

## Отзыв

**официального оппонента Трошина Вячеслава Владимировича на диссертацию Ещиной Ирины Михайловны на тему: «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.04 - медицина труда**

**Актуальность избранной темы** не вызывает сомнений, так как до настоящего времени сотни тысяч рабочих в России работают в контакте с химическими токсикантами, потенциально вредными для их здоровья. В то же время, условия труда на современных химических предприятиях за последние десятилетия существенно улучшились, что вызывает известные трудности при попытках выявить и доказать это негативное влияние при регламентированных профилактических осмотрах. Указанные трудности приводят к недостаточной диагностике профессиональных и производственно обусловленных заболеваний на начальных, потенциально обратимых стадиях, что в дальнейшем ведет к низкой эффективности лечебных и профилактических мероприятий, утрате трудоспособности квалифицированных работников. Как следствие - значительные медицинские, социальные и экономические последствия.

Сегодня в России действует ряд производств винилхлорида (ВХ), однако исследователи отмечают, что концентрации ВХ в воздухе рабочей зоны регистрируются на уровне ниже гигиенического норматива. В данной ситуации своевременное выявление токсического действия на здоровье работающих в контакте с ВХ чрезвычайно актуально. В Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» разработана методика индивидуального расчета уровня экспозиционной нагрузки ВХ с определением предельно безопасного уровня нагрузки. Апробация данной методики требует накопления значительного статистического материала о здоровье работающих в контакте с ВХ.

В имеющихся публикациях приведены данные о производственном воздействии ВХ на организм человека со стороны нервной системы, внутренних органов, нейромедиаторного и минерального обмена, некоторых биохимических показателей. Известно также, что сопутствующей соматической патологией у стажированных пациентов, контактирующих с ВХ, является патология сердечно-сосудистой системы, зачастую определяющая трудоспособность и здоровье работников, как в период основной работы, так и после завершения контакта с ВХ. В настоящее время опубликованы работы о наличии генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии (АГ), реализуемой при воздействии эпигенетических, средовых факторов. Но данные, касающиеся исследований мутантных аллелей генов-предикторов АГ среди работников, контактирующих с ВХ отсутствуют, в связи с чем изучение данной проблемы является важным.

Перечисленные моменты определяют актуальность исследования Ещиной Ирины Михайловны, нацеленного на совершенствование научно-методических подходов к анализу и оценке влияния ВХ на формирование патологических состояний у работников данного производства.

### Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК. Диссертация изложена на 160 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 266 работ: 150 отечественных и 116 зарубежных авторов (из них 48 опубликовано за последние 5 лет), приложения. Работа содержит 10 рисунков и 51 таблицу, достаточно иллюстрирующими полученные результаты. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и рекомендации логично вытекают из результатов исследования и достаточно аргументированы. Автореферат отражает основные положения диссертации.

### **Обоснованность и достоверность результатов, выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации**

Обоснованность каждого результата, вывода и заключения диссертации определена большим объемом комплексных исследований с применением современных информативных, клиничко-диагностических и статистико-математических методов. Положения выносимые на защиту и выводы сформулированы исходя из содержания работы, результаты исследования их подтверждают, данные обработаны современными методами математической статистики, их достоверность не вызывает сомнения.

Автором адекватно сформулированы цель и задачи исследования, представлены его научная новизна и практическое значение, а так же положения, выносимые на защиту. Эти данные, а так же актуальность исследования, методология, внедрение результатов отображены во введении и не вызывают возражений.

Первая глава - обзор литературы посвящен данным отечественной и мировой литературы, с достаточной степенью отражающих гигиеническую оценку условий труда работников, подвергающихся воздействию ВХ, а также влияние этого токсиканта на их здоровье.

Во второй главе дана характеристика групп, сформированных в соответствии с целью работы и для решения поставленных задач, описаны проведенные методы исследования. Для уточнения производственной обусловленности нарушений здоровья у обследованных работников производства ВХ автор использовал расчёты условной величины – предельно безопасного уровня нагрузки ВХ при условии его воздействия на уровне предельно допустимой концентрации за время индивидуальной экспозиции. Комплекс примененных клиничко-диагностических и математико-статистических методов исследования современен, информативен и адекватен для решения поставленных в диссертации задач.

В третьей главе ретроспективно дана оценка функционального состояния нервной системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки.

Количественная оценка распространённости основных синдромов у работников производства ВХ выявила наибольшую частоту патологии нервной системы – в 31,2% случаев. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлена в 23,6–29,3% случаев, сердечно-сосудистой системы (АС) – в 17,9%. Результаты исследования частоты нервно-психических заболеваний у работников производства ВХ свидетельствовали о влиянии продолжительности работы на динамику данного показателя: при стаже менее 5 лет выявлено  $6,7 \pm 4,7\%$  случаев на 100 осмотренных, при стаже 5–9 лет –  $24,3 \pm 5,7\%$ . При стаже 10 лет и более частота нервно-психических заболеваний имела тенденцию к увеличению, однако статистической значимости выявлено не было.

Клиническая картина патологии нервной системы основной группы (58 человек), контактирующих с ВХ, была представлена астеническими расстройствами – у 52% обследованных с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях и у 47 % обследованных – с сердечно-сосудистыми

нарушениями. Легко выраженные когнитивные расстройства выявлены у 16% обследованных. У 10% представителей этой группы патологии нервной системы не выявлено.

При сравнении распространённости неврологических синдромов в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ было установлено статистически значимое преобладание когнитивных нарушений в подгруппе работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки (II подгруппа). Лёгкие когнитивные нарушения в подгруппе с высоким уровнем экспозиционной нагрузки (I подгруппа) встречались в 14,2 % случаев, а во II подгруппе – у 27,3%. Частота вегетативных нарушений и астенических расстройств среди работников I и II подгрупп статистически значимо не различалась.

При изучении показателей эмоционально-волевой сферы в группе работников, контактирующих с ВХ, наблюдалось статистически значимое повышение уровня астенических состояний до 39 баллов по сравнению с контрольной группой – 23 балла. При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ отмечалось статистически значимое превышение уровня депрессии во II подгруппе.

Изучение показателей когнитивных функций показало, что концентрация, продуктивность внимания, показатель ассоциативного мышления были статистически значимо снижены в основной группе по сравнению с группой контроля. При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ отмечалось статистически значимое снижение внимания, образной памяти и ассоциативного мышления во II подгруппе.

При качественной оценке нейропсихологического статуса в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ структура когнитивных нарушений была принципиально одинаковой в I и II подгруппах. Мнестические нарушения у обследованных лиц проявлялись в 82,6±9,1% случаев нарушениями долговременной памяти, динамического праксиса, реципрокной координации (с наличием персевераций, застываний), оценки простых и сложных ритмов, указывающих на признаки дисфункции диэнцефальной области, глубинных областей полушарий, межфронтальных (лобных) взаимодействий. Выявленные изменения свидетельствовали о более выраженной функциональной недостаточности лобных, прецентральных отделов коры левого полушария, гиппокампа, мозолистого тела, межполушарных проводящих путей головного мозга при чрезвычайно высоких дозах экспозиции ВХ.

Посредством дискриминантного анализа определена совокупность специфических нейропсихологических показателей, позволившая с высокой степенью точности проводить отбор работников в группу риска развития хронической интоксикации ВХ. Было выделено четыре наиболее информативных диагностических критерия: показатели категориального мышления, динамического праксиса, понятийного мышления, аналитико-синтетического мышления.

Анализ показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ позволил установить наличие большей дезорганизации биоэлектрической активности мозга у работников, имеющих чрезвычайно высокую нагрузку ВХ. При сравнении межполушарных отношений в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установлено статистически значимое снижение уровня когерентности в лобных отведениях, что характерно для поражения таламического отдела мозга.

Кросс-корреляционный анализ ЭЭГ в основной группе подтвердил факт гипоталамических нарушений, при этом не выявил статистически значимых различий в группах с различной экспозиционной нагрузкой ВХ.

Корреляционный анализ зависимости между показателями ЭЭГ от уровня экспозиционной нагрузки ВХ в подгруппах установил, что изменение биоэлектрической активности головного мозга в виде нарастания патологических волн, ухудшения

интегральных характеристик мозговой активности прогрессирует при увеличении экспозиции ВХ.

Снижение амплитуды Р300 когнитивных вызванных потенциалов (ВП) до 1,6 мкВ, установленное в первую очередь во II подгруппе, и увеличение латентности до 312,0 мс указывают на возможное снижение у лиц II подгруппы объёма оперативной памяти и процессов направленного внимания.

Сравнение показателей латентности слуховых ВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установило более выраженное изменение латентности всех пиков слухового ответа во II подгруппе.

Сопоставление показателей латентности зрительных ВП в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установило статистически значимое удлинение времени зрительного ответа (Р200) у лиц с чрезвычайно высоким уровнем нагрузки ВХ.

Анализ показателей соматосенсорных ВП в основной группе выявил снижение скорости проведения афферентной волны возбуждения на различных уровнях проводящих структур (на уровне задних рогов спинного мозга и в таламической области), отмечалось замедление времени активации нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга. При возрастании экспозиционной нагрузки ВХ было выявлено замедление постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга, у пациентов статистически значимо возрастала длительность интервала N10–N13.

Изменения электронейромиограммы при тестировании моторного компонента у основной группы заключались в наличии признаков локального демиелинизирующего поражения локтевого нерва в области локтевого сустава, а также характерным было поражение большеберцового нерва. Во II подгруппе отмечалось более выраженное снижение скорости проведения импульса (СПИ) по локтевому нерву. В этой же группе наблюдались более выраженные изменения СПИ по сенсорной части большеберцового нерва.

Изучение нейрохимических показателей в основной группе выявило более низкие значения нейронспецифической енолазы (NSE) и повышенное содержание серотонина. При межгрупповом сравнении показателей нейромедиаторного обмена и маркеров повреждения нервной ткани в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установлено статистически значимое повышение уровня серотонина и дофамина, а также снижение NSE и нейротрофического фактора NT-3.

Повышение содержания медиаторов катехоламинового ряда с увеличением экспозиционной нагрузки ВХ может быть одной из причин повышенной истощаемости психических процессов, раздражительности и других проявлений нарушений в психоэмоциональной сфере. Что позволило предположить, что более высокие уровни нейротрансмиттеров, в частности серотонина и дофамина, усугубляют нарушения психоэмоциональной сферы, вызванные дисбалансом в катехоламинергической системе.

В четвёртой главе автором представлены результаты исследований сердечно-сосудистой системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки токсикантом.

Среди соматической патологии у работников производства ВХ (основной группы) третье место было представлено АГ. Уровни артериального давления (АД) находились в основном в пределах I-й степени повышения.

По данным клинического осмотра в основной группе наблюдалось статистически значимое повышение систолического, диастолического АД и пульса по сравнению с контрольной группой. При межгрупповом сравнении в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ установлено статистически значимое превышение систолического и диастолического АД во II подгруппе.

Сравнительный анализ частоты встречаемости АГ выявил статистически значимое превышение в 1,7 раза количества случаев данного заболевания во II подгруппе в

сравнении с аналогичными результатами в I подгруппе. Кроме того, распространённость АГ во II подгруппе также была выше общепопуляционных значений для мужчин – 39,9%.

На электрокардиограмме (ЭКГ) в основной группе были выявлены следующие изменения: синусовая брадикардия - у 36 % обследованных, горизонтальное отклонение электрической оси сердца – у 12%, отклонение влево – у 6,9%, метаболические нарушения – у 31% лиц; в контрольной группе отклонение оси влево и метаболические нарушения наблюдались в 3,3% случаев. У работников II подгруппы на ЭКГ статистически значимо чаще выявлялись метаболические нарушения. В основной группе зарегистрировано удлинение комплекса QRS, что является фактором риска развития нарушений внутрижелудочковой проводимости, и комплекса QTc (корригированной), величина которого статистически значимо превышала показатель контрольной группы, но находилась в пределах нормативных значений. В зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ выявлено удлинение комплекса QT во II подгруппе.

Нефрогенный характер АГ был исключен у работающих с ВХ при ультразвуковом исследовании почек.

Исследование биохимических показателей у работников, экспонированных ВХ, выявило снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и, соответственно, увеличение индекса атерогенности (ИА), а также повышение уровня общего холестерина. Межгрупповое сравнение показателей метаболизма липидов позволило установить, что во II подгруппе отмечены более высокие концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и значения ИА.

Известно, что ксенобиотики обладают способностью изменять уровень экспрессии генов. Для генетического исследования были выбраны гены-кандидаты АГ и нарушений липидного обмена.

Изучение полиморфного варианта Leu28Pro гена АРО Е показало, что носительство генотипа С/С почти в 6 раз увеличивает риск развития АГ у работников, экспонированных ВХ. Проведённый анализ отношения шансов среди работников, подвергшихся воздействию ВХ, установил, что доля лиц с АГ была выше в 9,5 раза среди носителей генотипа Т/Т полиморфного варианта С786Т гена eNOS3 по сравнению с носителями двух других генотипов. Данный факт свидетельствует о том, что вклад данного полиморфизма в развитие АГ является значимым. У рабочих производства ВХ также установлена ассоциация генотипа Т/С полиморфного варианта Met 235 Thr гена AGT с риском развития АГ. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым риск развития АГ у людей с генотипами Т/С или С/С увеличивается в 1,3 раза. Аллель G и генотип С/G полиморфного варианта Ser447Ter гена LPL обладают протективным действием в отношении развития АГ у работников, контактирующих с ВХ.

Пятая глава посвящена исследованию гепатобилиарной системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки токсикантом.

В основной группе присутствовали жалобы на тяжесть, боли в правом подреберье, чувство горечи во рту после приёма пищи, которые предъявляли более 50% обследованных. В связи с этим для более углублённого обследования состояния гепатобилиарной системы проводили ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, а также биохимических маркеров данной системы.

У работников, занятых в производстве ВХ, установлены изменения печени и желчевыводящих путей, коррелирующие с уровнем экспозиционной нагрузки ВХ: увеличение передне-заднего размера правой доли печени, признаки диффузного изменения эхогенности печени, признаки жирового гепатоза. У обследованных II подгруппы выявлено значимое, по сравнению с контролем, утолщение стенок желчного пузыря.

Исследование уровня ферментов печени в основной группе показало статистически значимое увеличение концентрации холинэстеразы (ХЭ) по сравнению с контролем. При оценке показателей активности ферментов печени в зависимости от экспозиционной

нагрузки ВХ во II подгруппе было выявлено статистически значимое повышение щелочной фосфатазы.

Приведены результаты исследования ряда показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты, свидетельствующие о наличии статистически значимых изменений в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ. Автором высказаны суждения о патогенетических механизмах воздействия ВХ на гепатобилиарную систему обследованных.

Корреляционный анализ между показателями гепатобилиарной системы в основной группе, в I подгруппе обследуемых, выявил прямую взаимосвязь между изменениями по данным ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря, и уровнем ТГ крови. Во II подгруппе установлена прямая взаимосвязь между изменениями в желчном пузыре и уровнем ЛПВП. Полученные данные подтвердили гепатотропность ВХ даже при относительно низких уровнях воздействия.

В группе с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки ВХ установлена прямая корреляционная связь между токсической дозой и уровнями гаммаглутамилтрансферазы и ХЭ.

Методом множественной нелинейной регрессии было рассчитано прогнозируемое значение относительной концентрации ХЭ в сыворотке крови в динамике исследования (через 4 года). Полученное значение сравнивали с нормой на момент исследования, затем проводили расчеты, с учетом прибавленной нагрузки за 4 года, что позволило давать заключение о прогнозируемом значении ХЭ, для принятия решения о профилактических мероприятиях.

В заключении обобщен изложенный в диссертации материал и показано, что, проведенные исследования позволили расширить представление о формировании нарушений здоровья у работников производства ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, которые проявляются нарушениями биоэлектрической активности мозга, показателей функционального состояния периферических нервов, липидного, нейромедиаторного обменов, сывороточных ферментов печени, эмоциональных и когнитивных нарушений, изменениями гепатобилиарной системы по данным УЗИ.

#### **Степень новизны каждого результата (положения), вывода и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.**

Все основные результаты и выводы работы обладают научной новизной. Среди результатов, полученных автором, необходимо отметить следующие положения и выводы, имеющие научное значение и сформулированные впервые:

- Функциональные изменения систем-мишеней воздействия винилхлорида имеют характер дозной зависимости от экспозиции и проявляются нарушениями межполушарных взаимодействий головного мозга, замедлением постсинаптической активации нейронов задних рогов спинного мозга, повышением концентрации холинэстеразы, серотонина и дофамина, снижением уровня нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3, удлинением комплекса QT, снижением уровня церулоплазмينا.

- Воздействие винилхлорида в производственных условиях увеличивает риск развития артериальной гипертензии у лиц-носителей генотипа C/C полиморфного варианта Leu28Pro гена APO E, генотипа T/T полиморфного варианта C786T гена eNOS3 и генотипа T/C полиморфного варианта Met235Thr гена AGT, при этом с повышением экспозиционной нагрузки винилхлоридом до чрезвычайного уровня заболеваемость АГ увеличивается в 1,7 раза.

- Основными критериями диагностики ранних изменений у работников, экспонированных винилхлоридом, являются: со стороны нервной системы – снижение уровня когерентности  $\alpha$ -ритма по электроэнцефалографии; со стороны сердечно-сосудистой системы – удлинение комплекса QRS и QTc по данным ЭКГ, повышение

концентрации общего холестерина и снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности; со стороны гепатобилиарной системы – увеличение передне-заднего размера правой доли печени, повышение эхогенности печени и концентрации холинэстеразы в крови.

#### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты проведенных автором исследований внедрены в лечебно-диагностическую практику следующих медицинских учреждений: в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ (акт внедрения № 1 от 20.10.2016 г.), в профпатологическом отделении МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска (акт внедрения № 2 от 10.10.2016 г.), в Республиканском центре профессиональной патологии Республиканского клинического госпиталя для ветеранов войн АУ Республики Бурятия (акт внедрения № 3 от 10.10.2016 г., 10.05.2017 г., 19.10.2017 г.)

Основные положения работы используются в педагогической и научной деятельности ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, в городском центре профпатологии МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска (акт внедрения № 2 от 10.10.2016 г.).

#### **Полнота публикаций в печати**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в опубликованных 19 работах, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ, – 12, их них по шифру специальности 14.02.04 – 7, 4 работы в журналах, индексируемых в базах данных «Scopus»; по материалам диссертации зарегистрировано 4 патента РФ.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 12 научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний нет. Имеются отдельные синтаксические ошибки по тексту исследования, мелкие недочеты в оформлении, присутствует категоричность автора при формулировке некоторых заключений, что не снижает высокой оценки работы, которая является законченным самостоятельным исследованием.

#### **Дискуссионные вопросы, возникшие в процессе оппонирования.**

1. В материалах диссертации не указано, исследование контингентов работников проводилось однократно или на протяжении ряда лет, использованы или нет результаты проспективного наблюдения, и за какой период. Указанная информация важна при разработке прогностических алгоритмов воздействия ВХ.

2. При характеристике обследованных лиц не указан половой состав обследованных, специальности работников, возможное наличие дополнительных вредных производственных факторов, воздействием которых могут быть обусловлены некоторые выявленные патологические синдромы.

3. Каким образом, по мнению автора, отрицательная корреляция между величиной экспозиционной нагрузки ВХ и индексом  $\beta$ 2-ритма ( $r = -0,73$ ;  $p = 0,0008$ ) во второй подгруппе, связана с высокой судорожной готовностью мозга обследованных.

4. В клинической характеристике обследованных работников нет информации о том, каким образом у работников выявлялось наличие «органического эмоционально-лабильного расстройства» и как часто этот синдром присутствовал у обследованного контингента.

#### **Заключение**

Диссертация Ирины Михайловны Ещиной на тему: «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных

уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научной квалификационной работой. Решены основные задачи, которые имеют существенное значение как для медицины труда в теоретическом плане, так и для практического здравоохранения.

Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Ещина И.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда.

Официальный оппонент:

кандидат медицинских наук,

Федеральное бюджетное учреждение науки

«Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Роспотребнадзора, клинический отдел,

заведующий, ведущий научный сотрудник

Трошин Вячеслав.Владимирович

Подпись В.В. Трошина удостоверяю

Ученый секретарь, Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора.

кандидат биологических наук



Колесов С.А.

М.П. «31» августа 2020 г.