

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ «НИИМТ»
Заслуженный деятель науки РФ
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН,



И.В.БУХТИЯРОВ

09 2020 г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова» о научно-практической значимости диссертации Ещиной Ирины Михайловны «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда.

Актуальность работы

Производство винилхлорида (ВХ) за последние три десятилетия возросло и к 2019 г. составило 7,2 млн тонн в год, ежегодно увеличиваясь на 3 %. При этом до 98 % ВХ используется для производства поливинилхлорида. Количество работающих в контакте с ВХ во всём мире приближается к 2,2 млн человек. Для современных производств ВХ более характерно продолжительное воздействие мономеров в небольших концентрациях, но и в условиях относительно низких уровней воздействия ВХ на здоровье работников отмечают патологические изменения в органах и системах.

По данным источника отечественной и зарубежной литературы клиническая картина патологии нервной системы рабочих в основном представлена формированием стволовой энцефалопатии, астеническим состоянием с вегетативной дисфункцией в виде кардиоваскулярных и периферических вегетативных нарушений, развивающиеся только через

несколько лет от начала контакта с ВХ, указывая на чёткую временную зависимость.

Описана и висцеральная патология, проявляющаяся нарушением функций печени, постепенным формированием миокардиодистрофии, снижением секреторной функции желудка. Известно также, что сопутствующей соматической патологией у работников, контактирующих с ВХ, в 23,6 % случаев является артериальная гипертензия.

Исследованиями, посвящёнными изменениям нейромедиаторного обмена и ряда биохимических показателей крови при воздействии ВХ у работников, было выявлено увеличение уровня норадреналина, изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, нарушение холестерина обмена, модификации соотношения белковых фракций, снижение концентрации метаболитов оксида азота. Установлено, что экспозиционная нагрузка ВХ является предиктором выявленных изменений биохимических показателей у работающих без признаков нарушений нервно-психической сферы. В то же время следует учитывать наличие генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии, реализуемой при воздействии эпигенетических факторов.

В настоящий момент в литературе отсутствуют данные, касающиеся распространённости мутантных аллелей генов-предикторов общесоматической патологии среди работников, контактирующих с ВХ, в связи с чем изучение данной проблемы является актуальной задачей.

К настоящему моменту утверждены клинические рекомендации, протоколы и стандарты диагностики и лечения наиболее часто встречающихся заболеваний, однако они не учитывают нарушения состояния здоровья, обусловленные воздействием химических факторов. Остаётся малоизученным вопрос об этиологической роли ВХ в формировании нарушений нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем в условиях различной экспозиционной нагрузки.

Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности совершенствования научно-методических подходов к анализу и оценке влияния техногенных химических веществ на формирование коморбидных состояний у работников, занятых в производстве ВХ, поэтому диссертация И. М. Ещиной является актуальной в научном и практическом плане.

Научная новизна и теоретическая значимость

В результате выполненных автором комплексных исследований впервые показано, что основными критериями диагностики ранних изменений у работников, экспонированных винилхлоридом, являются: со стороны нервной системы – снижение уровня когерентности α -ритма по электроэнцефалографии; со стороны сердечно-сосудистой системы – удлинение комплекса QRS и QTc по электрокардиографии, 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.

Кроме того, впервые доказано, что дозная зависимость функциональных изменений систем-мишеней воздействия винилхлорида проявляется 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.

Выявлено повышение частоты артериальной гипертензии, когнитивных и эмоционально-личностных нарушений у работников при увеличении уровня экспозиционной нагрузки винилхлоридом.

Установлены критерии когнитивного дефицита у работников, экспонированных ВХ.

Важное значение имеет установленный И.М. Ещиной факт неблагоприятного воздействия винилхлорида при повышении его экспозиционной нагрузки в производственных условиях, увеличивающий риск развития артериальной гипертензии у лиц-носителей генотипа С/С полиморфного варианта Leu28Pro гена *APO E*, генотипа Т/Т полиморфного варианта С786Т гена *eNOS3* и генотипа Т/С полиморфного варианта Met235Thr гена *AGT*, что позволило разработать персонифицированный подход к прогнозированию развития артериальной гипертензии у рабочих производства ВХ в зависимости от носительства данных генотипов.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

При выполнении исследований автором в полном объеме использованы современные методы обследования. Применен комплексный подход с использованием информативных методов, современной аппаратуры и оборудования, методической основой которого являлись утвержденные методические указания, рекомендации, технические условия и ГОСТы. Адекватный анализ материалов исследований в целом обеспечили автору возможность полностью реализовать запланированные цели и задачи.

Объем выполненных исследований достаточен для решения поставленных задач и получения достоверных результатов. Выводы обоснованы и логично вытекают из результатов исследования. Диссертация хорошо иллюстрирована рисунками и таблицами, которые в полной мере отражают ключевые и наиболее важные результаты.

Диссертация является самостоятельным научным трудом, написана в традиционной форме, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения, содержит 51 таблицу и 10 рисунков. Изложена на 160 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 266 источников (150 отечественных и 116 зарубежных).

Значимость для науки и практики полученных результатов,

выводов и предложений

Полученные данные расширяют представление о роли полиморфизма генов-предикторов АГ и нарушений липидного обмена в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у работников, экспонированных ВХ.

Материалы исследований позволили сформулировать научно обоснованные критерии ранней диагностики нарушений нервной системы, которые легли в основу изобретений, защищённых авторским правом: «Способ выявления ранних признаков токсического воздействия винилхлорида» (Патент № 2547248 от 10.03.2015 г.); «Способ диагностики начальных признаков когнитивного дефицита при хроническом воздействии винилхлорида» (Патент № 2583732 от 13.04.2016 г.); «Способ диагностики поражений нервной системы при длительном воздействии винилхлорида» (Патент № 2637918 от 07.12.2017 г.); «Способ диагностического прогнозирования уровня гамма-глутамилтрансферазы у лиц, контактирующих с винилхлоридом» (Патент № 2661605 от 17.07.2018 г.).

Разработан персонафицированный подход к прогнозированию развития артериальной гипертензии у рабочих производства ВХ в зависимости от носительства генотипов полиморфных вариантов *Leu28Pro* гена *APO E*, *C786T* гена *eNOS3* и *Met235Thr* гена *AGT*.

Результаты исследований используются в лечебно-диагностической практике: в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ (акт внедрения № 1 от 20.10.2016 г.), профпатологическом отделении МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска (акт внедрения № 2 от 20.10.2016 г.), 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 диссертации используются в педагогической и научной деятельности ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в рамках дополнительного образования врачей-профпатологов.

Перспективы использования теоретических и научно-практических результатов работы

Проведённые исследования расширили представление о формировании нарушений здоровья у работников производства ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ, что позволит профпатологам и цеховым врачам своевременно выявлять у них доклинические или донозологические изменения со стороны систем-мишеней организма и даст возможность дифференцированно осуществлять профилактические мероприятия, а также диагностировать заболевания на самых ранних стадиях и связать возникшие нарушения в состоянии здоровья с воздействием ВХ.

Дальнейшие исследования в данном направлении в перспективе также позволят определить последовательность функциональных изменений и патологических процессов в обследованных системах организма работников, возникающих при воздействии винилхлорида.

Предложенные критерии диагностики рекомендуется внедрить в практическую деятельность органов Роспотребнадзора, врачей-профпатологов, специалистов в области охраны труда, социального и медицинского страхования.

Использование научно-практических результатов работы И.М. Ещиной позволит объективно решать экспертные вопросы при установлении связи заболеваний с профессией, осуществлять лечебно-реабилитационные мероприятия с поддержанием компенсированного состояния или сдерживание прогрессирования заболевания и коррекцию сопутствующей патологии.

В целом предложенные автором критерии и методические подходы к оценке нарушений нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем дают основание управлять механизмами формирования патологических процессов при профессиональном воздействии ВХ на организм человека и существенно повышают эффективность разработанных способов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации.

Таким образом, в представленном исследовании решены поставленные задачи, результаты обладают новизной, вносят существенный вклад в науку и находят практическое применение. Диссертация полностью соответствует требованиям к оформлению диссертационных работ.

Заключение

Диссертационная работа И.М. 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 по специальности 14.02.04 – медицина труда, представляет законченную работу, посвященную решению актуальных задач профилактической медицины, выполнена на репрезентативном объеме современных исследований. Представленная работа является научно-квалификационным трудом, в котором на основании проведенных комплексных исследований выявлены закономерности и отдельные механизмы реализации нарушений состояния здоровья работников производства ВХ. Теоретические положения диссертации позволили внести существенный вклад в разработку патогенетических механизмов развития и прогрессирования патологического процесса при воздействии ВХ, научно обосновать причинно-следственные связи нарушений нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, определить критерии ранней диагностики и прогрессирования нарушений обследованных систем организма работников при воздействии ВХ. Полученные результаты вносят существенный вклад в теорию и практику профилактической медицины, нашли отражение в значительном числе публикаций, широко апробированы и внедрены в практику.

Диссертационная работа Ирины Михайловны Ещиной «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом» соответствует требованиям п

предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (в редакции постановления Правительства РФ № 1168 от 01.10.2018 г.), а ее автор Ещина Ирина Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.04 – медицина труда.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Ещиной Ирины Михайловны на тему «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом» обсуждён и одобрен на совместном заседании клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний и отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда ФГБНУ «НИИ МТ». Присутствовали человек - 20, из них 10 докторов наук.

Протокол № 4 от «01» сентября 2020 года

Заместитель директора по научной работе,
доктор биологических наук, профессор

Л.П.Кузьмина

Подпись Кузьминой Л.П. удостоверяю

Учёный секретарь ФГБНУ «НИИ МТ»,
канд.пед.наук

« 02 » 09 2020 г.

О.Е.Перфилова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицины труда
Имени академика Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ»)
105275, г. Москва, пр. Буденного, д. 31
Тел.: +7 (495) 3650209; факс: (495) 3650583,
e-mail: info@irioh.ru, www.irioh.ru