

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

членов экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.176.01 (Д 001.012.01) на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» по предварительному рассмотрению диссертации Наумовой Ольги Вячеславовны на тему: «Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4 – Медицина труда

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск.

Научный руководитель – Кудяева Ирина Валерьевна, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск.

Научный консультант – Катаманова Елена Владимировна, д.м.н., доцент, главный врач Клиники ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск.

Комиссия из членов диссертационного совета в составе:

Председателя:

- Кузьминой Людмилы Павловны – доктора биологических наук, профессора, заместителя директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»;

и членов:

- Стрижакова Леонида Александровича – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), руководителя Центра профессиональной патологии Минздрава России;

- Липенецкой Татьяны Давыдовны – доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории медико-биологических исследований клинического отдела профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»;

провела предварительное рассмотрение диссертации и пришла к заключению, что диссертация соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.176.01 (Д 001.012.01) и паспорту специальности 3.2.4 - «Медицина труда». Материалы диссертации и положения, выносимые на защиту, полностью отражены в опубликованных автором работах, вклад автора в подготовку публикаций в соавторстве составляет 80%.

Экспертная комиссия отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Подтверждена роль производственных факторов (стаж, экспозиционная нагрузка) в развитии проатерогенных нарушений (индекс атерогенности, антитела к окисленным ЛПНП), содержании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и дисрегуляции выработки эндотелина-1 на донозологическом этапе и при начальных проявлениях интоксикации ртутью.

Получены факты, характеризующие особенности проявления эндотелиальной дисфункции при воздействии ртути: дисрегуляция сосудистого тонуса, развитие проатерогенных нарушений и изменение в соотношении маркеров повреждения эндотелия.

Определена этапность изменений показателей эндотелиальной дисфункции при хронической интоксикации ртутью, характеризующаяся в донозологический период дисбалансом маркеров регуляции сосудистого тонуса (снижение синтеза оксида азота, увеличение продукции ангиотензина II, эндотелина-1, гистамина), молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и проатерогенными нарушениями; в начальной стадии интоксикации ртутью – активацией продукции молекул сосудистой адгезии sVCAM-1 и эндотелина-1

при параллельном снижении экспрессии sICAM-1; в отдаленный период хронической ртутной интоксикации – изменением концентрации серотонина с пониженных значений на повышенные.

Актуальность темы диссертации обоснована значимостью последствий воздействия соединений ртути на организм человека, несмотря на повсеместные попытки сокращения применения токсиканта в технологическом процессе. В настоящее время, существуют данные, указывающие, что воздействие ртути может являться фактором риска для развития дисфункции эндотелия. Проблема изменения или нарушения функционирования эндотелия у работающих в условиях воздействия ртути изучена недостаточно, остаются не полностью изученными механизмы участия эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая сопровождает такую патологию как хроническая ртутная интоксикация, что и представляет значительный интерес.

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что исследованы биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у рабочих, экспонированных ртутью не имеющих диагноза профессионального заболевания и у лиц с хронической ртутной интоксикацией, в зависимости от наличия сердечно-сосудистой патологии; установлена ассоциация производственных факторов (стаж, экспозиционная нагрузка) с биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути; изучен полиморфизм генов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией с концентрациями кодируемых ими продуктов у лиц, подвергшихся хроническому воздействию ртути.

Изложены положения о том, что закономерности проявления эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути на всех этапах развития интоксикации заключаются в снижении синтеза оксида азота, увеличении продукции ангиотензина II и гистамина, нарушении липидного обмена и дисрегуляции выработки эндотелина-1.

Прогрессирование хронической ртутной интоксикации сопровождается нарастанием уровня молекул сосудистой адгезии sVCAM-1, постепенным снижением содержания молекул межклеточной адгезии sICAM-1 до референсных значений и изменением концентрации серотонина с пониженных значений на повышенные.

Установлен вклад производственных факторов (стаж, экспозиционная нагрузка) в формировании эндотелиальной дисфункции, проявляющийся у стажированных лиц, экспонированных ртутью, в нарушении липидного обмена (индекс атерогенности, АТ к окислЛПНП) и содержании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); у пациентов с I, I-II стадией хронической ртутной интоксикации – в изменении концентрации эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF); в постконтактном периоде данный вклад отсутствует. Воздействие ртути на изменение концентрации маркеров ЭД осуществляется, в том числе, посредством влияния на полиморфные варианты генов-кандидатов развития сердечно-сосудистых заболеваний (*AGT* Met235Thr и Thr174Met; *EDNI* Lys198Asn; *NOS3* T786C).

Диагностическими критериями эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути у лиц с сердечно-сосудистой патологией являются: низкий уровень серотонина и ХС ЛПВП, высокая концентрация ангиотензина II, фактора Виллебранда, молекул межклеточной адгезии sICAM-1, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и индекса атерогенности.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в том, что были определены диагностические критерии, направленные на выявление эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью, у пациентов с хронической ртутной интоксикацией и при развитии коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы исследований позволили научно обосновать диагностические критерии, которые были использованы при разработке: «Способ прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих, экспонированных ртутью» (патент РФ №2627587 от 4 апреля

2016 года); «Метод прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих в условиях экспозиции ртутью» (методические рекомендации, утвержденные на заседании проблемной комиссии №45 в 2017г.).

В ходе выполнения диссертационной работы разработано и внедрено в практику учебное пособие «Липидный обмен при воздействии производственных факторов» (рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, 2014 год), которое используется в учебном процессе на кафедрах «Профессиональной патологии и гигиены» и «Клинической лабораторной диагностики» ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ при постдипломной подготовке специалистов по дисциплинам «профессиональные болезни», «клиническая лабораторная диагностика» (акты внедрения от 05 марта и 03 апреля 2015 г.); и учебном процессе на кафедрах «Гигиены труда и гигиены питания» и «Клинической лабораторной диагностики» ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России по дисциплинам «гигиена труда» и «медицинская биохимия» (акты внедрения от 25 марта и 03 апреля 2015 г.); в образовательном процессе ФГБНУ «ВСИМЭИ» в аспирантуре по направлению «Медико-профилактическое дело» специализация «Медицина труда», а также в ординатуре по направлению «Клиническая лабораторная диагностика», «Неврология» и «Терапия» (дисциплина «Профпатология») (акт внедрения от 16 января 2020 г.).

Результаты исследований базируются на адекватных методических подходах и получены на современном оборудовании. В качестве основной методологии приняты системные клинико-экспериментальные исследования, включающие поперечное наблюдение за группами работников, подвергавшихся вредному влиянию соединений металлической ртути на производстве. В работе использованы теоретические и эмпирические методы исследований. Основным теоретическим методом исследований являлся

математический анализ (использовали критерий Шапиро-Уилка, анализ ANOVA Краскела-Уоллиса, метод U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, корреляционный анализ с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, отношение шансов). В качестве эмпирических методов применяли биохимические методы исследования. Были применены результаты гигиенических (оценка экспозиционной нагрузки токсикантов на организм работающих) и аналитических (анализ результатов углубленных медицинских осмотров) исследований. Был проведен комплекс исследований: аналитические (анализ результатов углубленных медицинских осмотров для выявления сопутствующей сердечно-сосудистой патологии) и лабораторные (оценка биохимических и молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции, изучение полиморфизмов генов-кандидатов ЭД у лиц, экспонированных парами металлической ртути). Это позволило установить связи между неблагоприятными условиями труда (хроническое воздействие паров металлической ртути) и маркерами эндотелиальной дисфункции, а также разработать и обосновать критерии ее диагностики.

Научные выводы и положения, выносимые на защиту, логически следуют из результатов исследования, основаны на проверяемых и воспроизводимых данных.

Личный вклад соискателя состоит в осуществлении планирования, организации, отборе проб и проведении исследований, осуществлении выкопировки результатов медицинских осмотров и данных из историй болезни, определении цели и задач исследования, его объема и методов работы, выполнении статистической обработки, анализа и обобщения полученных результатов. Совместно с сотрудниками лаборатории эколого-гигиенических исследований рассчитана экспозиционная нагрузка, совместно с сотрудниками лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене осуществлены биохимические и молекулярно-генетические исследования. Доля участия в накоплении материала составляет около 85%, в обобщении материала – до

100%. Соискателем подготовлены публикации по выполненной работе, и выполнена подготовка к внедрению материалов диссертации.

Учитывая актуальность, научную новизну и практическую значимость работы, комиссия Диссертационного совета рекомендует работу «Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути» Наумовой Ольги Вячеславовны к защите в Диссертационном совете на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4 – Медицина труда.

Оригинальность содержания диссертации по системе «Антиплагиат», составляет 75,37% от общего объема текста, цитирование оформлено корректно; заимствованного материала, использованного в диссертации без ссылки на автора либо источник заимствования, не обнаружено.

По теме диссертации опубликовано 1 учебное пособие, 1 патент, 1 методические рекомендации, 28 печатных работ (14 статей в журналах, 14 статей и тезисов в сборниках материалов конференций), в том числе, 11 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертационная работа по объёму и содержанию материала, методическому уровню исследований, новизне результатов, научной и практической значимости, полноте изложения материалов диссертации в публикациях, отсутствию заимствования материала без ссылок на автора или источник заимствования и соавторов, соответствует научной специальности, отрасли науки и Диссертационному совету, в соответствии с требованиями Положения ВАК Минобрнауки, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук.

В качестве ведущей организации, дающей официальный отзыв о диссертационной работе, рекомендуется (с ее согласия): Федеральное

бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В качестве официальных оппонентов рекомендуются (с их согласия):

- **Валеева Эльвира Тимерьяновна**, доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач РБ, главный научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа;
- **Кольдибекова Юлия Вячеславовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник с выполнением обязанностей заведующий лабораторией исследования метаболизма и фармакокинетики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Пермь.

Председатель комиссии: \_\_\_\_\_ д.б.н., профессор Л.П.Кузьмина

Члены комиссии: \_\_\_\_\_ д.м.н., доцент Л.А. Стрижаков

\_\_\_\_\_ д.б.н., профессор Т.Д. Липенецкая

«15» октября 2021 г.