



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ ВСИМЭИ
профессор АН д.м.н., профессор
О.Л.Лахман

Лахман
09 _____ 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Диссертация «Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути» выполнена в лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». В период подготовки диссертации Наумова Ольга Вячеславовна работала младшим научным сотрудником в лаборатории иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований в гигиене.

Ольга Вячеславовна имеет высшее образование – она в 2010 году закончила ГОУ ВПО «Иркутский государственный университет» Биолого-почвенный факультет по специальности «Микробиолог», ВСГ 3928901; в 2013 году закончила ГБОУ ДПО «ИГМАПО» по программе ПП «Клиническая лабораторная диагностика», РН 3483. С 11.01.2011 г. по 31.09.2011г. работала лаборантом-исследователем в ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека, г. Ангарск. С 01.10.2011 г. по настоящее время, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

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

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

Диссертационная работа обсуждалась на Ученом совете ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», что отражено в Протоколе № 8 от 30.06.2021 года. Принято следующее заключение.

Актуальность исследований. Дисфункция эндотелия является одним из ключевых аспектов формирования и развития различных заболеваний, функциональное состояние эндотелия сосудов привлекает внимание многих исследователей. 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. В частности, остается неизученным взаимодействие факторов сосудистого гемостаза с проявлениями дислипидемий у работающих в контакте с ртутью. Особый интерес представляет вопрос о роли воспалительной реакции и гомоцистеина в состоянии сосудистого эндотелия у лиц с хронической ртутной интоксикацией. Также мы не встретили в доступной литературе работ с комплексным анализом факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, с учетом индивидуальной экспозиционной нагрузки и генетических маркеров дисфункции эндотелия, в процессе хронической ртутной интоксикации. В этой связи представленная диссертация Наумовой О.В. «Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути» на соискание степени кандидата биологических наук характеризуется актуальностью, научной новизной и несомненной теоретической и практической значимостью и полностью соответствует паспорту специальности 3.2.4 - Медицина труда. При изучении состояния дисфункции

эндотелия у рабочих, экспонированных ртутью, автором выполнены исследования по нескольким направлениям:

- исследованы биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у рабочих, 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.

Диссертационная работа Наумовой О.В. представляет большой интерес и позволяет Ученому совету отметить высокий уровень практической и теоретической значимости проведенных исследований, учитывая актуальность, новизну и объем проведенных исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Личное участие автора

Автором осуществлено планирование, организация, отбор проб и проведение исследований, осуществлена выкопировка результатов медицинских осмотров и данных из историй болезни, сформулированы цель и задачи, определены объем и методы работы, выполнена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных данных. 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%.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность результатов обеспечена большим, статистически достаточным объемом исследований: обследовано 193 человека – работников двух крупных промышленных химических предприятий Иркутской области и лиц контрольной группы. Всем обследованным проведено более 4000 исследований, проанализировано более 22 показателей.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивалась использованием методов, адекватных степени разработки поставленных задач и определением статистических оценок изучаемых переменных – значения медианы и интерквартильных отрезков, коэффициенты корреляций, отношение шансов.

Исследование выполнено в соответствии с планом ниже перечисленных НИР, при непосредственном участии автора в темах:

- «Изучение механизмов формирования поражения нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов различной химической природы» (номер государственной регистрации № 01200803591)

- «Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхо-лёгочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов» (номер государственной регистрации № 01201355913)

- «Изучение механизмов метаболических нарушений и их роли в качестве отягощающих факторов в формировании чувствительности к химическому и физическому воздействию» (номер государственной регистрации № 01200803591).

Научная новизна исследования

Подтверждена роль производственных факторов (стаж, экспозиционная нагрузка) в дисрегуляции выработки эндотелина-1 и в проатерогенных нарушениях 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.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

На основе полученных результатов 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:

1. Пат. 2627587 Российская Федерация. Способ прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих, экспонированных ртутью / Кудаева И.В., **Попкова О.В.**, Дьякович М.П., Бударина Л.А., Шаяхметов С.Ф., Мещаклова Н.М.; заявитель ФГБНУ «ВСИМЭИ» (RU). — № 2016112711; заявл. 04.04.2016 (получено положительное решение от 09.08.2017).

2. Метод прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих в условиях экспозиции ртутью: метод. рекомендации / И.В. Кудаева, Л.Б. Маснавиева, О.В. Наумова, М.П. Дьякович, С.Ф. Шаяхметов, В.С. Рукавишников. – Ангарск, 2017. – 17 с.

В ходе выполнения диссертационной работы разработано и внедрено в практику учебное пособие:

1. Липидный обмен при воздействии производственных факторов: учеб. пособие / В.С. Рукавишников, И.В. Кудаева, С.Ф. Шаяхметов, Л.А. Бударина, О.Л. Лахман, Л.Б. Маснабиева, **О.В. Попкова**. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014. – 76 с.

Данное пособие 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); 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).

Полнота изложения материалов диссертационной работы отражена в работах, опубликованных соискателем. По теме диссертации имеются 28 публикаций (14 статей в журналах, 14 статей и тезисов в сборниках материалов конференций), в том числе 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе РИНЦ, из них 10 – в базе SCOPUS и 1 WoS. Основные положения работы обсуждены на 8 научно-практических конференциях.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором, обеспечена следующими наиболее важными публикациями:

1. Кудаева И.В., **Попкова О.В.** Оксид азота как возможная мишень патогенетической терапии при нейроинтоксикациях производственными факторами // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5-2. – С. 34–38.

2. **Попкова О.В.**, Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б. Некоторые подходы к определению дисфункции эндотелия при профессиональных заболеваниях токсической этиологии // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 4, № 20. – С. 55–57.
3. **Попкова О.В.**, Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б. Молекулы межклеточной адгезии в сыворотке крови у лиц, экспонированных ртутью // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 3 (91), Часть 1. – С. 30–33.
4. **Попкова О.В.**, Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б., Белик В.П. Генотипические особенности биохимических маркеров дисфункции эндотелия у лиц с хронической ртутной интоксикацией // Медицина труда и промышленная экология. – 2014. – № 4. – С. 19–23.
5. **Попкова О.В.**, Кудаева И.В. Влияние ртути на развитие эндотелиальной дисфункции // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 11-7.
6. Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б., **Попкова О.В.**, Дьякович О.А. Изменение нейрохимических показателей у лиц, экспонированных парами ртути. // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – №. 4. – С. 11–15.
7. Кудаева И.В., Катаманова Е.В., **Попкова О.В.**, Маснабиева Л.Б., Дьякович О.А. Метод диагностики доклинических проявлений и I степени хронической ртутной интоксикации. // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, №8.– С. 769–773.
8. **Наумова О.В.**, Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б., Дьякович О.А., Белик В.П. Молекулярно-генетические вопросы формирования эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №1. – С. 10–13.
9. **Наумова О.В.**, Кудаева И.В., Маснабиева Л.Б., Катаманова Е.В. Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор токсической энцефалопатии при хроническом воздействии ртути. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №10. – С. 20–24.

10. Кудалева И.В., **Наумова О.В.**, Маснабиева Л.Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с токсической энцефалопатией при хроническом воздействии ртути // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – №9. – С. 99–100.

11. Кудалева И.В., Маснабиева Л.Б., **Наумова О.В.**, Дьякович О.А. Системный анализ взаимосвязей между биохимическими показателями у лиц, экспонированных ртутью // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, №10. – С. 990–994.

12. **Наумова О.В.**, Кудалева И.В., Маснабиева Л.Б., Дьякович О.А. Маркеры сосудистого тонуса и воспаления у лиц, экспонированных ртутью // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 97. №10. – С. 1079–1084.

13. **Наумова О.В.**, Кудалева И.В., Маснабиева Л.Б., Дьякович О.А. Роль молекул межклеточной адгезии и антител к окисленным липопротеидам низкой плотности в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при воздействии ртути // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99. №10. – С. 1120–1126.

14. **Наумова О.В.**, Дьякович О.А. Анализ взаимосвязей между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – №11. – С. 834–836.

Специальность, которой соответствует диссертация

Представленный научный труд является квалификационной работой и по своему содержанию соответствует паспорту специальности 3.2.4 – медицина труда, а именно п. 1 «Исследования по изучению механизма действия факторов производственной среды на организм, их влияния на функциональное состояние человека и состояние его здоровья как при действии одного из факторов, так и их группы, установление количественных взаимосвязей и уровней воздействия факторов и здоровья на основе физиологических, эпидемиологических и клинических исследований» и п. 11 «Исследование реакции организма, разработка критериев

этиологической диагностики с использованием широкого спектра клинико-лабораторных, функциональных и клинико-морфологических методов исследования, методов профилактики и лечения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, медицинской, социальной и трудовой реабилитации».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Наумовой Ольги Вячеславовны на тему «Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути» на соискание степени кандидата биологических наук является самостоятельным квалификационным исследованием, в котором содержится методология, методические подходы и критерии решения важной научной и практической проблемы, что соответствует «Положению о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительством РФ от 34.09.2013 г. № 842 (редакция от 01.10.2018 г.), а автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4 - Медицина труда.

Заключение принято на заседании Ученого Совета ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», что отражено в Протоколе № 8 от 30.06.2021 года. На заседании присутствовало 13 человек, «за» – проголосовало 13 человек, «против» – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель Ученого совета,
директор ФГБНУ ВСИМЭИ
профессор РАН, д.м.н., профессор

Л. Лахман

Подпись О.А. Лахмана
Заверяю:
Начальник ОК Грыз Н.Н. Кошкин

