

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Резнікова Олександра Григоровича на дисертаційну роботу Андрусішиної Ірини Миколаївни «Гігієнічна оцінка впливу металів на ендокринну систему як техногенних факторів малої інтенсивності» подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д.26.554.01 в ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І.Кундієва НАМН» на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія

Актуальність теми

Антропогенне забруднення довкілля, яке зростає катастрофічними темпами завдяки неконтрольованій господарській діяльності людства, не могло не позначитись на стані колективного та індивідуального здоров'я населення планети. Нажаль, Україна посідає одне з перших місць за показниками екологічної загрози, яка поглибилась і внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Поміж полютантів оточуючого середовища «чільне» місце посідають метали, в тому числі важкі, та їх сполуки, які, навіть, за відсутності великого забруднення можуть діяти як фактори малої інтенсивності. Одним із частих негативних проявів цього є порушення функції ендокринних залоз, що негативно позначається на неспецифічній резистентності організму, його здатності до адаптації і є фактором ризику виникнення ендокринних захворювань. Дослідники цілком слушно вбачають «металевий» фактор таким, що сприяє збільшенню частоти хвороб ендокринної системи в Україні. До того ж, патогенний вплив чинять як надлишок металів у повітрі, ґрунтах, воді, робочих зонах, так і нестача мікроелементів. Наслідки дуже різноманітні – від зменшення працездатності, зростання загальної захворюваності і професійно обумовлених захворювань до інвалідизації.

Останнім часом, велику увагу приділяють проблемам наномедицини, зокрема, токсичному впливу наночастинок металів на людину і тварин. Цей аспект потребує широкомасштабних досліджень.

Вкрай важливо отримати достовірні дані щодо вмісту важких металів в оточуючому середовищі конкретних регіонів, обґрунтувати показники вмісту металів у біологічних середовищах (зокрема у тканинах залоз внутрішньої секреції), оцінити умови для виникнення гіпо- та гіпермікроелементозів, виявити причинно-наслідкові зв'язки з органами ендокринної системи в натурних і експериментальних дослідженнях. Механізми взаємозв'язку зовнішньої та внутрішньої експозиції хімічних речовин вивчені недостатньо. У цій галузі існує певна прогалина знань, тому дисертаційна робота І.М.Андрусишиної є дійсно актуальною.

Наукова новизна і теоретична значущість отриманих результатів досліджень полягає в тому, що істотно розширено теоретичні уявлення щодо еколого-гігієнічної оцінки впливу техногенного забруднення металами у об'єктах довкілля на формування ендокринної патології. На основі нового методичного підходу з визначення концентрацій металів(срібла, алюмінію, хрому та марганцю та інших) у повітрі робочої зони працюючих (зокрема зварювальників) у формі мікро- та наночастинок показано внесок середовищ довкілля (повітря, вода, продукти харчування) у формування фізіологічного рівня вмісту кожного металу у біологічних середовищах. Розраховані сумарні дози металів та вивчено особливості навантаження організму людини металами в залежності від віку, стану здоров'я (ендокринні розлади) та тривалості професійного контакту з металами, а також їх внесок у формування ендокринних розладів. З'ясовані особливості патогенетичних механізмів ендокринних порушень в умовах лабораторного експерименту та на моделях *in vivo* та *in vitro* в умовах дії металів в залежності від їх фізико-хімічних властивостей. Поглиблені і розширені гігієнічні уявлення щодо впливу металів (алюмінію, срібла, марганцю, хрому) на стан та процеси адаптації елементної системи як проміжної ланки адаптації ендокринної системи в експериментах на тваринах та в умовах професійної експозиції у працюючих. З'ясовано особливості молекулярно-біохімічних механізмів розвитку порушень ендокринної системи в залежності від фізико-хімічних

властивостей металів (мікрочастинки – солі металів та наночастинки – оксиди та гідрати металів). Обґрунтовані оптимальні рівні їх вмісту у біологічних середовищах людини та проведена оцінка екологічно зумовленого ризику ендокринних розладів у людини.

Практична значущість результатів дослідження

Розширено методичні підходи щодо способів діагностики і прогнозування порушень мікроелементного статусу, потенціалу ендокринної системи населення та працюючих з використанням математичних моделей, комплексу інвазивних та неінвазивних методик (багатоелементний аналіз волосся, нігтів, сироватки крові, цільної крові, сечі, слини). Впроваджено метод біологічного моніторингу металів в клінічну та санітарно-гігієнічну практику для ідентифікації фактичних і потенціальних для ендокринної системи людини маркерів впливу, а також визначенням їх рівнів у об'єктах довкілля та біологічних середовищах.

Розроблені методичні матеріали впроваджені в роботу наукових установ та навчальних закладів та включені в програми навчання фахівців (Центрі біоелементології в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», Львівському національному медичному університеті ім. Д.Галицького МОЗ України, Сумському державному університеті МОН України та інших – загалом 18 актів впровадження),

Результати досліджень знайшли відображення в 3 методичних рекомендаціях «Атомно-абсорбційні методи визначення макро- та мікроелементів у біологічних середовищах при порушенні їх обміну в організмі людини» (МР, 2010), «Оцінка порушень мінерального обміну у професійних контингентів за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою» (МР, 2014), а також «Гігієнічне нормування та контроль наноматеріалів у виробничому середовищі» (МР 2016), 3-х інформаційних листах, 2-х деклараційних патентах: на корисну модель «Спосіб визначення наночастинок у повітрі

робочої зони» (Пат. №72951 UA; опубл 10.09.2012) та «Спосіб одержання наночастинок оксиду срібла з антимікробними властивостями» (Пат № 95555 UA; опубл 25.12.2014).

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків

Автором проведено детальний патентно-інформаційний пошук по даній проблемі, вивчено і проаналізовано вітчизняну та закордонну науково-методичну літературу щодо особливостей дії важких металів та мікроелементів на організм людини і у тому числі працюючих у шкідливих умовах виробництва; особливостям токсичності металів в експериментах на тваринах; питанням їх нормування, оцінки адаптації та ризиків для розвитку патології ендокринної системи для людини та тварин в експерименті. Автором самостійно розроблено програму досліджень, обґрунтовано вибір адекватних методик визначення металів та біохімічних показників та їх впровадження відповідно до мети та завдань; проведено гігієнічний аналіз показників якості об'єктів довкілля; сформовано групи населення для проведення біомоніторингу, клініко-лабораторних досліджень; розроблено схему, етапи експериментальних досліджень та здійснено їх особисте виконання. Автором самостійно проведено експериментальні дослідження, особисто проведено первинну статистичну обробку матеріалів та детальний аналіз отриманих результатів. Сформульовані основні висновки та пропозиції. Дисертанткою не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Загальна характеристика дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота виконана та оформлена за вимогами ДАК України. Текст дисертації викладено на 384 сторінках, в тому числі основний текст – 218 сторінок. Складається з 8 основних розділів, висновків, списку використаних джерел літератури, що налічує 430 джерел, та 6 додатків. Містить 73 таблиці та 59 рисунків.

Основні положення дисертації викладені у 70 публікаціях, в тому числі у 30 статтях у фахових наукових виданнях України (із них 7–

одноосібні), 26 робіт у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз; 9 статей – у періодичних фахових виданнях інших держав, у тому числі наукометричних – 5; розділів у монографіях з використанням матеріалів роботи – 7; методичних рекомендацій – 3; патентів – 2, інформаційних листів – 3. Опубліковано 30 тез.

Зміст дисертації

У розділі «Введення» розглядаються такі питання як актуальність, мета, новизна, теоретична та практична значущість, тощо.

У першому розділі на підставі аналізу даних літератури автор обґрунтовує актуальність проблеми дії металів на здоров'я людини, у тому числі працюючих у виробничих умовах, зокрема висвітлює питання впливу важких металів на ендокринну систему людини та у токсикологічному експерименті на тваринах, дає оцінку дії металів-наночастинок на ендокринну систему, викладає проблему нормування вмісту металів у біологічних середовищах, ризику дії та питання адаптації.

У другому розділі «Матеріали та методи досліджень» наведено детальний опис методів та засобів вимірювання. Наведено схему-дизайн експериментів та клінічних досліджень, показано об'єми цих досліджень у таблицях, наведено формули для розрахунку різних індексів. Автор використав сучасні інструментальні методи досліджень, які є достатніми для досягнення поставленої мети і завдань.

У третьому розділі представлено моніторинг забруднення довкілля важкими металами та мікроелементами та приведена комплексна оцінка забруднення довкілля із застосуванням індексів. Показано кореляційні зв'язки між елементами та об'єктами довкілля (повітря, вода, ґрунт, продукти харчування), показана транслокація металів.

У четвертому розділі наведено результати клініко-лабораторних досліджень та проведена оцінка вмісту металів у біологічних середовищах різних верств населення в залежності від віку, особливостей захворювань (у

тому числі і ендокринних), вивчено вміст металів у організмі працюючих у шкідливих виробничих умовах та оцінка стану окремих елементів ендокринної системи працюючих. Представлено дані гігієнічних досліджень із зазначенням концентрацій досліджуваних хімічних елементів в повітрі робочої зони, умовами праці обстежених (зварювальників, акумуляторників, ювелірів та водіїв). У модельних дослідженнях показано процес утворення у повітрі робочої зони аерозолів, до складу яких входять мікро- та наночастинки металів.

У п'ятому розділі наведено результати токсикологічних досліджень. Цей розділ є найбільшим та складається з 8 підрозділів. В ньому наведено особливості токсичної дії 4 металів (алюмінію, срібла, хрому та мангану) за умов перорального та інтраперітонеального введення, вивчено дію металів у двох формах - мікро- та наночастинок, показано біохімічні особливості їх дії на окремі ланки ендокринної системи – роботу щитоподібної та підшлункової залоз, виконано морфологічні, цитологічні та молекулярні дослідження, які вказують на особливості дії цих металів на ендокринну систему тварин.

Результати токсикологічних досліджень представлено після розрахунків методом непараметричної статистики з використанням критерія Манна-Уїтні. Підрозділи 5.3 та 5.4 містять описи дисбалансів макро- та мікроелементів. Автором побудовано нормограми-мішені для більш повного розуміння характеру відхилень макро- та мікроелементів за умови експозиції Al, Ag, Mn та Cr. У підрозділі 5.7. дано уточнення розмірів наночастинок досліджуваних металів та показано характер їх молекулярних взаємодій з пептидними гормонами.

У шостому розділі дана оцінка адаптаційних реакцій організму людини та тварин, наведено розрахунки, які дозволили автору оцінити процеси адаптації організму при впливі металів. Представлені результати вивчення біохімічних змін у щурів, які залежали від величини концентрації досліджуваних сполук металів, а також уточнено зв'язок змін балансу

мікроелементів зі структурою лейкограм тварин. Оцінка адаптації тварин проведена із застосуванням відомих математичних прийомів по Гаркаві (за індексами співвідношень лейкоцитів крові тварин) та Баєвському (у модифікації Мірошнікова, за кореляційними зв'язками між елементами-токсикантами та есенційними). Показані стадії тренування, підвищеної активації та переактивації. Показані біохімічні маркери етапів адаптації організму експериментальних тварин за умови інтраперитонеального та перорального введення досліджуваних металів (Al, Ag, Cr, Mn). Визначені кореляційні зв'язки між вмістом гормонів щитоподібної залози та підшлункової залози і вмістом Al, Ag, Cr, Mn у біологічних середовищах осіб з ендокринною патологією та професійних контингентів. Продемонстровано роль мікроелементного гомеостазу у розвитку патології в залежності від віку обстежених, наявності автоімунного тиреоїдиту та цукрового діабету.

Сьомий розділ стосується розрахунків ризику патогенної дії металів та наведено окремі моделі цього впливу. Оцінка ризиків за умови підвищеної експозиції обрахована не тільки за індексами небезпеки (HQ), але і математично (за Фішером) оцінено ризик розвитку ендокринної патології у зварювальників. Представлено РОК-криві, які дають можливість з'ясувати, при якому рівні металу можна припускати захворювання щитоподібної залози.

У восьмому розділі представлено результати кореляційного аналізу зв'язків між вмістом металів у об'єктах довкілля та біологічних середовищах, вивчення закономірностей процесів транслокації ряду металів з об'єктів довкілля в біологічні середовища людини. Показано рівні навантаження організму металами (Al, Ag, Cr, Mn) різних груп обстежених, наведено гістограми розподілу металів у біологічних середовищах (крові та волосі). Описано результати розрахунків оптимального вмісту металів у біологічних середовищах людини та дано обґрунтування їх регіонального допустимого рівня. У групах обстежених осіб наведені фізіологічні, допустимі та критичні

рівні металів, при яких спостерігаються біохімічні зміни, або такі що пов'язані з токсичною дією елементів або їх дефіцитом.

У дев'ятому розділі проведено узагальнення отриманих результатів досліджень. Вони ретельно проаналізовані і логічно підводять до формулювання висновків.

Вісім висновків відображають суть одержаних результатів і відповідають меті та завданням роботи.

Дисертація написана літературною мовою, її основні положення відображені у наукових публікаціях, а висновки, до яких прийшов автор, ґрунтуються на власних наукових даних і є достатньо аргументованими.

Одержані автором результати, дають можливість вважати, що дана робота є закінченим дослідженням, яке вміщує достатню кількість нового наукового матеріалу і має теоретичне та практичне значення для подальшого розвитку медицини праці у розділі гігієни праці та професійної патології.

Незважаючи на позитивну загальну оцінку роботи, до її оформлення, змісту та аналізу одержаних результатів є ряд зауважень, запитань та рекомендацій:

- Висновки містять вкрай великий обсяг конкретних результатів досліджень, натомість хотілося б бачити більше узагальнень.
- У таблицях 4.1.1.-4.1.5. та інших відсутня інформація про кількість вимірювань та/або обстежених осіб і тварин, та величини контролів ($M \pm m$).
- Назви хімічних елементів чомусь починаються з великих літер.
- У висновках зустрічаються стилістичні помилки (висновки 5, 7, 9).
- Перелік умовних скорочень у дисертації складено не за алфавітом, до того ж в авторефераті він неповний.

Запитання

1. У п'ятому розділі роботи наведена порівняльна оцінка впливу металів у формі мікро- та наночастинок металів на щитоподібну залозу і підшлункову залозу. Чим зумовлений вибір саме цих ендокринних органів? Адже у

реакціях адаптації до чинників, які порушують гомеостаз, провідну роль відіграють надниркові залози.

2. З патофізіологічної точки зору не зовсім коректно виглядає вживання термінів, запозичених з теорії загального адаптаційного синдрому Г.Сельє - «стадія адаптації», «стадія напруги» - стосовно змін вмісту металів у біологічному середовищі. Хотілося б побачити чітке визначення, які саме зміни рівнів гормонів щитоподібної та підшлункової залози, або інших маркерів, що виникають під впливом металів, відповідають різним стадіям адаптаційного синдрому - напруги, резистентності, виснаження (у випадку дистресу) або тренування (при евстресі)?

3. У прикладному аспекті адаптація до дії малих концентрацій металів тісно пов'язана з гігієнічним нормуванням чинників зовнішнього середовища. Традиційно, основними питаннями гігієнічної токсикології стосовно санітарної стандартизації, регламентації і нормування шкідливих речовин є встановлення меж між адаптацією і компенсацією. Що Ви можете сказати про таке нормування стосовно наночастинок металів, які виявляються, наприклад, у зварювальному аерозолі?

4. У восьмому розділі обґрунтовано оптимальні фізіологічні рівні вмісту металів у біологічних середовищах людини. Враховуючи кількість досліджених елементів, важливим моментом було би вказати які саме елементи є маркерами ендокринної патології.

Відповідність дисертації вимогам ДАК Міністерства науки і освіти України. Дисертаційна робота Андрусишиної Ірини Миколаївни на тему: «Гігієнічна оцінка впливу металів на ендокринну систему як техногенних факторів малої інтенсивності» є завершеним науковим дослідженням, яке має важливе теоретичне та практичне значення для встановлення закономірностей дії металів як факторів малої інтенсивності на ендокринну систему людини, обґрунтуванню оптимальних рівнів ряду хімічних елементів, які можуть бути використані у якості референтних значень під час оцінки виробничого впливу Al, Ag, Mn та Cr на здоров'я людини, що може

покращити виробничий біомоніторинг та донозологічну діагностику стану здоров'я працюючих.

За своєю актуальністю, високим методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, рівнем наукової новизни, логічністю і обґрунтованістю висновків, повноті викладення результатів у публікаціях фахових видань та впровадженні їх у практику охорони здоров'я України дисертаційна робота Андрусишиної Ірини Миколаївни відповідає пп. 9 і 10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо докторських дисертацій», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 зі змінами і доповненнями, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01-гігієна та професійна патологія.

Офіційний опонент
завідувач Відділу ендокринології репродукції
та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
доктор медичних наук, професор, академік НАМНУ,
член-кореспондент НАНУ


О.Г. Резніков

24.02.2020р.

