

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заведующего отделом иммунобиологических методов диагностики
Федерального бюджетного учреждения науки
«Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в
сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
доктора медицинских наук, профессора Долгих Олега Владимировича
на диссертацию Берёзы Ивана Андреевича
«Связь полиморфизмов генов, вовлеченных в окислительный стресс, с
болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, у
работников конвертерного цеха» на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда,
представленную к защите в диссертационный совет 24.1.176.01 при
Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-
исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.
Измерова»

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Берёзы Ивана Андреевича посвящена выявлению генов-кандидатов риска возникновения и развития болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, для мужчин, работающих в конвертерном цехе предприятия черной металлургии.

Тема диссертационного исследования является актуальной, поскольку социально-экономическое значение охраны здоровья работников промышленности, являющихся основой трудовых ресурсов, не вызывает сомнений. Актуальность поставленных диссертационным исследованием вопросов и проблем определяется необходимостью перехода от популяционных оценок профессионального риска к персонализированным. Исследование генетической предрасположенности, определяющей индивидуальную чувствительность к факторам производственной среды, представляет собой современное и перспективное научное направление.

Исходя из вышеизложенного, проведенное исследование представляется обоснованным и своевременным, поскольку оно соответствует приоритетам развития науки о здоровье работающего населения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы четко сформулирована и подтверждается полученными результатами.

Автором впервые на территории Уральского региона проведено комплексное исследование, направленное на выявление ассоциаций полиморфизмов генов антиоксидантной защиты с повышенным кровяным

давлением у работников вредного производства – конвертерного цеха металлургического предприятия.

Показано, что носительство мутантного гомозиготного генотипа ТТ гена *SOD2* rs4880 является значимым фактором риска развития болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, в группе работников, подвергающихся воздействию вредных факторов конвертерного производства, в то время как в группе административных работников данная связь не подтверждается.

Автором выявлены достоверные ассоциации аллелей генов антиоксидантной защиты *SOD2*, *CAT* и *GPX4* с более высокими значениями артериального давления и индекса массы тела в группе работников конвертерного цеха.

Таким образом, автором получены новые данные о генах антиоксидантной защиты как потенциальных маркерах риска развития болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, на ранних этапах их формирования в группе работников, подвергающихся воздействию вредных факторов металлургического производства.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций соискателя, сформулированных в диссертации.

Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы обеспечена продуманным дизайном исследования, репрезентативным объемом выборки, корректной статистической обработкой.

Положения, выносимые на защиту, логично вытекают из обстоятельного анализа научной литературы по теме диссертации и данных, полученных в ходе собственных исследований.

Выводы соответствуют цели, положениям научной новизны работы. Практические рекомендации вытекают из результатов проведенного диссертационного исследования.

Направление проведенного исследования соответствует п. 6. и п. 8 паспорта специальности 3.2.4. Медицина труда.

Таким образом, соответствие паспорту специальности, достаточный объем проведенных исследований, адекватность примененных методических подходов, квалифицированная интерпретация полученных результатов, их апробация на научно-практических мероприятиях, а также публикация материалов в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК, позволили соискателю убедительно обосновать научные положения и выводы, сформулированные в диссертации.

Значимость работы для науки и практики

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о молекулярных механизмах формирования сердечно-

сосудистой патологии у работников металлургических производств, в основе которых лежат нарушения антиоксидантной защиты, ассоциированные с экспозицией вредными факторами производственной среды и полиморфизмом кандидатных генов, отвечающих за окислительно-восстановительные процессы в организме.

Автором предложены методические подходы к формированию групп риска возникновения и развития болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, у работников предприятий черной металлургии. Апробированная в работе методология создания оптимальной диагностической панели генетических маркеров будет способствовать разработке и внедрению программ адресной и персонифицированной профилактики болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, у работников металлургического производства. Полученные результаты легли в основу методических рекомендаций и созданной базы данных геномных профилей работников черной металлургии. Таким образом, работа способствует реализации принципов предиктивной и превентивной медицины в практике охраны здоровья рабочих.

Оценка личного вклада автора.

Берёзой И.А. проведен обзор и анализ литературных источников нормативных документов по данной проблематике. Автором лично определены цель и задачи, разработан дизайн работы, проведены лабораторные исследования и анализ полученных данных. На основании полученных результатов созданы базы данных, разработаны методические рекомендации.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа имеет традиционную для научного исследования структуру и изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками, содержит 11 приложений.

Введение содержит обоснование актуальности темы, формулировку цели и задач исследования, раскрывает научную новизну, личный вклад диссертанта, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, публикации и апробацию результатов исследования.

Первая глава представляет аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования. Автором показано, что одной из актуальных проблем медицины труда является сохранение здоровья работников промышленных предприятий, в частности черной металлургии, и профилактика социально значимых заболеваний, влияющих на смертность трудоспособного населения. Акцентируется внимание на ключевой роли окислительного стресса как звена, связывающего воздействие промышленных ксенобиотиков и развитие сердечно-сосудистой патологии. Диссертантом представлены различные мнения исследователей о механизмах

формирования дисфункции сосудистого эндотелия и ремоделирования сосудов под влиянием избытка активных форм кислорода и азота.

В обзоре отражены достижения и особенности в изучении генетической предрасположенности к болезням системы кровообращения в профессиональных когортах и показана перспективность изучения полиморфизмов генов антиоксидантной защиты для определения биомаркеров индивидуальной восприимчивости и выявления групп риска формирующейся патологии.

Во **второй главе** отражены план и этапы исследования, дана характеристика объектов и предмета исследования, обоснован объем и описана структура проведенного исследования, приведены критерии включения-исключения наблюдений в анализируемые выборки, описаны методы исследования. Представленные методы воспроизводимы и адекватны поставленным задачам.

В **третьей главе** представлены результаты исследования, направленного на выявление связи полиморфизмов генов *SOD2*, *CAT*, *GPX4* и *NOS3* с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, у работников конвертерного цеха.

Анализ условий труда по данным санитарно-гигиенических характеристик и карт специальной оценки условий труда подтвердил воздействие ксенобиотиков, в особенности соединений железа, на рабочих основной группы (конвертерный цех) выше допустимых значений. Результаты анализа элементного состава пылей так же показали высокое содержание железа.

Исследование выявило высокую частоту распространенности болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, от общего числа обследованных, хотя статистически значимого различия в общей распространенности между основной группой и группой сравнения не было установлено, однако у работников конвертерного цеха регистрировались статистически более высокие значения систолического артериального давления.

Проведено определение молекулярно-генетических маркеров риска - оценка частот аллелей и генотипов кандидатных генов, а также анализ их ассоциаций с наличием гипертензии и уровнем функциональных показателей в сравниваемых группах. Полученные данные, характеризующиеся достоверными ассоциациями определенных генотипов и их комбинаций с повышенным риском и более высокими значениями АД исключительно в группе рабочих конвертерного цеха, указывают на эффект взаимодействия в системе «среда-организм-полиморфизм генов». Результатом исследования стало выявление генетических показателей (полиморфизм rs4880 гена *SOD2* и его комбинации с полиморфизмами генов *CAT* и *GPX4*), ассоциированных с повышенным риском болезней, характеризующихся повышенным кровяным

давлением, и ростом артериального давления в условиях экспозиции производственных факторов.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, их сопоставлению с данными других исследований и комплексному анализу роли выявленных генетических факторов в патогенезе болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, в контексте воздействия факторов производственной среды.

В **заключении** диссертации подведены и проанализированы основные итоги диссертационной работы. Анализ полученных результатов позволил сопоставить их с актуальными научными исследованиями по изучаемой проблеме, что способствовало ее более глубокому пониманию.

Выводы отражают основные результаты научного исследования.

Диссертационное исследование представляет собой актуальную, научно обоснованную и методически корректную работу. Полученные результаты обладают выраженной научной новизной и имеют важное практическое значение для разработки систем персонализированной оценки риска и профилактики болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, у работников вредных производств черной металлургии.

Апробация, внедрение и публикации по теме работы

Материалы диссертации прошли апробацию в ходе научных конференций, в том числе с международным участием. По теме диссертационного исследования опубликовано 5 научных трудов, из которых 4 опубликованы в научных периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации по специальности 3.2.4. Медицина труда.

По результатам работы разработаны «Методические рекомендации к прогнозированию изменений состояния здоровья населения под влиянием химических факторов и их коррекция на основе данных молекулярно-генетического мониторинга (определение полиморфизма генов)». В ходе проведения исследования получено Свидетельство РФ на базу данных «Геномный профиль работников предприятий черной и цветной металлургии Свердловской области».

Оценка содержания диссертации.

Диссертация выполнена в традиционной для научного исследования форме. Цель и задачи исследования соответствуют теме диссертационного исследования. Полученные результаты обладают научной новизной, теоретической и практической значимостью, апробированы на международных и всероссийских научно-практических мероприятиях, опубликованы в ведущих рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК. Ссылки на цитируемые и использованные

источники литературы оформлены корректно. Список литературы включает более 400 источников.

Исследование четко структурировано и последовательно в изложении материала. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования. Диссертация представляет собой завершенное исследование, которое имеет перспективы применения при внедрении молекулярно-генетических методов в медицину труда.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура правила оформления».

Автореферат соответствует требованиям п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», в нем отражено основное содержание диссертационной работы, сохранена структура и последовательность изложения.

Положительно оценивая работу в целом, подчеркивая её новизну и значимость для науки и практики, хотелось бы задать соискателю ряд вопросов:

1. Почему для повышения доказательности автором не привлекались сопряженные с генетическими маркерами чувствительности маркеры эффекта (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, окислы азота), поскольку связь изучаемых в работе маркеров с болезнями ССС не прямая, а опосредованная через механизмы окислительного стресса, да и транскрипционно-трансляционные события синтеза белка могут значительно модифицировать эффект ожидаемый от результатов ДНК-диагностики?

2. Супероксиддисмутаза не связана с тонусом гладкой мускулатуры, насколько можно утверждать, что полиморфизм гена *SOD2* является причиной повышения артериального давления?

3. Почему автором привлечен в качестве приоритетного для оценки связи полиморфизма генов окислительного стресса с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением показатель индекса массы тела (ИМТ), имеющий опосредованное отношение к артериальному давлению?

Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям Положения о присуждении ученых степеней

Диссертация Берёзы Ивана Андреевича на тему: «Связь полиморфизмов генов, вовлеченных в окислительный стресс, с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, у работников конвертерного цеха», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда

(медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании лично выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых надлежит считать квалифицированным решением научной задачи, имеющей существенное значение для развития персонифицированного подхода в медицине труда. Диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полноте изложения материалов полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор И.А. Берёза заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом иммунобиологических
методов диагностики Федерального
бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий управления рисками
здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере
защиты прав потребителей и благополучия человека,
доктор медицинских наук

О.В. Долгих

«20» ____ 08 ____ 2026 года

Подпись д.м.н. О.В. Долгих
заверяю:

Специалист по кадрам ФБУН
«ФНЦ медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»



А.Н. Власова

Название и адрес организации: 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. Адрес: 614045, ул. Монастырская, 82, г. Пермь, Тел. +7 (342) 237-25-34, E-mail: root@fcrisk.ru