

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,  
доцента Валеевой Эльвиры Тимерьяновны  
на диссертацию Ещиной Ирины Михайловны  
«Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и  
гепатобилиарной систем у работников при различной экспозиционной  
нагрузке винилхлоридом»  
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.02.04 – медицина труда

Рецензируемая работа посвящена актуальной теме изучения воздействия промышленных ядов, в частности, относительно низких уровней воздействия винилхлорида (ВХ) на здоровье работников в условиях химических производств. Производство винилхлорида (ВХ) за последние три десятилетия возросло и к 2019 г. составило 7,2 млн. тонн в год, количество работающих в контакте с ВХ во всём мире приближается к 2,2 млн человек (Кудряшова И. А. с соавт., 2018; Zheng G. Q. et al., 2019). Рядом авторов подтверждено, что для современных производств ВХ более характерно продолжительное воздействие мономеров в небольших концентрациях (Lang A. L. et al., 2018; Шаяхметов С. Ф. с соавт., 2019), но и при этих условиях у работников отмечаются патологические изменения в органах и системах, что несомненно определяет медико-социальную значимость данной проблемы.

В последнее время изучение клинических проявлений воздействия ВХ организм работающих активно изучается, показано, что патология нервной системы рабочих в основном представлена формированием стволовой энцефалопатии, астеническим состоянием с вегетативной дисфункцией в виде кардиоваскулярных и периферических вегетативных нарушений, описана висцеральная патология, проявляющаяся нарушением функций печени, постепенным формированием миокардиодистрофии, снижением секреторной функции желудка, в 23,6 % случаев развивается артериальная гипертензия (АГ).

Ряд исследований посвящены изучению нейромедиаторного обмена, ряда биохимических показателей крови при длительном воздействии ВХ, показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, холестерина обмена, модификации соотношения белковых фракций и т.д. В то же время, несмот-

ря на множество работ, посвященных патогенезу патологии у работающих в контакте с ВХ, на современном этапе практически остаётся малоизученным вопрос об этиологической роли ВХ в формировании органических нарушений в условиях различной экспозиционной нагрузки, в особенности нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем.

Остаются неизученными вопросы распространённости мутантных аллелей генов-предикторов общесоматической патологии среди работников, контактирующих с ВХ.

Именно такие аспекты, как оптимизация научно-методических подходов к анализу и оценке влияния техногенных химических веществ на формирование коморбидных состояний у работников, занятых в производстве ВХ, обосновывают необходимость данного исследования.

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна представленной работы заключается в том, что впервые автором выявлены особенности нарушений состояния здоровья работников в условиях с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки винилхлоридом, которые проявлялись в повышение частоты артериальной гипертензии, когнитивных и эмоционально-личностных нарушений (возрастание уровня депрессии, снижение концентрации и продуктивности внимания, показателя ассоциативного мышления).

Получены новые данные, свидетельствующие, что при увеличении экспозиционной нагрузки ВХ происходит изменение нейрофизиологических, нейрохимических и визуализационных параметров: прогрессирование нарушений в эмоциональной сфере; разобщение корково-подкорковых взаимосвязей; повышение концентрации серотонина; снижение уровней нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора NT-3; появление более значительных диффузных изменений эхогенности печени и желчного пузыря, сопряжённых с дислипидемией; увеличение содержания сывороточных ферментов печени; снижение активности антиоксидантной защиты.

Установлено, что критериями когнитивного дефицита у работников, экспонированных ВХ, является снижение показателей категориального, понятийного, ана-

литико-синтетического мышления, динамического праксиса.

Исследованиями определена роль отдельных показателей гомеостаза в патогенезе развития патологических нарушений гепатобилиарной системы: увеличение уровня холинэстеразы в динамике сопряжено с нарастанием передне-заднего размера правой доли печени и утолщением стенки желчного пузыря.

Впервые выявлены генетические маркеры риска развития АГ у лиц, экспонированных винилхлоридом, проявляющиеся носительством генотипа С/С полиморфного варианта Leu28Pro гена *APO E*, генотипа Т/Т полиморфизма С786Т гена *eNOS3* и генотипа Т/С полиморфного локуса Met 235 Thr гена *AGT*.

### **Практическая и теоретическая значимость исследования**

Полученные данные позволили автору на основании проведенных клинико-физиологических обследований и результатов гигиенических исследований разработать научно обоснованные критерии ранней диагностики нарушений здоровья работников, экспонированных ВХ, персонифицированный 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* и использовать их в лечебной практике.

Результаты исследований имеют большое практическое значение, что подтверждено пятью изобретениями, защищённых авторским правом.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация изложена в традиционном стиле на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицей, 10 рисунками и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения. Список литературы содержит 266 источников (150 отечественных и 116 зарубежных).

Во введении убедительно обосновывается актуальность исследований. Автором проделана большая работа по оценке и анализу воздействия факторов производственной среды на состояние здоровья работников с установлением дозой за-

зависимости функциональных изменений организма от уровня экспозиции ВХ.

**Цель представленной научной работы** заключается в выявлении особенностей изменений в состоянии нервной, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем у работников в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ для разработки критериев ранней диагностики нарушений здоровья.

Для достижения поставленных целей автором сформулированы и решены 5 задач. Положения выносимые на защиту обосновывают концептуальную основу диссертации и отражают всю суть исследования и состоят из трех пунктов.

**Обзор литературы** представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор изучила работы, отражающие гигиеническую оценку условий труда работников, подвергающихся воздействию ВХ на его производствах, а также влияние этого токсиканта на их здоровье и убедительно показала, что в настоящее время концентрации ВХ регистрируются на уровне ниже гигиенического норматива. В данной ситуации из-за отсутствия выраженных проявлений интоксикации важным является определение особенностей состояния здоровья работников, а также функциональных возможностей органов и систем в зависимости от уровня экспозиционной нагрузки.

**Во второй главе** представлены проведенные методы исследования, дана характеристика групп, сформированных в соответствии с целью работы и для решения поставленных задач и дизайн исследования, который включал три этапа. План обследования пациентов соответствует цели и задачам обследования. Содержательно использованы современные методы исследования по расчёту условной величины – предельно безопасного уровня нагрузки ВХ при условии его воздействия на уровне предельно допустимой концентрации за время индивидуальной экспозиции, а также нейро-физиологические, экспериментально-психологические, биохимические, молекулярно-генетические и ультразвуковые методы исследования.

**В третьей главе** автором ретроспективно было оценено и проанализировано функциональное состояние нервной системы у работников, подвергающихся воздействию ВХ в зависимости от экспозиционной нагрузки.

Показано, что клиническая картина патологии нервной системы основной группы (58 человек), контактирующих с ВХ, была представлена астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством – у 52 % обследованных с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях и у 47 % обследованных – с сердечно-сосудистыми нарушениями. Когнитивные расстройства носили лёгкий характер, встречались у 16 % обследуемых. В зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ было установлено статистически значимое преобладание когнитивных нарушений в подгруппе работников с чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки (II подгруппа) ( $p = 0,03$ ). Количественная оценка распространённости основных общепатологических синдромов работников производства ВХ выявила наибольшую частоту риска трёх систем: нервной – в 31,2 % случаев, ЖКТ (функциональные нарушения ЖКТ и печени) – в 23,6–29,3 %, сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензией (АГ)) – в 17,9 %.

Автором определена совокупность специфичных нейропсихологических показателей, позволившая с высокой степенью точности проводить диагностику и отбор работников в группу риска развития хронической интоксикации ВХ за счёт дифференцирования нарушения когнитивных функции. В результате дискриминантного анализа было получено четыре информативных диагностических критерия, при которых точность диагностики была максимальной (86,5 %): определение показателей категориального мышления (исключение четвёртого лишнего в специальных рисуночных тестах), динамического праксиса, понятийного мышления, аналитико-синтетического мышления.

На то, что ВХ является агентом поддержания АГ указывает прямая зависимость между наличием органического эмоционально-лабильного расстройства и когнитивными нарушениями, наличием АГ и уровнем тета-активности.

**В четвёртой и пятой главах собственных материалов** изложены результаты исследований состояния сердечно-сосудистой и гепато-билиарной систем у работников, подвергающихся воздействию ВХ, в зависимости от экспозиционной нагрузки токсикантом.

Показано, что среди соматической патологии у работников производства ВХ (ос-

новой группы) третье место было представлено артериальной гипертензией (у 36,2 % обследованных). Полученные данные убедительно свидетельствуют, что в зависимости от экспозиционной нагрузки ВХ у работников с высоким и чрезвычайно высоким уровнем экспозиционной нагрузки имеет место статистически значимое превышение систолического и диастолического артериального давления, электрокардиографические нарушения, снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и, соответственно, увеличение индекса атерогенности (ИА), а также повышение уровня общего холестерина.

Одним из важнейших результатов исследования явилось доказательство того, что носительство генотипа С/С полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *APO E* почти в 6 раз увеличивает риск развития АГ у работников, экспонированных ВХ, а генотип Т/С обладает протективным действием. Автор установила, что вклад данного полиморфизма в развитие АГ является значимым.

Заболевания желудочно-кишечного тракта в структуре соматической патологии у работников производства ВХ занимали лидирующее место (74 %) и были представлены хроническими гастритами и гастродуоденитами.

У работников, занятых в производстве ВХ, установлены изменения печени и желчевыводящих путей, ассоциированные с уровнем экспозиционной нагрузки ВХ (клинические, биохимические, ультразвуковые), что свидетельствует о прямом токсическом повреждающем воздействии ВХ.

В диссертации также имеется раздел, посвящённый обсуждению результатов исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов**

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах обследования достаточного количества работников, экспонированных различными уровнями экспозиционной нагрузки ВХ. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

В целом диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и расширяет 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, архитектоники органов ЖКТ. Исследование отличает последовательность в используемых приемах и методах анализа, концептуальность и взаимосвязанность выводов. Однако некоторые положения, на наш взгляд требуют дополнительного разъяснения, а именно:

1. Не являются ли изменения показателей функционирования гепатобилиарной системы группы работников производства винилхлорида следствием токсического воздействия алкоголя; учитывался ли вами факт возможного воздействия алкоголя или других элементарных факторов на печень?

2. Вы утверждаете, что полученные четыре информативных критерия когнитивного дефицита – показатели категориального мышления, динамического праксиса, понятийного и аналитико-синтетического мышления – являются специфичными для воздействия ВХ. Могут ли эти же показатели встречаться и при других интоксикациях, при заболеваниях ЦНС, при недостаточном умственном развитии и других состояниях?

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

Результаты исследований используются в лечебно-диагностической практике: в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ, профпатологическом отделении МБУЗ ГКБ № 9 г. Иркутска, Республиканском центре профессиональной патологии Республиканского клинического госпиталя для ветеранов войн АУ Республики Бурятия, а также в учебном процессе ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ в рамках дополнительного образования врачей-профпатологов.

### **Полнота публикаций в печати**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 19 научных работах диссертанта, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ, – 12, 4 работы в журналах, индексируемых в базах данных

«Scopus»; соавтор 4 патентов РФ.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 12 международных и всероссийских конференциях.

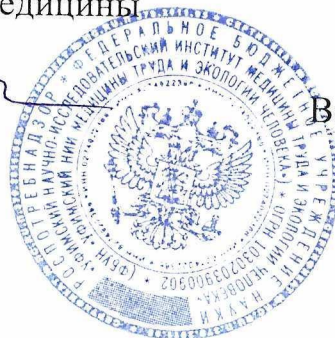
### Заключение

Диссертационная работа Ещиной Ирины Михайловны на тему «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различной экспозиционной нагрузке винилхлоридом» по специальности 14.02.04 – медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям о Присуждении ученых степеней, утвержденного Правительством РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Частные замечания по оформлению диссертации, рациональности изложения её материалов сделаны устно, и должны быть исправлены автором. Сделанные замечания, а также рекомендации не уменьшают научной и практической ценности работы, принципиально заслуживающей положительной оценки и легко могут быть исправлены.

Диссертация Ещиной Ирины Михайловны по теме «Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различной экспозиционной нагрузке винилхлоридом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и достойна присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по искомой специальности.

Главный научный сотрудник отдела медицины труда  
Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Уфимский научно-исследовательский институт медицины  
труда и экологии человека»,  
доктор медицинских наук, доцент

Валеева Э.Т.



30.07.2020 г.