.Р. Зиякаевой, включающее в себя комплексную оценку центрального и периферического звеньев эритрона при хронической интоксикации природными соединениями тяжелых металлов, входящих в состав медно-цинковой колчеданной руды, несомненно, является актуальным не только для патологической физиологии, но и для профилактической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология и включает в себя следующие области исследования: изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений

информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний (п.2); изучение механизмов развития заболеваний при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов (п.7); изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики (п.9).

Данные, представленные К.Р. Зиякаевой, получены на репрезентативной выборке (175 лабораторных животных); исследование проведено на сертифицированном оборудовании; цитологические, гематологические, морфологические, биохимические и иммуноферментный методы являются обоснованными и адекватными поставленной цели и задачам исследования. Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью лицензионной программы Stat Soft 10, значимость различий между группами оценивалась непараметрическими критериями Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, методом парной корреляции Спирмена были проанализированы взаимосвязи между 42 изучаемыми параметрами.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы.

Достоверность и новизна полученных результатов

В проведенном исследовании впервые на основе системно-количественного подхода выявлена взаимосвязь между длительностью воздействия компонентов медно-цинковой колчеданной руды на организм экспериментальных животных и характером ответной реакции эритрона, а также выявлены изменения функциональных взаимоотношений между параметрами центрального и периферического звеньев эритрона. Установлено, что хроническая интоксикация природным комплексом солей тяжелых металлов вызывает дисфункцию красного ростка кроветворения, проявляющуюся в подавлении процесса новообразования ЭО в костном мозге и торможении созревания эритроидных клеток на этапе «оксифильные эритробласты – ретикулоциты». Доказано, что при длительном токсическом действии солей тяжелых металлов, содержащихся в руде, эритропоэз в костном мозге поддерживается только за счет реконструкции ЭО, а развитие эритроидных клеток происходит на фоне сниженной продукции эритропоэтина в почках и пониженного содержания железа в сыворотке.

Центральное звено эритрона было охарактеризовано современными и достоверными методами изучения морфофункционального состояния ЭО костного мозга. Количественный и качественный анализ ЭО используется в экспериментальной гематологии для оценки последовательности волн амплификации и темпа созревания эритроидных клеток при стимуляции или ингибиции эритропоэза, а также при оценке нарушений функционирования эритроидной ткани при соматической экспериментальной патологии. При анализе периферического звена эритрона были использованы классические гематологические методы и методики, характеризующие состояние мембран эритроцитов (с целью оценки степени гемолитического действия компонентов медно-цинковой колчеданной руды). Помимо исследования функций эритрона, автором был проанализирован морфологический субстрат детоксикационных возможностей организма экспериментальных животных: гистоморфология органов желудочно-кишечного тракта, печени, легких и почек. В ходе проведения экспериментов для сравнительной оценки показателей был использован динамический контроль.

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 11 статей – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 2 статьи – в журналах, входящих в международные базы данных и системы цитирования.

Таким образом, диссертационное исследование К.Р. Зиякаевой обладает несомненной новизной, и достоверность результатов не вызывает сомнений.

Научно-практическая значимость результатов исследования

Полученные автором результаты дополняют и расширяют существующие представления о характере клеточно-клеточных взаимодействий в кроветворной ткани и о роли макрофагов в эритропоэзе. Анализ изменений в центральном и периферическом звеньях эритрона позволил раскрыть патофизиологические механизмы дисбаланса между костномозговым (ЭО), циркуляторным (ретикулоциты и эритроциты) и регуляторным (почечный эритропоэтин) компонентами системы красной крови, возникающего при длительной интоксикации организма компонентами медно-цинковой колчеданной руды.

Обнаруженные автором особенности течения эритропоэза и установленные механизмы повреждения эритрона при хронической интоксикации природными солями тяжелых металлов, несомненно, в дальнейшем лягут в основу поиска средств для их коррекции, что с учетом высокой вероятности возникновения заболеваний крови у работников горнодобывающей и горноперерабатывающей отраслей поможет разработать способы управления профессиональным риском, направленные на сохранение здоровья и работоспособности горнорабочих.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста, иллюстрирована 41 таблицей и 32 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения с корреляционными таблицами. Библиографический указатель включает 119 отечественных и 70 зарубежных источников литературы.

Во введении представлено обоснование актуальности исследуемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, определены научная новизна и практическая значимость работы.

Поскольку объектом исследования в диссертационной работе была система эритрона, то в обзоре литературы автор уделил большое внимание современным сведениям о регуляции развития эритроидных клеток в костном мозге и морфофункциональным единицам эритропоэза – ЭО. В 3 и 4 частях обзора литературы описаны механизмы общего токсического и, частично гемотоксического действия солей тяжелых металлов. Детальное описание влияния кобальта, никеля, ртути и др. соединений, входящих в состав медно-цинковой колчеданной руды, на эритропоэз вынесено в главу «Заключение», где автор обсуждает полученные результаты и связывает их с современными сведениями об изменении активности транскрипционных факторов, определяющих фенотип эритроидных клеток, и модуляции функций макрофагов.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны методы, использованные при решении поставленных задач: выделение, классификация и расчетные характеристики

ЭО; методы определения осмотической и кислотной резистентности эритроцитов; гематологические, биохимический, иммуноферментный и статистические методы. Совокупность использованных в работе методов обеспечила надежность полученных результатов.

Результаты собственных исследований представлены в 4 главах. Глава 3 посвящена исследованию центрального звена эритрона при воздействии медно-цинковой колчеданной руды. Посредством морфологического анализа разных классов ЭО охарактеризована динамика различных классов зрелости ЭО, косвенно определено количество колониеобразующих единиц эритроцитарных (КОЕ-Э), вступивших в дифференцировку, охарактеризована синхронность волн амплификации, а также темп созревания эритроидных клеток в ЭО. Негативный характер влияния солей тяжелых металлов на эритроидную ткань подтвержден при анализе расчетных показателей активности эритропоэза. В ходе исследования получены данные о том, что ответная реакция центрального звена эритрона развивалась на фоне снижения содержания эритропоэтина и связанного железа в сыворотке крови.

В главе 4 приведены сведения о влиянии медно-цинковой колчеданной руды на показатели периферического звена эритрона. Установлено, что в ходе эксперимента изменились количественные и функциональные характеристики эритроцитов: уменьшилось их количество и степень гемоглобинизации, снизилась их осмотическая резистентность, уменьшилось общее время кислотного гемолиза, и в целом в периферической крови снизилась доля высокоустойчивых к действию гемолитика клеток.

Морфологическое описание тканей органов, обеспечивающих детоксикационную функцию представлено в главе 5. Эта глава хорошо иллюстрирована цветными рисунками, подписи к которым содержат полную информацию о выраженности воспалительных и дегенеративных изменений в печени, легких, почках и органах ЖКТ.

В главе 6 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязей между исследуемыми показателями. 13 блок-схем и 13 таблиц отражают многочисленные связи центрального звена кроветворения с состоянием периферической крови и продукцией эритропоэтина. Автором убедительно доказано, что в динамике хронического токсического воздействия компонентов медно-цинковой колчеданной руды взаимоотношения между показателями центрального и периферического звеньев эритрона модифицировались: наблюдаемые в начале эксперимента положительные корреляционные связи к концу эксперимента сменились на отрицательные, что свидетельствовало о дисрегуляции в системе эритрона.

Каждая глава собственных исследований имеет резюме, что значительно облегчает восприятие материала, и содержит список работ, в которых опубликованы результаты, представленные в данной главе.

В разделе «Заключение» автор обобщает полученные результаты и выделяет несколько возможных патофизиологических механизмов развития обнаруженных нарушений в системе эритрона, индуцированных солями тяжелых металлов: 1. Прямое токсическое воздействие солей тяжелых металлов на транскрипционные факторы, определяющие фенотип эритроидных клеток. 2. Снижение способности макрофагов к миграции в гемопозитической ткани. 3. Усиление в макрофагах ЭО продукции тормозящих эритропоэз цитокинов. 4. Угнетение фагоцитарной способности макрофагов ЭО. 5. Подавление экспрессии эритропоэтиновой мРНК и угнетение продукции эритропоэтина.

Отзыв официального оппонента поступил «02» декабря 2020 г.
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02


И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «02» декабря 2020 г.
Соискатель


К.Р. Зиякаева

