

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ

«Научно-исследовательский
институт медицины труда
имени академика Н.Ф. Измерова»

И. В. Бухтияров

« 18 »

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» о научно-практической значимости диссертационной работы Чистовой Надежды Павловны на тему: «Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность работы

По данным Государственного доклада о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения, первое место в структуре профессиональной заболеваемости занимает патология, возникающая вследствие воздействия физических факторов, при этом вибрационная болезнь является второй по распространенности нозологией после нейросенсорной тугоухости. Вибрационная болезнь является хроническим профессиональным заболеванием, которое развивается при длительном контакте с производственной вибрацией; для данной патологии характерны нарушения нервной, периферической сосудистой и скелетно-мышечной систем. Вопросы патогенеза и ранней диагностики клинических проявлений вибрационной болезни являются одной из важнейших проблем медицины труда и здравоохранения. Известно, что вибрационное воздействие способствует

формированию системных васкулопатий, в основе которых лежит дисфункция эндотелия, а также гипоталамических расстройств и дисбаланса в нервно-гуморальной сфере. Ряд проведенных отечественных исследований показал, что у лиц с вибрационной болезнью достаточно часто выявляется метаболический синдром – состояние, характеризующееся стойким нарушением углеводного и липидного обменов. Эндотелиальная дисфункция и метаболические нарушения предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся лидирующей причиной смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире. Необходимо отметить, что причиной формирования сосудистой патологии и нарушений метаболического профиля у лиц с вибрационной болезнью может быть генетическая предрасположенность, однако, исследования, посвященные данному вопросу, весьма малочисленны.

В связи с вышеперечисленным, можно заключить, что определение информативных биохимических маркеров дисфункции эндотелия и нарушений метаболического профиля у лиц с вибрационной болезнью, вызванной как воздействием локальной вибрации, так и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом, является актуальной задачей современных исследований. Малоизученным является совместный вклад производственных и генетических факторов в формирование метаболических и сосудистых изменений при вибрационной болезни. Нерешенным является вопрос связи вышеуказанных биохимических и молекулярно-генетических маркеров с определенными клиническими проявлениями данного профессионального заболевания.

Все вышесказанное определяет цель работы - обоснование значимых биохимических и молекулярно-генетических маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью при метаболическом синдроме.

В работе были использованы теоретические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и математико-статистические методы.

Диссертационное исследование выполнено в ФГБНУ ВСИМЭИ в соответствии с планом научно-исследовательской работы №12201170028-1 «Изучение механизмов метаболических нарушений и их роли в качествеотягощающих факторов в формировании чувствительности к химическому и физическому воздействию».

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

В диссертационной работе обосновано применение биохимических маркеров в качестве показателей, отражающих проявления эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью (рост титра аутоантител к $\beta 2$ -гликопротеину-1, снижение – аутоантител к плазмину), показаны особенности изменения уровней некоторых маркеров метаболического профиля в зависимости от вида воздействующей вибрации и наличия метаболического синдрома (лептин, резистин, адипонектин, аутоантитела к инсулину и его рецептору). Получены новые сведения, касающиеся механизмов изменения агрегационной функции тромбоцитов у пациентов с вибрационной болезнью. Изучен вопрос производственной обусловленности метаболического синдрома и его компонентов, определена роль производственных и генетических факторов в формировании эндотелиальной дисфункции, изменении уровней адипокинов и развитии абдоминального ожирения у пациентов с вибрационной болезнью. Выявлены ассоциации метаболического синдрома со степенью выраженности полиневропатии и носительства некоторых генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции с нарушением агрегационной функции тромбоцитов у лиц с периферическим ангиодистоническим синдромом.

Обоснованность научных положений и выводов, представленных в диссертационном исследовании, подтверждается

достаточным объемом выборки, ее репрезентативностью, а также применением современных и соответствующим цели и задачам работы методов.

Выводы научно обоснованы, соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, логично следуют из полученных результатов.

Автор принимал личное участие во всех этапах диссертационной работы. Было выполнено 6989 исследований, из них 1446 – биохимических: определение показателей липидного обмена, метаболитов оксида азота; 1205 – исследований агрегационной функции тромбоцитов; 3133 исследования методами ИФА (определение уровней ангиотензина-I, лептина, резистина, адипонектина, окисленных липопротеинов и антител к ним, специфических естественных аутоантител); 1205 молекулярно-генетических исследований полиморфизмов генов-кандидатов эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений – eNOS (rs 1799983, AGT (rs 4762 и rs 699), LEPR (rs1137101), FABP2 (rs1799883), PPARGC1A (rs8192678).

Работа выполнена на высоком научном уровне, полученные результаты обработаны с использованием современных статистических методов и подходов и детально проанализированы, выводы логичны и обоснованы.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на 3 научно-практических конференциях на английском языке «Science Present and Future: Research Landscape in the 21st century» (Иркутск, 2020, 2021, 2023), Всероссийском форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2021), и на 4-х Всероссийских научно-практических конференциях молодых ученых с международным участием. Доклад на V Всероссийской научно-практической конференции «Экология и здоровье населения» (Ангарск, 2023) был удостоен призового места в конкурсе работ молодых ученых.

Результаты генетических исследований легли в основу патента «Способ оценки риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации» и разработанных в соответствии с ним методических рекомендаций по применению медицинской технологии «Прогнозирование риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью». Данные рекомендации включены в цикл лекций кафедры «Профпатология и гигиена» ИГМАПО - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (акт внедрения от 05.12.2023г.), использованы в учебном процессе ФГБНУ ВСИМЭИ (акт внедрения от 05.12.2023г.), применены в научно-образовательном процессе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (акт внедрения от 25.12.2023г.).

Объем и структура работы

Диссертационное исследование изложено в традиционном стиле, объемом 159 страниц, состоит из введения, 6 глав, заключения и выводов, списка сокращений и обозначений, списка цитируемой литературы, включающего 276 источников (164 – отечественных, 112 – иностранных), а также приложение с актами внедрения научной продукции. Работа содержит 29 таблиц и 5 рисунков.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Содержание работы соответствует паспорту научной специальности 3.2.4. Медицина труда (медицинские науки), а именно пунктам п. 1 – Механизмы действия факторов рабочей (производственной) среды и трудового процесса на функциональное состояние человека и состояние его здоровья с целью установления причинно-следственных связей на основе комплексных исследований; 3 – Теоретические основы и практические приложения оценки и управления профессиональными рисками при воздействии факторов рабочей (производственной) среды и трудового процесса, в том числе при наличии сопутствующих внепроизводственных

факторов; 6 – Этиология и патогенез профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний, механизмы формирования клинических особенностей и вариантов течения, научное обоснование критериев диагностики с использованием широкого спектра современных методов исследований, включая протеомные, геномные, постгеномные технологии.

**Значимость результатов диссертации для науки и практики,
возможные конкретные пути их использования**

Данные, представленные в диссертационном исследовании Чистовой Надежды Павловны, имеют как теоретическую, так и практическую значимость, так как существенно расширяют и дополняют представления о биохимических и молекулярно-генетических маркерах метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью, в том числе при наличии метаболического синдрома.

В соответствии с практическими рекомендациями, предлагается добавить определение показателей липидограммы (холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды) в программу периодических медицинских осмотров для лиц, подвергающихся воздействию вибрации. Пациентам с установленным диагнозом вибрационной болезни рекомендуется включение в план обследования маркеров повреждения сосудистой стенки (аутоантитела к $\beta 2$ -гликопротеину-1, плазмину) и агрегационной функции тромбоцитов. Для оценки индивидуального риска развития проатерогенных нарушений, дисфункции эндотелия и абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью предлагается использовать установленные молекулярно-генетические маркеры. Выявление носительства неблагоприятного генотипа Gly482Ser гена PPARGC1A (rs8192678) позволит выявить риск формирования абдоминального ожирения и дать персонализированные рекомендации по питанию.

Результаты, полученные в диссертационной работе, целесообразно использовать в учебном процессе при получении высшего и последипломного медицинского образования.

Соответствие реферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, сохраняет структуру и последовательность изложения материала, соответствует п.25 Положения о присуждении научных степеней. Принципиальных замечаний к диссертации нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать уточняющий вопрос:

- Чем обоснована рекомендация о включении показателей липидограммы в программу периодического медицинского осмотра лиц, подвергающихся воздействию вибрации?

Заключение

Диссертационная работа Чистовой Надежды Павловны «Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи в области медицины труда, направленной на сохранение здоровья работников – научное обоснование информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров для оценки риска развития метаболических нарушений и дисфункции эндотелия у пациентов с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом.

По своей актуальности, объему и методам исследования, важности основных положений, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости, сформированным выводам диссертационная работа Чистовой Н.П. соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в редакции от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от

02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Чистовой Н.П. заслушан, обсужден и одобрен на заседании клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова». На заседании присутствовало 20 человек, из них 7 докторов наук, 10 кандидатов наук (протокол № 2 от 06.06.2024 г.).

Отзыв составил:

доктор медицинских наук (специальность:
14.01.05 - Кардиология),

заместитель директора по научной
и лечебной работе ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт медицины
труда имени академика Н.Ф. Измерова»



Стрижаков Л.А.

Подпись д.м.н. Стрижакова Л.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ медицины
труда им. академика Н.Ф. Измерова», к.п.н.

Перфилова О.Е.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика
Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ»)

Адрес организации: 105275, г. Москва, проспект Буденного, д. 31.

Телефон: +7 (495) 365-02-09

e.mail: info@irioh.ru; www.irioh.ru