

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Андрусишиної Ірини Миколаївни «Гігієнічна оцінка впливу металів на ендокринну систему як техногенних факторів малої інтенсивності» на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за фахом 14.02.01 – гігієна та професійна патологія, представлену на офіційний захист у спеціалізовану вчену раду Д.26.554.01 в ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І.Кундієва НАМН України»

Актуальність теми

Хімічне забруднення довкілля та вплив різного роду ксенобіотиків на живі організми перебуває в центрі уваги як науковців, так і клініцистів. Особливу стурбованість викликає поширеність екологічної патології, яка зумовлена насамперед впливом виробничих чинників. Різке зростання злоякісних новоутворів, захворювань серцево-судинної системи, органів дихання, опорно-рухового апарату, імунної та нервової систем призводить до інвалідизації та скорочення тривалості життя. Серед переліку патологій одне з провідних місць посідають хвороби ендокринної системи як у пацієнтів, що проживають в екологічно несприятливих регіонах, так і працівників, які зайняті на виробництвах зі шкідливими умовами праці.

До поширених і небезпечних ксенобіотиків належать сполуки важких металів, які навіть у низьких дозах здатні чинити негативний вплив на живі організми, а характерні для них віддалені ефекти можуть призвести до розвитку патологічних станів. Поступлення важких металів за тривалого професійного контакту розглядають як стрес-реакцію, що запускає каскад адаптаційних процесів у яких задіяна гіпоталамо-гіпофізарна система, що в свою чергу зумовлює вплив на інші ендокринні органи. З наукових джерел відомо про вплив таких важких металів, як: Меркурій, Кадмій та Плюмбум на функціональний стан органів ендокринної системи. Поряд з цим, недостатньо вивчено адаптаційні механізми до впливу сполук Мангану, Хрому, Алюмінію та Аргентуму, які широко застосовуються у промисловості. Важливими є підходи до розуміння дисмікроелементозів, які

розвиваються внаслідок професійної діяльності а також у пацієнтів, що проживають в екологічно несприятливих умовах. Виходячи з цього, актуальним є формування методологічних підходів до нормування оптимальних рівнів макро- та мікроелементів і їх співвідношення у середовищі існування людини та в біологічних субстратах. Дисертаційна робота Андрусишиної І.М. власне присвячена вивченню балансу хімічних елементів в біосистемі «людина-середовище проживання» та встановленню фонових рівнів вмісту металів у біологічних середовищах для обґрунтування маркерів експозиції, зокрема Мангану, Хрому, Алюмінію та Аргентуму. Вивчення кількісних характеристик за умов тривалого комплексного надходження сполук таких металів створить підґрунтя для розробки критеріїв ранньої діагностики порушень у працюючих у шкідливих умовах та населення, що підкреслює практичне значення проведеного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана згідно планів науково-дослідних робіт лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних речовин: «Неінвазивні тести експозиції в удосконаленні біомоніторингу пріоритетних фосфор- та хлорорганічних пестицидів, сполук важких металів – свинцю, кадмію, марганцю» (№ держреєстрації 0110U000304); "Удосконалення методичних підходів контролю безпеки застосування нових пестицидів та інших хімічних речовин сільськогосподарського призначення» (№ держреєстрації 0113U001442); науково-дослідної роботи лабораторії промислової токсикології «Наукове обґрунтування принципів, методів і показників експериментальної оцінки токсичності наночастинок і наноматеріалів (на прикладі важких металів)» (№ держреєстрації 0113U001447); науково-дослідних робіт лабораторії гігієни праці у зварювальному виробництві та токсикології зварювальних аерозолів: «Наукові основи гігієнічного регламентування наноматеріалів у виробничому середовищі» (№ держреєстрації 011U000300); «Встановлення особливостей біологічної дії

нанорозмірних фракцій промислових аерозолів» (№ держреєстрації 0116U000498).

Наукова новизна і теоретична значущість отриманих результатів досліджень У дисертаційному дослідженні вперше в Україні представлено удосконалені методичні підходи щодо комплексної еколого-гігієнічної оцінки впливу металів з об'єктів довкілля на формування ендокринної патології. Дисертанткою застосовано новий методичний підхід з визначення концентрацій металів у повітрі робочої зони працюючих (зокрема, зварювальників) у формі їхніх мікро- та наночастинок. Встановлено закономірності навантаження організму людини металами та їх еколого-геохімічні та вікові відмінності; досліджено та розкрито патогенетичні механізми ендокринних порушень в умовах лабораторного експерименту. У роботі представлено критеріально значущі для ендокринної системи людини рівні вмісту окремих важких металів в об'єктах довкілля та організмі людини; в натурних клініко-лабораторних та експериментальних дослідженнях встановлено механізми біологічного антагонізму токсичних і есенційних мікроелементів в організмі людини та піддослідних тварин. Вперше застосовано підхід до оцінки адаптації організму за показниками балансу мікроелементів як проміжної ланки адаптаційного процесу ендокринної системи в експериментах на тваринах та за умов екологічно обумовленої та професійної експозиції в людини. У дисертаційному дослідженні представлено особливості молекулярно-біохімічних механізмів розвитку порушень ендокринної системи в залежності від фізико-хімічних властивостей металів та обґрунтовані оптимальні рівні їх вмісту під час експозиції у людини. Важливим аспектом роботи є проведена оцінка ризику розвитку ендокринних розладів у людини.

Практична значущість результатів дослідження

Розширено методичні підходи щодо методів та способів діагностики і прогнозування порушень мікроелементного статусу, потенціалу ендокринної системи населення з використанням розроблених математичних моделей та

розрахованих оптимальних рівнів металів у об'єктах довкілля і внутрішньому середовищі організму; встановлено пріоритетні маркери експозиції та гігієнічні детермінанти ендокринного здоров'я для ранньої діагностики та прогнозування розвитку патологічних станів за умов мультифакторного техногенного забруднення довкілля. Важливе значення має запровадження методу біологічного моніторингу металів в клінічну та санітарно-гігієнічну практику для ідентифікації фактичних і потенційних для ендокринної системи людини маркерів впливу із визначенням їх рівнів та структури. Розроблена дисертанткою концептуальна модель управління ризиком розвитку екологічно зумовленої ендокринної патології у населення та запропонований диференційований підхід для проведення реабілітаційно-профілактичних заходів з урахуванням територіальних, статево-вікових, фізіологічних особливостей організму, виду та ступеня порушень мікроелементного статусу має важливе значення для збереження і покращення здоров'я населення.

Результати досліджень знайшли відображення в методичних рекомендаціях «Атомно-абсорбційні методи визначення макро- та мікроелементів у біологічних середовищах при порушенні їх обміну в організмі людини» (МР, 2010) та «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), інформаційних листах №0480-07 «Марганець у лейкоцитах – біологічний маркер експозиції» та листі №230-2013 «Визначення вмісту макро- та мікроелементів у слині як експрес-тест біологічного моніторингу експозиції важкими металами», 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).

Результати дослідження впроваджені та використовуються в роботі науково-дослідних інститутів гігієнічного профілю, діагностичних лабораторіях і закладах вищої освіти: ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (акт впровадження від 20.10.2015 року), Центр біоелементології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 26.10.2015 року), у ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (акт впровадження від 30.11.2015 року), у ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (акт впровадження від 16.09.2015 року), ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (акт впровадження від 30.09.2015 року), ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» (акти впровадження від 25.12.2010 року, від 20.09.2015 року та від 10.02.2017 року), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького в «Інститут клінічної патології» (акти впровадження від 23.02.2011 року та від 13.10.2015 року), Рівненська обласна науково-медична бібліотека (акт впровадження від 20.10.2015 року), Сумський державний університет (акт впровадження від 02.02.2011 року), ДП «Український науково-дослідний інститут промислової медицини (акт впровадження від 15.03.2011 року) та КПІ імені Ігоря Сікорського Хіміко-технологічний факультет (акт впровадження від 12.01.2017 року), ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (акт впровадження від 20.12.2018 року), Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя (акт впровадження від 18.12.2018 року), Національний університет біоресурсів і природокористування (акт впровадження від 20.12.2018 року).

Ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків

Дисертантка переконливо та аргументовано обґрунтувала наукові положення і висновки, що представлені у дисертаційній роботі. Дисертаційна робота є результатом наукового пошуку автора, який базується на дослідженнях проведених за допомогою сучасних хіміко-аналітичних,

біохімічних, гістологічних, гістохімічних, морфометричних та медико-статистичних методів.

Автором проведено детальний патентно-інформаційний пошук з даної проблеми, вивчено і проаналізовано вітчизняну та закордонну науково-методичну літературу щодо особливостей дії важких металів та мікроелементів на організм людини, зокрема у працівників зайнятих у шкідливих умовах виробництва, особливості токсичності важких металів в експериментах на тваринах, питання їх нормування, оцінки адаптації та ризиків у розвитку патології ендокринної системи людини та тварин в експерименті. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які випливають із результатів дисертаційного дослідження, добре обґрунтовані програмою досліджень, адекватно застосованими методами дослідження, методично вірним вирішенням проблеми.

Отримані результати ретельно оброблені за допомогою сучасного програмного забезпечення та проаналізовані, що послужило підставою для переконливих висновків дисертації та свідчать про досягнення мети та завдань роботи.

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.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Андрусишиної І.М. викладена українською мовою на 384 сторінках друкованого тексту (основна частина – 218 сторінок) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 8-ми основних розділів власних досліджень, розділу з аналізу отриманих результатів, висновків. Список використаних джерел містить посилання на 430 джерел (276 –

кирилицею, 154 – латиницею) та додатків. Дисертація ілюстрована 73 таблицями та 59 рисунками, що доповнюють текстовий матеріал дисертаційної роботи. Зауважень до структури та обсягу дисертації немає, співвідношення та обсяг окремих частин роботи відповідають рекомендаціям ДАК України.

ЗАГАЛЬНА ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

В розділі "*Вступ*" автор відображає суть дисертаційної роботи, формує мету та завдання, розкриває актуальність обраного наукового дослідження, зазначає основні положення щодо практичної цінності та наукової новизни, наводить дані про структуру і обсяг дисертаційної роботи.

У *першому розділі* на підставі аналізу даних літератури автор обґрунтовує актуальність проблеми дії металів на здоров'я людини, зокрема працівників зайнятих на шкідливому виробництві, висвітлює питання впливу важких металів на ендокринну систему людини за умов екологічного та виробничого впливу. Частина розділу присвячена аналізу літератури стосовно токсикологічної дії металів на ендокринну систему тварин, автор описує проблему адаптації ендокринної системи до дії важких металів та питання їх нормування у біологічних середовищах, ризику розвитку екологічно та виробничо обумовленої ендокринної патології.

В другому розділі «*Матеріали та методи досліджень*» наведено детальний опис методів та засобів експериментальних токсикологічних та клініко-лабораторних досліджень, показано об'єми цих досліджень у вигляді таблиць та наводиться дизайн досліджень, який складається з 4-х етапів. Дисертантка використала сучасні методи досліджень та статистичні прийоми обробки отриманих результатів, які є достатніми для досягнення поставленої мети і завдань.

В *третьому розділі* представлено моніторинг забруднення довкілля важкими металами та приведена комплексна оцінка забруднення металами об'єктів середовища із застосуванням індексів та показано кореляційні зв'язки між середовищами (повітря, вода, ґрунт продукти харчування). Розраховані коефіцієнти та сумарні індекси забруднення довкілля.

Четвертий розділ містить результати еколого-гігієнічної оцінки вмісту металів у біологічних субстратах різних верств населення в залежності від віку, відомості стосовно транслокації металів у біологічних середовищах в організмі працівників зайнятих на шкідливому виробництві. У розділі представлені дані щодо вмісту макро- та мікроелементів у пацієнтів з ендокринною патологією, зокрема в осіб, які мають професійний контакт з хімічними елементами.

У **п'ятому розділі** наведено результати токсикологічних досліджень. Цей розділ є найбільшим та складається з 8 підрозділів. В ньому наведено особливості токсичної дії металів: Алюмінію, Аргентуму, Хрому та Мангану за умов перорального та інтраперитонеального введення, вивчено дію металів у двох формах мікро- та наночастинок. Наведені дані щодо біохімічних характеристик їх впливу на щитоподібну та підшлункову залози, представлено результати морфологічних та молекулярних досліджень дії цих металів на ендокринну систему та окремі гормони зокрема.

У **шостому розділі** дана оцінка адаптаційних реакцій організму людини та тварин з застосуванням відомих математичних прийомів по Гаркаві (для лейкоцитарної формули крові тварин) та Баєвському (у модифікації Мірошнікова за кореляційними зв'язками між елементами токсикантами та есенційними). Показані кореляційні зв'язки між рівнем гормонів щитоподібної залози. Отримані результати оцінені за стадіями адаптації – тренування та напруги.

Сьомий розділ містить результати розрахунків ризику дії досліджуваних металів на стан ендокринної системи та наведено окремі моделі цього впливу. Встановлені закономірності процесів транслокації ряду металів з об'єктів довкілля у біологічні середовища людини та показано їх кумуляцію в організмі, що вказує на можливість формування ризику здоров'ю. Розроблено моделі залежності «рівень експозиції - маркер експозиції» для Алюмінію, Мангану, Хрому та Аргентуму, проведені

розрахунки індексу небезпеки (HQ), які показали потенційний ризик неканцерогенних ефектів для окремих металів.

У восьмому розділі представлено результати розрахунків оптимального вмісту металів у біологічних середовищах людини та дано обґрунтування їх регіонального допустимого рівня.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження (дев'ятий розділ) оформлено згідно сучасних наукових тенденцій, дисертанткою ретельно проаналізовано результати власних досліджень, проведено порівняльний аналіз отриманих даних з результатами інших вчених у цій галузі.

Дисертаційну роботу завершують висновки, які є обґрунтованими, відображають суть одержаних результатів і відповідають меті та завданням роботи.

Автореферат дисертації є повністю ідентичним основним положенням дисертації. Дисертація і автореферат написані фаховою українською мовою і оформлені згідно до вимог ДАК МОН України.

Достовірність експериментальних даних та коректність наукових висновків не викликає сумнівів.

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

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.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, автору варто було б звернути увагу на наступне:

1. У розділі "Матеріали та методи дослідження" відсутнє посилання на джерела методик застосованих у дисертаційному дослідженні, зокрема:

розрахунок інформативних індексів транслокації важких металів (власна методика підтверджена документально?); визначення канцерогенних ризиків. У цьому ж розділі недостатньо вказано критерії за якими сформована контрольна група пацієнтів та які критерії відбору пацієнтів дослідних груп.

2. У прикладному плані адаптація до дії малих концентрацій 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. Доцільно було б вказати у розділі 7 про таке нормування стосовно наночастинок, які виявляються у зварювальному аерозолі.

3. Розділ 8 присвячений обґрунтуванню оптимальних фізіологічних рівнів вмісту металів у біологічних середовищах людини. Аналіз вмісту хімічних елементів в організмі людини і діагностика вираженості макро- і мікроелементних порушень ґрунтуються на використанні поняття груп ризику, які у даному випадку є професійними контингентами. Враховуючи кількість досліджених елементів важливим моментом було би показати у цих групах обстежених фізіологічні рівні, допустимі та критичні при якому спостерігаються біохімічні зміни, пов'язані з токсичною дією металу або дефіцитом життєво важливого елемента.

Виявлені недоліки носять більше рекомендаційний характер і не зменшують актуальності, наукової новизни, теоретичної і практичної цінності роботи, вони є не принциповими.

В порядку дискусії хотілося б обговорити такі питання

Запитання

1. Які механізми впливу Аргентуму та Хрому на в'язкість крові та які показники у проведеному Вами дослідженні підтверджують що за умов впливу підгострої дії цих металів в'язкість крові зростає?
2. Чим можна пояснити більш токсичний вплив сполук Аргентуму на організм самок, Алюмінію – на самців?

3. За якими параметрами проводилась оцінка взаємодії пептидних гормонів з металами?

Загальний висновок

Враховуючи вищенаведене, дисертаційна робота Андрусишиної Ірини Миколаївни «Гігієнічна оцінка впливу металів на ендокринну систему як техногенних факторів малої інтенсивності» є завершеним науковим дослідженням що за науковою новизною, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам п.10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.13 року (зі змінами внесеними згідно з Постановами КМУ №656 від 19.08.2015р., №1159 від 30.12.2015р та № 567 від 27.07.2016 року), а її автор Андрусишина Ірина Миколаївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за фахом 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

ОФЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

Перший проректор,
професор кафедри біологічної
та медичної хімії
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор біологічних наук, професор



Г.М. Ерстенюк

10.03.2020 року