

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Малютиной Натальи Николаевны на диссертационную работу Чистовой Надежды Павловны «Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность исследования. Рост трудового потенциала страны и сохранение здоровья работающего населения является одной из самых актуальных задач в социальной сфере Российской Федерации. Однако, остается значительное число рабочих мест, где условия труда классифицируются как вредные и опасные. Общеизвестно, что физические факторы производства занимают одно из лидирующих мест среди причин профессиональной заболеваемости, при этом вибрационной болезни отводится второе место после шумовой патологии. Прогрессирующее течение вибрационной болезни сопровождается нарушением микроциркуляции, прогрессирующими васкулопатиями, причем значительная роль принадлежит дисфункции эндотелия с дисбалансом секреции биологически активных веществ, прямым влиянием на сердечно-сосудистую систему и изменения гомеостаза. Представлено значимое количество работ о варьировании различных биохимических маркеров у данного контингента, однако, у пациентов с комбинированным воздействием вибрации, он остается малоизученным, как и роль генетического фактора в развитии дисфункции эндотелия.

Значимый интерес вызывает изучение коморбидности профессиональных болезней с патологией метаболического профиля (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет), когда составляющим звеном патогенеза также является нарушение функции эндотелия. Учитывая высокую распространенность метаболического синдрома у пациентов с вибрационной болезнью, представляет интерес оценить его производственную обусловленность с обоснованием клинико-лабораторных показателей, отражающих особенности дисметаболизма. Актуальной задачей является изучение вклада молекулярно-генетических маркеров в формирование абдоминального ожирения и дислипидемии.

Интересным, на наш взгляд, является изучение особенностей и закономерности лабильности концентраций биомаркеров эндотелиальной дисфункции при разном вибрационном воздействии, их связь с клинической картиной профессионального заболевания.

Все поставленные Чисовой Надеждой Павловной вопросы обуславливают актуальность и новизну диссертационной работы ..

Научная новизна диссертационного исследования. Актуальность исследования не вызывает сомнений. Автором доказательно приведены новые сведения о закономерностях изменения уровней биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью (рост титра аутоантител к $\beta 2$ -гликопротеину-1, снижение агрегационной способности тромбоцитов, изменение концентраций маркеров сосудистого тонуса). Выявлены особенности в содержании маркеров метаболических нарушений и дисфункции эндотелия в зависимости от вида воздействующей вибрации и метаболического синдрома. Доказана производственная обусловленность метаболического синдрома и низких уровней холестерина липопротеинов высокой плотности. Определены ассоциации носительства неблагоприятных генотипов исследованных генов-кандидатов с риском развития абдоминального ожирения (Gln223Arg гена LEPR (rs1137101), Gly482Ser гена PPARGC1A (rs8192678)), дислипидемии (Gln223Arg гена

LEPR (rs1137101), Ala54Thr гена FABP2 (rs1799883)), и эндотелиальной дисфункции (Glu298Asn гена eNOS (rs 1799983), Thr174Met гена AGT (rs 4762)). Установлен вклад производственных и генетических факторов в развитие проатерогенных нарушений у пациентов с вибрационной болезнью – носителей минорных аллелей генов-кандидатов (Gly482Ser гена PPARGC1A (rs8192678), Gln223Arg гена LEPR (rs1137101), Ala54Thr гена FABP2 (rs1799883), ассоциация метаболического синдрома со степенью выраженности полиневропатии. Результаты исследований убедительно показали, что носительство неблагоприятных аллелей полиморфизмов Glu298Asn гена eNOS (rs 1799983) и Met235Thr гена AGT (rs 699) способствует развитию нарушений агрегационной функции тромбоцитов у лиц с периферическим ангиодистоническим синдромом.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений также не вызывает сомнений, поскольку работа выполнена на репрезентативной выборке, с помощью комплекса лабораторных методов, выполненных на сертифицированном оборудовании с использованием тест-систем, зарегистрированных в МЗ РФ, современных теоретических и математико-статистических методов. Используемые методики современны и соответствуют поставленным задачам.

Всего проанализировано более 240 экземпляров историй болезни и санитарно-гигиенических характеристик, выполнено 1446 биохимических исследований, 1205 исследований тромбоцитарного гемостаза, 3133 исследования методами ИФА, 1205 молекулярно-генетических исследований.

Задачи диссертации четко сформулированы и соответствуют поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, заключение, выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Значимость результатов исследования для науки и практики заключается в обосновании применения биохимических и молекулярно-

генетических маркеров для оценки дисфункции эндотелия и нарушений метаболического профиля у лиц с вибрационной болезнью, связанной как с воздействием локальной вибрации, так и комбинированным воздействием в сочетании с метаболическим синдромом. Практическое использование вышеуказанных маркеров увеличивает эффективность профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, а результаты исследования могут быть использованы для мониторинга за состоянием пациентов.

Разработаны и утверждены патент «Способ оценки риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации» и методические рекомендации по применению медицинской технологии. Данные рекомендации включены в цикл лекций кафедры «Профпатология и гигиена» ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, используются при подготовке ординаторов и аспирантов ФГБНУ ВСИМЭИ, применены в научно-образовательном процессе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Структура и оценка содержания работы. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, четыре главы собственных исследований, заключение, практические рекомендации, выводы, список условных сокращений и обозначений, список литературы и приложение. В работе представлены 29 таблиц и 5 рисунков. Список литературы содержит 276 источников, в том числе 164 – русскоязычных и 112 - иностранных.

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

Во **введении** автором обоснована актуальность работы, определены ее цель и задачи, представлены основные положения, выносимые на защиту. Показаны степень разработанности темы, элементы научной новизны,

практической и теоретической значимости, дана характеристика методологии и методов исследования. Представлена информация об апробации исследования, степени достоверности результатов и личном вкладе автора.

В первой главе приведен анализ источников литературы, соответствующих теме исследования, и показана степень разработанности изучаемой темы. Также описан характер воздействия производственной вибрации на организм работающих в целом, и, конкретно, на проявления эндотелиальной дисфункции при вибрационной болезни. Представлены данные литературы о влиянии метаболического синдрома на состояние эндотелия, описаны биохимические и молекулярно-генетические маркеры эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений.

Во второй главе представлены дизайн исследования, его объем, описаны критерии формирования групп, а также использованные методы. Для реализации поставленных цели и задач был использован комплекс теоретических (анализ, синтез, индукция, дедукция, формализация, гипотетический метод), лабораторных (определение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений, изучение полиморфизма генов-кандидатов) и математико-статистических методов, включающих в себя дискриминантный анализ, расчет отношения шансов, относительного риска и этиологической доли, оценку генетических моделей.

В третьей главе отражены результаты исследования биохимических маркеров, метаболических и сосудистых нарушений. Представлена оценка показателей дисбаланса в метаболическом профиле (аутоантитела к инсулину и его рецептору, адипокины) и маркеров дисфункции эндотелия: сосудистого тонуса (метаболиты оксида азота, ангиотензин-I), проатерогенных нарушений (липидный профиль, окисленные липопротеины низкой плотности и аутоантитела к ним), тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, тромбокрит, индуцированная агрегационная способность тромбоцитов и размер агрегатов, образуемых при введении

индуктора), естественных аутоантител (к тромбоцитам, ANCA, коллагену, плазмину, β 2-гликопротеину-1, eNOS, PAPP-A) в группах. Показаны результаты корреляционного и дискриминантного анализа, проведенного между вышеуказанными показателями. Установлены причинно-следственные связи между маркерами метаболических нарушений и дисфункции эндотелия, описаны механизмы, отражающие патогенез выявленных изменений.

Четвертая глава посвящена оценке производственной обусловленности метаболического синдрома и его компонентов. Доказана высокая степень обусловленности условий труда, метаболического синдрома и низких уровней холестерина липопротеинов высокой плотности. Проведенный корреляционный анализ установил связи между стажем, уровнями локальной и общей вибрации, концентрациями биохимических маркеров, что отражает вклад производственного фактора в развитие сосудистых и метаболических нарушений.

В пятой главе показана роль генетического фактора в формировании нарушений метаболического профиля и функционального состояния эндотелия у пациентов с вибрационной болезнью. Выполненный анализ выявил связи между определенными полиморфными вариантами генов с абдоминальным ожирением и концентрациями биомаркеров. Результаты корреляционного анализа у лиц-носителей неблагоприятных аллелей нескольких полиморфизмов показали ассоциации между производственным фактором и содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности, что может свидетельствовать о возможном эпигенетическом влиянии вибрации на липидный обмен, проявляющемся увеличением синтеза данного маркера.

В шестой главе представлена характеристика клинических синдромов вибрационной болезни у обследованных, а также результаты оценки содержания биохимических маркеров с ее различными клиническими проявлениями. Установлены особенности в изменении уровней биомаркеров у пациентов с периферическим ангиодистоническим синдромом, нерезко и

умеренно выраженной полиневропатией. Обнаружены ассоциации неблагоприятных генотипов полиморфизмов генов eNOS (rs 1799983) и AGT (rs 699) с нарушениями гемостаза при периферическом ангиодистоническом синдроме.

В заключении изложены основные результаты диссертации, которые кратко обобщены в выводах. Выводы полностью отражают поставленные цель и задачи.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Автореферат диссертации изложен в соответствии со структурой проведенного исследования и оформлен согласно требованиям п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Его положения базируются на материалах диссертационной работы.

Диссертация написана хорошим литературным языком. Принципиальных замечаний по работе нет.

В целом оценивая работу положительно, для обсуждения в порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как вы полагаете, чем обусловлено снижение агрегационной способности тромбоцитов, выявляемое при применении индуктора АДФ различных концентраций у большинства лиц с вибрационной болезнью?
2. О чем свидетельствует увеличение титра аутоантител к рецептору инсулина в группе пациентов с различным воздействием вибрации в ассоциации с метаболическим синдромом? Почему именно при метаболическом синдроме и вибрационной болезни от локальной вибрации, регистрируется повышение относительного содержания аутоантител к инсулину?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Чистовой Надежды Павловны на тему: «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 законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методологическом уровне. В работе решена важная научная задача для медицины труда, а именно, дано научное обоснование критериально-значимых биохимических и молекулярно-генетических маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений, методическому уровню исполнения, теоретической и практической значимости, отражению основных результатов в печати, диссертационное исследование полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант Чистова Надежда Павловна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой факультетской терапии №2,
профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России

доктор медицинских наук профессор

 Н. Н. Малютина

Дата 10.06.2024г.

Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

Телефон: 8 (342) 217-21-20

E-mail: rector@psma.ru

