

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**кандидата биологических наук Кольдибековой Юлии Вячеславовны
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 избранной темы диссертационного исследования обусловлена тем, что ртуть, по данным ВОЗ, относится к группе чрезвычайно токсичных химических веществ и является одним из приоритетных экотоксикантов, воздействующих на организм человека, в первую очередь в процессе производственной деятельности. Это представляет серьезную опасность с точки зрения биологической активности и токсических свойств ртути. Механизм токсического воздействия ртути связан с взаимодействием сульфгидрильными группами белков. Блокируя их, ртуть изменяет и инактивирует ряд жизненно-важных ферментов, нарушая белковый, углеводный и жировой обмен. Кроме этого экспозиция ртутью оказывает неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему в виде активации липопероксидации за счет увеличения активных форм кислорода, снижения антиоксидантной защиты организма, митохондриальной дисфункции, изменения функционального состояния эндотелия, увеличения сосудистой реактивности. К клиническим проявлениям токсического воздействия ртути относятся артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклеротическое поражение сосудов. Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных патогенезу ртутной интоксикации, остаются не полностью изученными механизмы нарушения функционирования эндотелия у работающих в условиях воздействия ртути и при развитии профессионального заболевания.

Актуальность темы подтверждена детальным анализом научной литературы о возможных механизмах влияния ртути на развитие эндотелиальной дисфункции.

Научная новизна выполненной работы заключается в том, что автором установлены особенности проявления эндотелиальной дисфункции при воздействии ртути, показана этапность изменения показателей ЭД при хронической ртутной интоксикации (ХРИ), 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 ХРИ – изменением концентрации серотонина с пониженных на повышенные значения. Кроме того, автором подтверждена роль производственных факторов (стажа и экспозиционной нагрузки) в развитии проатерогенных нарушений (индекс атерогенности, антитела к окисленному ЛПНП) и содержании фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и дисрегуляции выработки эндотелина-1 на донозологическом этапе и при начальных проявлениях интоксикации ртутью.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается достаточным объемом исследований, использованием комплекса гигиенических, углубленных биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, адекватных поставленной цели и запланированным задачам. В качестве основной методологии приняты системные углубленные исследования, включающие поперечное наблюдение за группами работников, подвергавшихся вредному влиянию паров

металлической ртути на производстве. Применение результатов комплекса гигиенических (оценка экспозиционной нагрузки токсикантов на организм работающих) и аналитических (анализ результатов углубленных медицинских осмотров, оценка биохимических и молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции, изучение полиморфизмов генов-кандидатов ЭД у лиц, экспонированных парами металлической ртути) исследований, позволило установить связи между неблагоприятными условиями труда (хроническое воздействие паров металлической ртути) и маркерами эндотелиальной дисфункции, а также разработать и обосновать критерии ее диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту адекватны цели, и в полном объеме отображают поставленные задачи исследования. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, отражают логику построения работы и полученные автором результаты.

Апробация работы, публикации. Результаты научного исследования отражены в 28 печатных работах, в том числе 14 журналах, из которых 11, рекомендованные ВАК, входящие в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus, и 14 статей и тезисов в сборниках материалов конференций. По теме диссертации опубликовано 1 учебное пособие, 1 патент, 1 методические рекомендации. Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на региональных Всероссийских и международных научно-исследовательских конференциях и форумах.

Ценность для науки и практики результатов диссертации. Теоретическая значимость диссертационного исследования Наумовой О.В. для медицины труда состоит в несомненном расширении знаний об этиопатогенетических факторах развития ЭД, о влиянии ртути на эндотелий сосудов. На основании результатов биохимических и молекулярно-

генетических исследований автором впервые дана комплексная оценка функционального состояния эндотелия сосудов и определены диагностические критерии, направленные на выявление ЭД у лиц, экспонированных ртутью, у пациентов с профессиональной патологией и при развитии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы исследований позволили научно обосновать диагностические критерии, которые использованы при разработке патента «Способ прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих, экспонированных ртутью» и методических рекомендаций «Метод прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих в условиях экспозиции ртутью». В ходе выполнения диссертационной работы было разработано учебное пособие «Липидный обмен при воздействии производственных факторов», которое внедрено в образовательные процессы научных и высших образовательных учреждений.

Оценка содержания диссертационной работы. Структура диссертации традиционна, содержит введение, главу аналитический обзор литературных данных по рассматриваемой проблеме, главу «Материалы и методы исследования», состоящую из пяти подглав, главу «Результаты собственных исследований», состоящую из шести подглав, общее заключение с обсуждением результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и условных обозначений, приложение. Диссертация написана хорошим литературным языком, достаточно последовательна, текст изложен на 150 страницах. Фактический материал иллюстрирован 22 наглядными рисунками и 28 таблицами, облегчающих восприятие большого объема полученных результатов. Список литературы содержит 261 источник, из них 115 – отечественных и 146 – иностранных авторов.

Во Введении обозначена актуальность исследования по установлению закономерностей и особенностей проявления ЭД на разных этапах ХРИ при

наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Представлена разработанность темы исследования, сформулирована основная цель работы, определены задачи, установлена научная новизна, показаны теоретическая и практическая значимость, описаны методология и методы, представлены основные положения диссертации, выносимые на защиту, степень достоверности, сведения об апробации и внедрении результатов работы в практическое использование, перечень публикаций по теме. Представлены структура и объем рукописи, личный вклад автора в выполнение исследований.

В главе 1 (Обзор литературы) автором проанализированы точки зрения и теоретические положения отечественных и зарубежных источников, посвященных современным представлениям об эндотелиальной дисфункции, о механизмах ее развития и клинических проявлений. Рассмотрены возможные механизмы влияния ртути и вклад генетических полиморфизмов в развитие эндотелиальной дисфункции. Это позволило определить векторы диссертационного исследования и обосновать его новизну. Принципиальных замечаний по обзору литературы нет.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, которые включают дизайн формирования обследуемых групп, характеристику условий труда обследованных лиц, а также перечислены использованные методы исследования. Для получения статистически достоверных и объективных данных диссертантом проведен большой объем биохимических и молекулярно-генетических исследований. Проведенные исследования и статистические методы обработки полученных данных современны и адекватны поставленным задачам.

В главе 3, которая состоит из 6 подглав, автором представлены наиболее значимые результаты собственных исследований. В подглавах описаны результаты исследования биохимических показателей и генов-

маркеров ЭД у лиц экспонированных ртутью с установленным профессиональным заболеванием и без такового, а также научное обоснование и разработка 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, которые заключались в снижении уровня оксида азота, повышении содержания гистамина, ангиотензина II, гомоцистеина и эндотелина-1, а также дислипидемии, сопровождавшейся увеличением концентрации АТ к окЛПНП у всех обследуемых. Были выявлены особенности в содержании маркеров ЭД при ХРИ, в отдаленном периоде в виде повышения уровней 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.

В этих же подглавах представлены результаты 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 производственные факторы (стаж и экспозиционная нагрузка) были ассоциированы с VEGF и ИА. 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.

В **четвертой подглаве** представлены результаты собственных исследований генов-маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью, которые позволили автору сделать предположение, что кроме непосредственного воздействия ртути на изменение маркеров ЭД, установлено ее эпигенетическое влияние на гены предрасположенности к ССЗ. Данное предположение подтверждается данными, касающимися нарушения 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, отраженные с первой по пятую подглавы, позволили автору в **шестой подглаве** научно обосновать диагностические критерии, которые были использованы при разработке Способа прогнозирования значений индекса атерогенности у стажированных работающих, экспонированных ртутью.

Подглавы собственных исследований в диссертационной работе представлены последовательно, изложение материала в них достаточно логично и понятно.

В **главе Заключение** достаточно логично представлен анализ полученных результатов в сопоставлении с уже имеющимися научными

данными других исследований. В соответствии с целью настоящей работы, в заключении представлены показатели особенности развития ЭД, играющие ключевую роль в формировании ЭД у работающих, подвергающихся воздействию ртути, и у лиц с ХРИ различной степени выраженности. 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.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Оценивая в целом диссертационную работу положительно, следует остановиться на некоторых вопросах, которые нуждаются в дополнительных комментариях. При этом, стоит отметить, что вопросы носят дискуссионный характер и не уменьшают значимость, научную ценность диссертационной работы.

1. Известно, что цитокины участвуют в воспалительных процессах и играют важную роль в развитии атерогенных нарушений, почему эти показатели не были использованы в вашем исследовании, чем обусловлен выбор именно этих маркеров воспаления – hsCRP, гомоцистеина, фактора Виллебранда?

2. Каковы перспективы использования полученных вами критериально значимых показателей развития эндотелиальной дисфункции при воздействии ртути на ваш взгляд?

3. Возможно ли применение выделенных в данном научном исследовании биохимических маркеров для прогноза и диагностики эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных другими химическими веществами при производстве иного характера?

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, представляет собой законченную самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, решающую актуальную научную задачу в области медицины труда по изучению молекулярных и клеточных механизмов действия промышленных химических веществ на различные этапы формирования патологического процесса. В частности, нарушение функционирования эндотелия у работающих при воздействии паров металлической ртути. Установленные изменения уровней биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции среди лиц, экспонированных ртутью, демонстрируют их перспективность использования при проведении научных исследований в области медицины труда, гигиены и профпатологии.

По своей актуальности, практической и теоретической значимости, научной новизне, полученным результатам, представленная диссертационная работа Наумовой Ольги Вячеславовны 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:

Старший научный сотрудник с выполнением обязанностей заведующего лабораторией исследования метаболизма и фармакокинетики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» кандидат биологических наук

Кольдибекова
Юлия Вячеславовна

«24» ноября 2021 г.

Подпись кандидата биологических наук,
Кольдибековой Юлии Вячеславовны, заверяю:

Начальник отдела кадров _____ (Л.Н. Гельфенбуйм)

«24» ноября 2021 г.



Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
614045, Россия, Пермский край, г. Пермь, ул. Монастырская, 82
Телефон: +7(342) 237-25-34;
E-mail: root@fcrisk.ru