

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Зиякаевой Клары Рашитовны на тему: «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 избранной темы.* Интенсивное промышленное использование природных ресурсов обуславливает существенные изменения распределения различных химических элементов в воздухе, почве, питьевой воде. В связи с этим неблагоприятному воздействию антропогенного фактора подвергаются лица, занятые на производстве, а также проживающие в горнозаводских зонах. Один из неблагоприятных антропогенных факторов – это добываемая медно-цинковая колчеданная руда, содержащая большое количество тяжёлых металлов и других химических элементов. Проникая с воздухом, водой и пищей, тяжелые металлы накапливаются в организме, нарушая функцию различных органов и систем, изменяя его реактивность и снижая резистентность. Эритроцитарная система очень чувствительна к действию неблагоприятных факторов внешней среды. В связи с этим изучение механизмов адаптивной перестройки эритропоэза, их перенапряжения и срыва необходимо для обоснования разработки критериев ранней диагностики нарушений, что определяет актуальность выполненного исследования.

Целью диссертационной работы явилась оценка влияния медно-цинковой колчеданной руды на состояние центрального и периферического звеньев эритрона в длительном модельном эксперименте.

Диссертантом впервые установлены закономерности перестройки различных звеньев эритроцитарной системы в условиях хронической ежедневной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой в зависимости от длительности токсического воздействия.

Зиякаевой К.Р. доказано, что при воздействии предельно допустимых концентраций тяжёлых металлов, входящих в состав руды, в костном мозге прекращается новообразование эритробластических островков, замедляется созревание эритроидных клеток, изменяется продукция эритропоэтина и обмен железа. Рассогласованное функционирование различных уровней эритроцитарной системы было закономерным для всех изучаемых сроков хронической интоксикации.

Практические рекомендации, предлагаемые диссертантом, включают в себя постоянный контроль за показателями красной крови у лиц, профессионально контактирующих с медно-цинковой колчеданной рудой, а также у жителей горнодобывающих районов.

Структура диссертации традиционна: она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и приложения, где представлен табличный материал. Текст работы изложен на 191 странице компьютерного текста, содержит 32 рисунка и 41 таблицу. Список литературы включает 189 источников (119 отечественных и 70 зарубежных публикаций).

Во введении дана общая характеристика исследований, доказывается актуальность темы, ее новизна, сформулирована цель. Для достижения цели определены 7 задач, вытекающих из существа проблемы.

Обзор литературы представлен четырьмя частями. В первой и второй частях описаны современные взгляды на эритропоэз. В настоящее время общепризнанно, что функционально-морфологической единицей эритрона является эритробластический островок. Автор обращает внимание, что изменение количества островков в единице объёма кроветворной ткани и их качественных характеристик может быть использовано для оценки влияния неблагоприятных факторов на эритропоэз.

В третьей и четвёртой частях описано влияние тяжёлых металлов на организм человека и животных. Автором довольно подробно расписано влияние фторидов, углеводов, никотина, СО и других химических факторов на нервную систему. Однако в составе руды этих компонентов нет, и состояние ЦНС в работе не изучалось. Между тем, в литературе достаточно данных о влиянии тяжёлых металлов и, в частности свинца, на эритропоэз, биосинтез гемоглобина, однако это не освещено в литобзоре.

В заключении литобзора автором сделан вывод о необходимости выполнения представленной работы.

*Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.* Работа выполнена на 175 белых крысах самцах Экспериментальная модель хронической интоксикации

природными соединениями тяжёлых металлов воспроизводили путём перорального введения водной суспензии порошка медно-цинковой колчеданной руды в хлебном мякише. В связи с длительностью эксперимента в течение 4 месяцев было предусмотрено 4 группы сравнения, состоящих из интактных животных, для крыс с различными сроками интоксикации.

Основным методом исследования было выделение эритробластических островков из костного мозга крыс, подсчёт их абсолютного количества и распределение по классам зрелости.

Для оценки периферического звена эритрона использовали количественные показатели эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов и эритроцитометрическую характеристику красных клеток. О функциональном состоянии мембран эритроцитов судили на основании их осмотической и кислотной резистентности. Иммуноферментным методом определяли содержание эритропоэтина в сыворотке крови, биохимически – уровень сывороточного железа.

Кроме того, проведено гистоморфологическое исследование органов, принимающих участие в детоксикации (лёгких, печени, почек, желудка и кишечника).

Таким образом, для решения поставленных задач использован комплекс адекватных и современных методов исследования. Содержание этой главы свидетельствует о хорошем научно-методическом уровне проведенной работы, а статистическая обработка полученных данных с использованием довольно большого количества методов математического анализа подтверждает достоверность сделанных заключений и выводов.

*Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций.* Сведения о диссертационных наблюдениях анализируются в 3 главах. При этом обращает на себя внимание тщательность описания полученных результатов. Автором показано, что при хроническом введении в организм предельно допустимых количеств тяжёлых металлов, входящих в состав руды, в костном мозге прекращается новообразование эритробластических островков, эритропоэз поддерживается только за счёт их реконструкции. Замедляется созревание эритроидных клеток, увеличивается количество свободных макрофагов. Изменяется продукция эритропоэтина и обмен железа.

Перестройка центрального звена эритрона сопровождается изменением осмотической и кислотной резистентности эритроцитов, что автор связывает с гемолитическим воздействием руды на мембрану эритроцитов. Однако, по моему мнению, это связано с активацией ПОЛ. Тем более наличие в руде металлов с переменной валентностью в руде этому должно способствовать. Стимуляция ПОЛ ведёт к активации альтернативных путей эритропоэза костном мозге, в частности терминального. Эритроциты, развивающиеся по терминальному пути путём «перескока» деления, обладают более мощным антиоксидантным потенциалом, они имеют больший объём, что подтверждают эритроцитометрические изменения, выявленные автором.

Подробный анализ корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями эритрона у опытных крыс на различных сроках хронической интоксикации вынесен в отдельную главу.

В главе «Заключение» завершён анализ материалов. На основании результатов собственных исследований разработана схема нарушений в эритроне и почках крыс, вызванным воздействием медно-цинковой колчеданной руды.

При этом описанные нарастающие проявления воспаления во внутренних органах никак не связываются с нарушениями эритропоэза и метаболизма железа. На мой взгляд, перестройка эритропоэза связана не с непосредственным влиянием руды на костный мозг, а с развитием анемии хронического заболевания (АХЗ, цитокиновой анемии). Отсюда и изменение выработки эритропоэтина, гипосидеремия и т.д. Возможно, следовало бы более подробно остановиться на роли цитокинов и гепсидина в патогенезе этих нарушений.

Обобщая изложенное, следует подчеркнуть, что исследования выяснили поставленную цель; адекватно спланированные подходы позволили дать ответ на сформулированные задачи, что представлено в выводах и практических рекомендациях.

Основные положения работы отражены в 18 публикациях, 11 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 2 индексируемых в международных электронных базах Scopus и Pubmed. Содержание автореферата включает основные положения работы.

При ознакомлении с работой возникло несколько замечаний:

1. В обзоре литературы не достаточно освещено влияние тяжёлых металлов на эритропоэз, биосинтез гемоглобина.
2. В главе материалы и методы не совсем понятно деление клеток по осмотической резистентности: «при определённой концентрации хлорида натрия разрушалось 10% (p10 - низкоустойчивые старые клетки), 50% (p50 – среднеустойчивые зрелые эритроциты) и 90% (p90 – высокоустойчивые молодые клетки) эритроцитов». Всего получается 150%. Наверное, 90% включают в себя средне- и высокоустойчивые. Может это стоило подчеркнуть.
3. В главе 5 представлены морфологические изменения органов детоксикации. Эта глава начинается с описания морфологии здоровых тканей, которое, на мой взгляд, не несёт никакой новой информации. Поэтому логичнее было бы представить отличительные особенности в изучаемых органах по отношению к норме.
4. В диссертации имеются стилистические погрешности.

Эти замечания не имеют принципиального характера, носят дискуссионный характер и не уменьшают значимость выполненной работы.

Положительно оценивая диссертационную работу, хотелось бы задать вопросы в плане обсуждения:

1. Какие показатели являются наиболее информативными для оценки состояния адаптации, напряжения и срыва её? Что можно было бы предложить в качестве скрининг-тестов?
2. Что можно использовать для коррекции нарушений эритропоэза на фоне хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Зиякаевой Клары Рашитовны на тему: «Исследование воздействия медно-цинковой колчеданной руды на эритропоэз в эксперименте», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи о механизмах токсического повреждения эритроцитарной системы медно-цинковой колчеданной рудой в эксперименте. По степени научной новизны и практической значимости

