

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Герасименко Оксаны Николаевны на диссертационную работу Чистовой Надежды Павловны на тему: «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 темы диссертационной исследования

Заболевания, обусловленные воздействием производственных факторов физической природы, представляют особый интерес, в виду развития осложнений, являющихся причиной снижения и утраты трудоспособности, нарушения физического и психологического здоровья пациентов.

В виду этого актуальной задачей современной медицины является совершенствование существующих и разработка новых научно-обоснованных методов персонифицированной первичной и вторичной профилактики, ранней диагностики и пациенториентированных подходов в лечении профессиональных заболеваний.

Стабильно высокая распространенность вибрационной болезни среди лиц, подвергающихся длительному воздействию вибрации, определяет целесообразность проведения научных работ, направленных на поиск новых возможностей эффективного прогнозирования развития и неблагоприятных исходов вибрационной болезни.

Другой проблемой современной медицины является высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, не смотря на огромные усилия медицинского сообщества по внедрению в практическое здравоохранение программ первичной и вторичной профилактики, мер направленных на эффективное и качественное оказание медицинской помощи. Одной из причин данной ситуации является высокая частота коморбидных состояний. Большое количество мировых и отечественных исследований посвящены коморбидности, кажется, что данная проблема хорошо освещена, однако причины и прогноз коморбидных состояний, которые необходимы для разработки

персонализированных программ ранней профилактики и лечения изучены недостаточно.

В связи с этим особый интерес представляет научные исследования проблемы коморбидности на модели вибрационной болезни (ВБ).

Существуют немногочисленные работы, посвященные основополагающим патогенетическим механизмам развития сердечно-сосудистых заболеваний, а именно эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений, при воздействии локальной и общей вибрации. Однако ни одна из концепций не может претендовать на исключительную роль в объяснении сути механизма развития дисфункции эндотелия и метаболических нарушений при воздействии вибрации.

Также следует отметить появление новых маркеров, включая молекулярно-генетические факторы, оценка и потенциальное влияние на которые может существенно повысить эффективность прогнозирования развития вибрационной болезни, расширить возможности нивелирования неблагоприятных эффектов на ближайшие и отдаленные исходы заболевания.

Таким образом, диссертационная работа Чистовой Надежды Павловны, посвященная научному обоснованию биохимических и молекулярно-генетических маркеров у лиц с вибрационной болезнью, в том числе, в сочетании с метаболическим синдромом, является актуальной и современной.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнения, так как автором определены биохимические и иммунологические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с вибрационной болезнью, вызванной воздействием локальной вибрации и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, в том числе, в сочетании с метаболическим синдромом.

Определены показатели эндотелиальной дисфункции в виде активации синтеза аутоантител к фосфолипидным компонентам мембран, снижения агрегационной функции тромбоцитов и дисрегуляции сосудистого тонуса у

пациентов с вибрационной болезнью, независимо от вида вибрации и наличия метаболического синдрома.

Верифицированы маркеры изменения агрегационной функции тромбоцитов при периферическом ангиодистоническом синдроме у пациентов с вибрационной болезнью с метаболическим синдромом в виде повышение аутоантител к eNOS, у больных с вибрационной болезнью без метаболических нарушений в виде повышение аутоантител к плазмину.

Получены важные данные, расширяющие представления о роли молекулярно-генетических маркеров в развитии абдоминального ожирения (Gln223Arg гена LEPR, Gly482Ser гена PPARGC1A), метаболического синдрома (Gln223Arg гена LEPR, Ala54Thr гена FABP2) и эндотелиальной дисфункции (Glu298Asn гена eNOS, Thr174Met гена ANG) у пациентов с вибрационной болезнью.

Доказана взаимосвязь метаболического синдрома со степенью тяжести полинейропатии у пациентов с вибрационной болезнью, вне зависимости от вида воздействующей вибрации.

Полученные в ходе исследования результаты научно обосновывают необходимость оценки наличия метаболического синдрома и вида воздействующей вибрации при проведении лечебно-диагностических мероприятий у лиц с вибрационной болезнью.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе

Комплексный характер диссертационной работы Чистовой Н.П. с применением современных теоретических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических исследований, анализом материалов историй болезни и санитарно-гигиенических характеристик позволили получить большой объем репрезентативных данных, сформировать убедительную базу обоснованности выдвинутых научных положений и выводов. Было проведено сравнение полученных результатов с материалами других исследователей из доступных рецензируемых современных источников.

Использование современных математико-статистических методов обработки информации не вызывает сомнений в правомерности установленных особенностей и закономерностей. Для обработки и анализа исходной информации в рамках парадигмы доказательной медицины использовались пакет прикладных программ STATISTICA10, табличного процессора Microsoft Excel и софт SNPStats.

Исследование проводилось в соответствии с утвержденными планом и программой. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами анализа научной литературы и собственных данных, полученных диссертантом, соответствуют поставленным задачам и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

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

Результаты диссертационного исследования Чистовой Н.П. имеют высокую научную и практическую значимость. В практических рекомендациях по данной работе предлагается расширить программу профилактических медицинских осмотров с включением исследования показателей липидограммы с целью выявления метаболических нарушений и их профилактики. Рекомендуется включить в план обследования пациентов с вибрационной болезнью маркеры повреждения сосудистой стенки и показатели, отражающие агрегационную функцию тромбоцитов. Выявленный комплекс молекулярно-генетических маркеров может использоваться для оценки дополнительного риска метаболических и сосудистых нарушений среди лиц, занятых в работах в условиях воздействия вибрации.

Полученные диссертантом результаты исследования легли в основу разработанного патента «Способ оценки риска развития абдоминального ожирения у лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации» и методических рекомендаций по применению медицинской технологии «Прогнозирование риска развития абдоминального

ожирения у лиц с вибрационной болезнью», которые были включены в научно-образовательный процесс ФГБНУ ВСИМЭИ, ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Диссертация выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы ФГБНУ ВСИМЭИ №12201170028-1 «Изучение механизмов метаболических нарушений и их роли в качестве отягощающих факторов в формировании чувствительности к химическому и физическому воздействию».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 1 патент на изобретение, 11 научных работ, в том числе 4 тезиса в сборниках материалов конференции и 7 статей – в научных журналах и изданиях, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 6 входят в международную реферативную базу данных Scopus и 1 – Web of Science.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с установленными требованиями, изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, включая аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, четыре главы с результатами собственных исследований; заключения, практических рекомендаций, выводов, списка сокращений, списка использованной литературы, содержащего 276 источников, из них 164 отечественных и 112 зарубежных, приложение с актами внедрения научной продукции. В работе представлен наглядный графический материал – 29 таблиц и 5 рисунков.

Введение диссертации содержит актуальность и степень разработанности темы работы, сформулированную цель и поставленные задачи, положения,

выносимые на защиту. Подробно изложены научная новизна и практическая значимость исследования, представлены сведения о степени достоверности и апробации результатов, публикациях, соответствии диссертации паспорту научной специальности, личном вкладе автора.

Первая глава исследования посвящена аналитическому обзору мировой и отечественной научной литературы по влиянию локальной и общей вибрации на функцию эндотелия. Диссертант подробно анализирует информацию о биохимических и молекулярно-генетических факторах, имеющих потенциальное значение для прогнозирования развития метаболических и сосудистых нарушений при вибрационной болезни. Автор хорошо ориентирован в современной литературе по изучаемой тематике, о чем свидетельствует последовательное и убедительное изложение материала.

Во *второй главе* представлено описание дизайна, объема, материалов и методов исследования. Показан принцип формирования групп в исследовании. Дана подробная характеристика лабораторных методов, использованных в работе. Описаны математико-статистические методы и программные средства, с помощью которых были тщательно проанализированы полученные результаты.

В *третьей главе* диссертант последовательно представил результаты собственного исследования, которые сопоставляет с научными данными российских и зарубежных авторов. Полученные результаты в достаточной мере иллюстрированы таблицами и рисунками. Автором представлены результаты оценки содержания биохимических маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом. Данные исследования свидетельствуют о наличии особенностей и закономерностей в концентрациях биомаркеров в зависимости от наличия коморбидной патологии и от вида производственной вибрации, вызвавшей профессиональное заболевание. Проведенное исследование показало существование связей между уровнями маркеров метаболических нарушений (адипонектином, лептином, резистином, инсулином и его рецептором) и показателями эндотелиальной дисфункции (маркерами сосудистого тонуса – метаболитами оксида азота, ангиотензином-I; иммунологическими маркерами–

ауто-АТ к ANCA, eNOS, PAPP-A, плазмину; маркерами проатерогенных нарушений – холестерином, индексом атерогенности, триглицеридами, окисленными липопротеинами низкой плотности; показателями агрегационной способности тромбоцитов). Выявленные корреляционные взаимосвязи автор сравнивает с данными отечественной и зарубежной литературы, приводит обоснованную аргументацию важности полученных результатов.

В *четвертой главе* представлены результаты анализа обусловленности условиями труда метаболического синдрома и его компонентов. Выполненный анализ показал высокую степень производственной обусловленности метаболического синдрома и сниженного содержания холестерина липопротеинов высокой плотности. Исследование также показало наличие взаимосвязей между параметрами вибрационного фактора и показателями, разносторонне характеризующими метаболические нарушения и эндотелиальную дисфункцию.

Пятая глава посвящена генам-маркерам эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений, которые рассматривались с точки зрения ассоциации определенных аллелей и генотипов с различными патологическими состояниями. Проведенный анализ выявил ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с абдоминальным ожирением, концентрациями маркеров нарушений метаболического профиля и дисфункции эндотелия. Также была проведена оценка частот встречаемости мутантных генотипов в сравнении с данными популяционных исследований. Кроме того, были установлены ассоциации между производственными факторами и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности при наличии мутантных генотипов ряда генов-кандидатов метаболических нарушений, что может быть обусловлено эпигенетическим влиянием вибрации.

В *шестой главе* описаны основные клинические синдромы вибрационной болезни, встречавшиеся у обследованных лиц (периферический ангиодистонический синдром, полинейропатия верхних и нижних конечностей, компрессионные туннельные полинейропатии, миодистрофические нарушения, плече-лопаточный периартроз и остеоартроз локтевых суставов). Известно, что в основе патогенеза вибрационной болезни заложен сложный комплекс

периферических сосудистых расстройств, нейрорефлекторных и нейрогуморальных реакций, нарушений вегетативных функций, что может проявляться изменением содержания исследуемых биомаркеров. Проведенное исследование выявило маркеры метаболических нарушений и дисфункции эндотелия, уровни которых в группах с различными клиническими проявлениями статистически значимо различались. Также было показано наличие ассоциаций неблагоприятных генотипов полиморфизмов генов eNOS (rs1799983) и AGT (rs 699) с маркерами нарушения агрегационной функции тромбоцитов у лиц с периферическим ангиодистоническим синдромом.

В *заключении* диссертационной работы представлено обобщение представленных результатов исследования, позволяющее сделать вывод о достижении автором поставленной цели – обоснование комплекса информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью в сочетании с метаболическим синдромом.

Выводы аргументировано и логично вытекают из полученных результатов исследования.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Соответствие работы специальности

Научные положения диссертации Чистовой Н.В. полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.2.4. Медицина труда, а именно: пункту 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» и пункту 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».

Принципиальных замечаний к диссертации нет. При тщательном знакомстве с материалом и общем положительном впечатлении о научной работе возник ряд вопросов:

1. В соответствии с целью исследования (Обосновать критериально значимые биохимические и молекулярно-генетические маркеры метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью при метаболическом синдроме) в работу были включены пациенты с наличием метаболического синдрома. Можете ли Вы охарактеризовать данную группу пациентов? Описать клиничко-anamnestические данные (количество пациентов с гипертонической болезнью, длительность и тяжесть течения гипертонической болезни с оценкой стадий и уровнем контроля артериального давления; количество пациентов с нарушением гликемии натощак и толерантности к глюкозе; медикаментозная терапия – гиполипидемическая, гипотензивная, сахароснижающая), данные объективного осмотра (антропометрические показатели - окружность талии, рост и вес пациентов, индекс массы тела, уровень артериального давления), лабораторные данные пациентов (уровень гликемии натощак и постпрандиальный уровень глюкозы; гликированный гемоглобин; оценка ХС-неЛПВП)?
2. В диссертационной работе в соответствии с задачей №2 (Изучить производственную обусловленность метаболического синдрома и дислипидемии при вибрационной болезни) Вами была набрана группа из 150 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет, работавших в производственных условиях, исключавших воздействие вредных физических и химических факторов. Соответственно возникает вопрос, проводилась ли оценка клиничко-anamnestических данных пациентов группы сравнения? В каком проценте случаев в группе сравнения встречался метаболический

синдром, другая соматическая патология для которой характерно наличие дислипидемии (ИБС, СД, ХСН)? Оценивалась ли медикаментозная терапия дислипидемии в основной группе и группе сравнения? Проводилась ли сравнительная оценка других составляющих метаболического синдрома в обеих группах или анализ ограничился данными липидного профиля?

3. В положении, выносимом на защиту №3, отмечено, что для лиц с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием как локальной вибрации, так и комбинированным воздействием локальной и общей вибрации, установлена высокая степень производственной обусловленности метаболического синдрома и низкого уровня ХС ЛПВП. Опишите предполагаемый механизм развития метаболического синдрома в качестве производственно-обусловленного состояния у лиц, подвергающихся воздействию вибрации?
4. В положении, выносимом на защиту №2, указано, что высокое содержание лептина характерно для вибрационной болезни, обусловленной воздействием локальной вибрации, вне зависимости от наличия метаболического синдрома. Прокомментируйте, благодаря какому механизму, по Вашему мнению, развивается гиперлептинемия в результате воздействия локальной вибрации?
5. Проводился ли Вами анализ минимального объема выборки пациентов для обеспечения репрезентативности полученных результатов исследования?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер, не уменьшают научной ценности диссертационного исследования и его общей положительной оценки.

Заключение

Диссертационную работу Чистовой Надежды Павловны на тему: «Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью и метаболическим синдромом», выполненную под руководством д-ра мед. наук, доцента Кудяевой Ирины Валерьевны, представленную на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, можно считать законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в медицине труда: научное обоснование критериально значимых биохимических и молекулярно-генетических маркеров метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у лиц с вибрационной болезнью при метаболическом синдроме.

Диссертационная работа Чистовой Н.П. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (ред. от 25.01.2024), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой факультетской
терапии им. проф. Г. Д. Залесского
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
17.06.2024



Оксана Николаевна Герасименко



Сведения: Герасименко Оксана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, телефон: +7(383)2711604, адрес электронной почты: profgerasimenko@inbox.ru).



ФГБОУ ВО НГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК 
« 17 » 06 2024г.