

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, доцента Валеевой Эльвиры Тимерьяновны
на диссертационную работу Наумовой Ольги Вячеславовны
«Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции
при хроническом воздействии ртути», представленную на соискание
учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4 –
медицина труда**

Актуальность исследования обусловлена социальным значением хронической ртутной интоксикации (ХРИ) профессионального генеза, приводящей к стойкой утрате трудоспособности и снижению качества жизни работающих. Неблагополучное состояние условий труда в производстве каустической соды методом ртутного электролиза на ряде крупных химических предприятий Иркутской области в течение почти тридцати лет приводило к длительному интенсивному воздействию паров ртути на рабочих, что послужило причиной высокой распространенности ХРИ профессионального генеза. При воздействии ртути на организм наблюдаются нарушения со стороны нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и иммунной систем. Существуют доказательства того, что экспозиция ртутью может увеличить риск развития эндотелиальной дисфункции (ЭД). В связи с тем, что эффекты хронического воздействия ртути в естественных условиях на эндотелиальную модуляцию сосудистых реакций до конца не изучены актуальность рассматриваемой диссертационной работы не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором подтверждена роль производственных факторов – стажа и экспозиционной нагрузки в развитии проатерогенных нарушений (индекс атерогенности, антитела к окисленным ЛПНП) и содержании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и дисрегуляции выработки эндотелина-1 на донозологическом этапе и при начальных проявлениях интоксикации ртутью. Установлены особенности проявления эндотелиальной дисфункции при

воздействии ртути, а также показана этапность изменений показателей ЭД при ХРИ, заключающиеся 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 донозологический период; активацией продукции молекул сосудистой адгезии sVCAM-1 и эндотелина-1 при параллельном снижении экспрессии sICAM-1 – в начальной стадии интоксикации ртутью; изменением концентрации серотонина с пониженных значений на повышенные – в отдаленный период ХРИ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа выполнена на современном научном и методическом уровне. Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных биохимических и молекулярно-генетических и статистических методов исследования. В качестве основной методологии приняты системные клиничко-экспериментальные исследования, включающие поперечное наблюдение за группами работников, подвергавшихся вредному влиянию паров металлической ртути на производстве. Был проведен комплекс исследований, направленных на выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии по результатам углубленных медицинских осмотров, и оценку биохимических и молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции. Для определения экспозиционной нагрузки токсикантов на организм работающих были применены результаты гигиенических исследований. Анализ результатов углубленных медицинских осмотров и был выполнен с использованием аналитических методов. Сформулированные автором научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, полностью соответствуют поставленным в диссертационном исследовании задачам, что подтверждается большим объемом исследований, полнотой и глубиной анализа полученных результатов.

Апробация работы, публикации. Результаты научного исследования отражены в 28 печатных работах (14 статей в журналах, 14 статей и тезисов в сборниках материалов конференций), в том числе, 11 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из которых 10 входят в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). По теме диссертации опубликовано 1 учебное пособие, 1 патент, 1 методические рекомендации. Основные положения диссертации доложены автором на региональных Всероссийских и международных научно-исследовательских конференциях и форумах.

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Автором впервые дана комплексная оценка функционального состояния эндотелия сосудов по биохимическим и молекулярно-генетическим маркерам при воздействии паров металлической ртути в естественных условиях. На основе полученных результатов определены диагностические критерии, направленные на выявление ЭД у лиц, экспонированных ртутью, у пациентов с ХРИ и при развитии коморбидной сердечно-сосудистой патологии, которые использованы при разработке: «Способ прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих, экспонированных ртутью» (патент РФ №2627587, 2016 г.); «Метод прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих в условиях экспозиции ртутью» (методические рекомендации, утвержденные на заседании проблемной комиссии №45, 2017 г.); учебного пособия «Липидный обмен при воздействии производственных факторов».

Оценка содержания диссертационной работы. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы; главы «Материалы и методы исследования», состоящей из пяти подглав; главы «Результаты собственных исследований», состоящей из шести подглав; общего заключения с обсуждением результатов исследования; выводов; практических рекомендаций; списка литературы; списка сокращений и

условных обозначений; приложения. В работе использован 261 литературный источник, из них – 146 иностранных. Текст диссертации изложен последовательно и логично, написан доступным литературным языком.

Первая глава (обзор научных данных по проблеме диссертации) посвящена современным представлениям об эндотелиальной дисфункции, механизмах ее развития и клинических проявлений. Рассмотрены возможные механизмы влияния ртути и вклад генетических полиморфизмов в развитие эндотелиальной дисфункции на основании данных из отечественных и зарубежных источников, что определило новизну, цель и задачи диссертационного исследования.

В главе второй представлены материалы и методы исследования. Подробно описаны: дизайн групп, характеристика объектов исследования и их условий труда; использованные методы исследования (биохимические, молекулярно-генетические, и статистические). Проведенный большой объем современных биохимических и молекулярно-генетических исследований и использование адекватных статистических методов обработки полученных данных соответствуют поставленным задачам.

Наиболее значимые результаты работы представлены автором в последующих главах собственных исследований. **Третья глава** включает подглавы, отражающие результаты биохимических показателей ДЭ: у стажированных рабочих, экспонированных ртутью; у лиц с впервые установленным диагнозом ХРИ; у лиц с ХРИ в отдаленном периоде; результаты исследований генов-маркеров ЭД у обследованных лиц; особенности проявления маркеров ЭД у лиц с ССЗ при воздействии ртути; разработку способа прогнозирования значений ИА у стажированных работающих в условиях экспозиции ртутью.

На основе полученных результатов **в первой, второй и третьей подглавах** были установлены закономерности проявления ЭД при хроническом воздействии ртути на разных этапах развития интоксикации.

Это проявлялось в нарушении концентрации биохимических маркеров ЭД – снижении уровня оксида азота, повышении содержания гистамина, ангиотензина II, гомоцистеина и эндотелина-1 у всех обследуемых. Результаты исследования липидного обмена показали наличие дислипидемии у обследованных, сопровождавшейся увеличением содержания АТ к окЛПНП. И были выявлены особенности в содержании маркеров ЭД при ХРИ, в обеих когортах отдаленного периода ХРИ были установлены повышенные уровни sVCAM-1 и серотонина, на уровне пороговых значений риска развития ССЗ находилось содержание hsCRP. Среди показателей липидного обмена у лиц с ХРИ наиболее выраженные изменения касались уровня триглицеридов и фосфолипидов. Полученные результаты свидетельствует о стимуляции процессов адгезии лейкоцитов на сосудистой стенке и ее повреждении у пациентов с ХРИ.

Определенный научный интерес представляют исследования автора, отражающие вклад производственных факторов в развитие эндотелиальной дисфункции при воздействии ртути. В группах стажированных и у лиц с I, I-II стадией интоксикации VEGF и ИА были ассоциированы с производственными факторами (стаж и экспозиционная нагрузка). У стажированных без ССЗ была зарегистрирована сопряженность уровней VEGF и ИА с количеством отработанных лет. У стажированных рабочих, имеющих ССЗ, была выявлена связь уровня АТ к окЛПНП с экспозиционной нагрузкой и количеством отработанных лет. Корреляционные связи с производственными факторами в группах с ХРИ были выявлены только у лиц с ССЗ, с ними коррелировали уровни VEGF и эндотелина-1. А в постконтактном периоде связь между производственными и биохимическими маркерами ЭД отсутствовала.

Результаты исследований генов-маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью в четвертой подглаве собственных исследований позволили автору сделать предположение, что кроме непосредственного воздействия ртути на изменение маркеров ЭД

установлено ее эпигенетическое влияние на гены предрасположенности к ССЗ, которое проявляется в нарушении концентрации кодируемых генами продуктов не только у носителей неблагоприятных, но и протективных генотипов. Данный факт установлен в отношении генов эндотелина, синтазы оксида азота, а также ангиотензина.

В пятой подглаве для выявления диагностических критериев хронического воздействия ртути на формирование ЭД был проведен сравнительный анализ лиц с ССЗ из группы стажированных рабочих и группы сравнения. На основании этих результатов автором установлены особенности в изменении маркеров ЭД у лиц с ССЗ при воздействии ртути: низкий уровень серотонина и ХС ЛПВП, высокая концентрация ангиотензина II, VWF, sICAM-1, VEGF и индекса атерогенности.

Результаты исследований позволили автору **в шестой подглаве** научно обосновать диагностические критерии, которые были использованы при разработке «Способа прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих, экспонированных ртутью».

Хочется еще раз отметить, что эти главы собственных исследований диссертантом представлены последовательно, изложение материала в них логично и понятно.

В главе Заключение обобщены и проанализированы полученные результаты в сопоставлении с научными данными других исследований. В соответствии с целью настоящей работы, в заключении рассмотрены механизмы развития ЭД, играющие ключевую роль в ее формировании у работающих, подвергающихся воздействию ртути, и у лиц с ХРИ различной степени выраженности. Были получены данные, характеризующие особенности изменений биохимических показателей и механизмов развития ЭД при воздействии ртути у лиц без ССЗ и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при хроническом воздействии ртути, и установлена этапность изменения показателей ЭД в патогенезе ХРИ. Автором представлена схема критериально значимых показателей механизмов

развития эндотелиальной дисфункции при воздействии паров металлической ртути на производстве.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», в нём отражено основное содержание диссертации, при этом сохранена структура и последовательность изложения материала.

Вместе с тем, отмечая актуальность диссертационного исследования, его новизну и значимость для науки и практики, следует остановиться на некоторых вопросах, которые нуждаются в дополнительных комментариях:

1. Присутствовали ли в воздухе рабочей зоны на выделенных предприятиях какие-либо химические загрязнители кроме ртути? Если да, то учитывали ли вы их?

2. Поясните, пожалуйста, какие показатели вашего исследования служили маркерами воздействия, эффекта, и чувствительности?

Вопросы к диссертанту не имеют принципиального значения и не снижают научной и практической ценности выполненной автором работы. Диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Наумовой Ольги Вячеславовны на тему: «Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4 – медицина труда, является законченным научно-квалификационным трудом, решающим важную научную проблему изменения или нарушения функционирования эндотелия у работающих при воздействии паров металлической ртути, а установленные нарушения в содержании маркеров ЭД среди лиц, экспонированных ртутью, демонстрируют их перспективность при проведении научных исследований в области медицины труда, гигиены и профпатологии.

По актуальности темы, новизне исследования и полученным результатам, обоснованности и достоверности научных положений, выводов, теоретической и практической значимости, представленная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 01 октября 2018г. № 1168, с изменением от 26.05.2020г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических наук, а ее автору может быть присуждена искомая учёная степень кандидата биологических наук по специальности 3.2.4 – медицина труда.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник отдела
медицины труда, ФБУН «Уфимский НИИ
медицины труда и экологии человека»
доктор медицинских наук, доцент

Э.Т.Валеева

450106, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, дом 94,
Телефон: +7(347)255-30-57; e-mail: oozr@mail.ru

Подпись д.м.н., доцента Валеевой Э.Т. подтверждаю,
Ученый секретарь:

17.11.2021г.

Бактыбаева З.Б.

