

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации (педиатрического факультета) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)

ШПАГИНОЙ ЛЮБОВИ АНАТОЛЬЕВНЫ

на диссертационную работу **Кисляковой Агаты Александровны** «Биомаркеры гормонально-метаболических нарушений в системе профилактических мероприятий у работников электросетевых объектов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность исследования

Проблема сохранения здоровья работников при воздействии вредных и опасных факторов производственной среды представляет все большую актуальность в связи с необходимостью сохранения трудовых ресурсов в отраслях экономики, представляющих ведущую роль в национальной безопасности страны, таких как электроэнергетика и железнодорожный транспорт.

Электрические и магнитные поля (ЭП и МП) промышленной частоты (ПЧ) являются одними из наиболее часто встречаемых физических факторов электромагнитной природы на рабочем месте. Персонал, осуществляющий работу вблизи элементов систем передачи и распределения электроэнергии, подвергается регулярному и длительному воздействию высокоинтенсивных ЭП и МП ПЧ, часто превышающих предельно допустимые уровни.

Изучение возможных изменений в состоянии здоровья работников электросетевых объектов при профессиональном воздействии ЭП и МП ПЧ являются актуальными на протяжении длительного времени. Многочисленные исследования указывают на увеличение заболеваемости сердечно-сосудистой патологией среди электротехнического персонала, подвергающегося систематическому воздействию ЭП и МП ПЧ. Развитие патологического процесса

сердечно-сосудистой системы происходит медленно и долгое время не имеет клинических проявлений, что затрудняет своевременную диагностику и в дальнейшем приводит к снижению продолжительности и качества жизни работников. Особенности метаболических нарушений, представляющих собой важный механизм развития патологии сердечно-сосудистой системы и гормонального дисбаланса при взаимодействии ЭП и МП ПЧ и организма человека все еще недостаточно изучены. В настоящее время известно большое количество маркеров указанных нарушений, что определяет задачу выбора наиболее информативных для мониторинга состояния здоровья работающих. Перспективным является включение в систему прогнозирования генетических маркеров, учитывая, что особенности адаптации к неблагоприятным факторам окружающей среды в значительной мере обусловлены генетическими факторами.

Таким образом, поиск и научное обоснование использования информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров гормонально-метаболических нарушений, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии, в системе профилактических мероприятий у работников электросетевых объектов является, несомненно, актуальным для медицины труда.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В ходе проведенных клинических, биохимических и молекулярно-генетических исследований впервые сформирован комплекс молекулярных маркеров, характеризующий гормонально-метаболические нарушения у работников электросетевых объектов с учетом стажа работы для включения в систему профилактических мероприятий с целью сохранения профессиональной пригодности и трудового долголетия.

Анализ результатов периодических медицинских осмотров работников, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ, выявил высокую распространенность болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ и болезней системы кровообращения. Установлено, что у каждого второго работника наблюдаются признаки дислипидемии, а у каждого третьего – нарушение углеводного обмена. Проведение углубленного исследования

биохимических показателей у работников электросетевых объектов убедительно показало негативное влияние сочетанного воздействия ЭП и МП ПЧ на состояние липидного, адипокинового обменов и андрогенного статуса, взаимосвязанных между собой и ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии. Автором продемонстрирована взаимосвязь между развитием гормонально-метаболических нарушений и стажем работы в условиях воздействия ЭП и МП ПЧ, что является важно для совершенствования системы охраны здоровья работников.

В результате анализа распределения частот генотипов и аллелей у работников электросетевых объектов выявлены взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров с развитием гормонально-метаболических нарушений. Определены генотипы риска по результатам исследования генов антиоксидантной защиты, адипокинов и их рецепторов и гена глобулина, связывающего половые гормоны.

Полученные результаты и дальнейшие перспективы исследования имеют большое медико-социальное значение для модернизации и усовершенствования системы профилактических мероприятий, проводимых среди работников электросетевых объектов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается достаточным объемом выборки, применением адекватных цели и задачам, современных методов исследования и статистической обработки данных.

Всего было обследовано 3860 работников электросетевых объектов с проведением расширенного лабораторного исследования показателей липидного, углеводного, адипокинового обменов и показателей андрогенного статуса у 144 человек. На основании данных специальной оценки условий труда сформированы профессионально-производственные группы работников в зависимости от профессиографических характеристик и стажа работы.

В ходе проведения исследования выполнено 7720 скрининговых и 2888 расширенных лабораторных (2024 биохимических и 864 молекулярно-

генетических) исследования. Достоверность результатов подтверждается высокой степенью статистической значимости полученных данных.

Положения, выносимые на защиту, выводы и заключение по результатам диссертационного исследования логически следуют из полученных результатов, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, научно обоснованы.

Значимость для науки и практики результатов диссертационной работы

Результаты исследования позволили расширить представления о влиянии воздействия электрического и магнитного полей промышленной частоты на риск развития гормонально-метаболических нарушений, ассоциированных с формированием сердечно-сосудистой патологии у работников электросетевых объектов.

Использование современных методов статистической обработки данных позволило выделить наиболее информативные биохимические и генетические маркеры для прогнозирования вероятности развития метаболического синдрома у работников электросетевых объектов.

Сформированный комплекс молекулярных маркеров для выявления групп высокого риска развития гормонально-метаболических нарушений при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров может быть использован в системе профилактических мероприятий у работников, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ.

Внедрение методологии персонифицированного, предиктивного и пациентоориентированного подходов в практику медицины труда, в том числе молекулярных исследований, предоставляет дополнительные возможности выявления имеющейся тенденции к развитию патологического состояния при воздействии ЭП и МП ПЧ. Научное обоснование комплекса лабораторных показателей гормонально-метаболических нарушений позволит наметить пути их мониторинга, а также ранней профилактики и диагностики, ассоциированных с ними неинфекционных заболеваний.

Диссертационная работа выполнена в рамках тем научно-исследовательских работ ФГБНУ «НИИ МТ» НИОКР № FGFE-2020-0001 «Молекулярно-

генетические и клинико-лабораторные маркеры для персонифицированной оценки риска развития и прогноза течения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний», НИОКР № FGFE-2022-0004 «Закономерности формирования профессиональных заболеваний от воздействия вредных производственных факторов на основе теории (гипотезы) профессиональных рисков их развития (на модели ведущих нозологических форм профессиональной и производственно-обусловленной патологии)».

Результаты работы легли в основу разработки методических рекомендаций, утвержденных на Ученом совете ФГБНУ «НИИ МТ»: «Оценка риска развития андрогенного дефицита у работников, подвергающихся воздействию электромагнитного поля промышленной частоты», 2022 г. «Оценка риска развития эндокринных нарушений у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей промышленной частоты, на основании исследования гормонально-метаболических показателей», 2022 г. «Оценка риска развития метаболических нарушений у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей промышленной частоты, на основании исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты», 2022 г.

Основные результаты исследований включены в курс лекций и практических занятий на кафедре медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Результаты работы доложены на Всероссийских и Международных форумах и конференциях. Научные статьи и доклады в совокупности достаточно полно отражают содержание работы и представляют научную и практическую ценность для специалистов области медицины труда.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 30 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка сокращений. Библиографический список содержит 192 источника, из них 117 отечественных и 75 зарубежных.

Текст диссертации изложен последовательно и логично, написан доступным литературным языком.

Во введении автором обоснована актуальность проведенного исследования, определена цель работы, сформулированы задачи и положения, выносимые на защиту, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены данные о степени достоверности и апробации результатов.

В первой главе представлен анализ отечественной и мировой литературы, четко структурирован и содержит данные, отражающие современные представления о патогенетических механизмах воздействия ЭП и МП ПЧ на организм человека и их роль в развитии нарушений углеводного, липидного обменов и состояния мужской половой системы. Показана роль одноклеточных полиморфизмов генов антиоксидантной системы, адипокинов и их рецепторов и глобулина, связывающего половые гормоны, в развитии гормонально-метаболических нарушений. На основании анализа литературных данных автором обоснована актуальность диссертационной работы и сформирован комплекс биохимических и молекулярно-генетических показателей для решения поставленных задач.

Вторая глава содержит дизайн исследования, описание гигиенической характеристики условий труда и контингентов обследованных групп, общей клинической характеристики обследованных групп, объем и методы исследований.

Для реализации поставленных цели и задач был использован комплекс гигиенических, клинических, биохимических, молекулярно-генетических методов

исследования и статистической обработки. В ходе исследования было проанализировано 3860 медицинских карт работников электросетевых объектов с установленными диагнозами неинфекционных заболеваний, изучены результаты специальной оценки условий труда и сформированы группы. Расширенное лабораторное исследование проводилось 144 работникам, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ, и в группе работников, не имеющих профессионального контакта с вредными физическими факторами и не имеющих общей соматической патологии (группа контроля). Таким образом, для раннего выявления и оценки значимости полиморфизмов генов изучаемых систем в развитии гормонально-метаболических нарушений сформированы профессионально-производственные группы работников, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ в зависимости от преимущественного действия полей и стажа работы. Стоит отметить большой объем биохимических и молекулярно-генетических исследований, результаты которых проанализированы с помощью современных методов статистической обработки.

В третьей главе отражены результаты биохимических исследований и проведен сравнительный анализ показателей углеводного (глюкоза, инсулин, гликозилированный гемоглобин, индекс инсулинерезистентности), липидного (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, индекс атерогенности) обменов, уровней адипокинов крови (лептин, адипонектин, отношение адипонектина к лептину) и показателей андрогенного статуса (дегидроэпиандростерон-сульфат, общий тестостерон, свободный тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны) в группах.

Установлено влияние сочетанного воздействия ЭП и МП ПЧ на развитие дислипидемии, нарушение паттерна адипокинов и показателей мужской половой системы, о чем свидетельствует статистически значимая разница уровней исследуемых анализов в группах, сопоставимых по возрасту, стажу и индексу массы тела. Полученные данные дают основание предположить, что длительное воздействие ЭП и МП ПЧ способствует развитию гормонально-метаболических

нарушений у работников электросетевых объектов, что следует рассматривать как фактор риска развития ассоциированных с ними сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. Корреляционный анализ выявил зависимость показателей андрогенного статуса и адипокинов от стажа в группе сочетанного воздействия полей, что подтверждает негативное влияние длительного воздействия ЭП и МП ПЧ на развитие и прогрессирование гормонально-метаболических нарушений у работников, выполняющих ремонт и эксплуатацию электросетевых объектов. Установлено, что шансы развития метаболического синдрома в 2,8 раза выше в условиях сочетанного воздействия ЭП и МП ПЧ. Методом бинарной логистической регрессии автором выделены информативные критерии для оценки риска развития метаболического синдрома среди работников электросетевых объектов, включающие факт работы в условиях сочетанного воздействия полей, уровень лептина и индекса атерогенности.

Таким образом, автором продемонстрировано, что для оценки риска развития гормонально-метаболических нарушений наиболее информативными являются показатели липидного, адипокинового обменов и андрогенного статуса.

В четвертой главе представлены результаты корреляционного анализа, который выявил взаимосвязи между показателями углеводного, липидного и адипокинового обменов в группах. В группе работников, подвергающихся воздействию МП ПЧ, автором продемонстрированы умеренные и слабые взаимосвязи общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, с индексом атерогенности, что подчеркивает чувствительность индекса к нарушениям андрогенного статуса. Автором продемонстрирована взаимосвязь общего тестостерона с индексом инсулинорезистентности, глобулина, связывающего половые гормоны, с глюкозой и холестерином, тогда как в группе воздействия ЭП и МП ПЧ было отмечено отсутствие корреляционных взаимосвязей между данными показателями, что может свидетельствовать о разобщенности углеводного, липидного обменов с показателями андрогенного статуса и связано с развитием гормонально-метаболических нарушений у работников данной группы.

В пятой главе представлены результаты молекулярно-генетических исследований. Проанализирована частота встречаемости полиморфных вариантов и аллелей 6 генов антиоксидантной защиты, адипокинов и их рецепторов и глобулина, связывающего половые гормоны, у работников электросетевых объектов, подвергавшихся воздействию электрического и магнитного полей промышленной частоты.

Выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм SOD2 (rs4880) ассоциирован с высокими уровнями триглицеридов, холестерина и индекса атерогенности, LEPR (rs1137101) - с развитием абдоминального ожирения, низким уровнем ЛПВП, высоким уровнем триглицеридов, ADIPOR2 (rs16928751) - с высоким уровнем ЛПНП, LEP (rs7799039) - с низкими уровнями общего и свободного тестостерона, SHBG (rs12150660) - с развитием ожирения, низким уровнем ЛПВП и гиперлептинемией. Таким образом, установлены генотипы риска гормональных и метаболических нарушений в условиях воздействия ЭП и МП ГЧ.

В заключении обобщены основные результаты исследования и сформирован комплекс биохимических и молекулярно-генетических маркеров, позволяющий выявлять группы высокого риска развития гормонально-метаболических нарушений для оптимизации профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма.

Выводы, сформулированные автором, логически следуют из полученных результатов, аргументированы и полностью отражают решение поставленных цели и задач.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», в нем отражено основное содержание диссертационной работы, сохранена структура и последовательность изложения материала.

Положительно оценивая диссертационную работу Кисляковой Агаты Александровны, отмечая ее актуальность, научную новизну, практическую и теоретическую значимость, в порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующему вопросу:

1. Насколько напряженность ЭП и МП ПЧ на рабочих местах обследованных лиц превышали ПДУ, были ли исследуемые группы сопоставимы по напряженности электрического поля? Применяли ли обследованные работники средства индивидуальной защиты?

2. Каковы возможные патогенетические механизмы влияния ЭП и МП ПЧ на липидный и углеводный обмен, паттерн адипокинов?

3. Как Вы оцениваете экономическую целесообразность включения в программу медицинских осмотров работников электросетевых объектов маркеров, установленных в данном исследовании?

Заключение

Диссертационная работа Кисляковой Агаты Александровны «Биомаркеры гормонально-метаболических нарушений в системе профилактических мероприятий у работников электросетевых объектов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи - научное обоснование использования информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров гормонально-метаболических нарушений в системе профилактических мероприятий у работающих в условиях воздействия электрических и магнитных полей промышленной частоты.

Диссертационная работа Кисляковой Агаты Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной
терапии и медицинской реабилитации
(педиатрического факультета) ФГБОУ
ВО НГМУ Минздрава России

Л. А. Шпагина

Подпись д.м.н., профессора
Шпагиной Любови Анатольевны
заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ
Минздрава России д.м.н., профессор

«30 » октября 2023 г.



М.Ф. Осипенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России).

Адрес: 630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск,
Красный проспект, 52.

Тел.: +7 (383) 222-3204

e-mail: lashpagina@gmail.com