

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника Кірсенка Віктора Володимировича на дисертаційну роботу Бубало Наталії Миколаївни на тему: «Ураження гепатобіліарної системи, метаболічні порушення та обезогенні ефекти у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.554.01 ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМНУ» на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю

14.03.06 – токсикологія

Актуальність теми дисертації.

Гострі та хронічні інтоксикації хімічними засобами захисту рослин в наш час широко розповсюжені серед осіб працездатного віку, створюючи умови втрати працездатності та стійкої інвалідизації. І якщо порушення центральної і периферичної нервової систем внаслідок таких інтоксикацій вивчені на достатньо потужному матеріалі експериментальних та клінічних досліджень, то токсичні гепатити, що формуються у хворих, які перенесли інтоксикації пестицидами, вивчені недостатньо. Практично не досліжено частота і особливості формування основних синдромів токсичного ураження печінки: цитолітичного, внутрішньопечінкового холестазу та гепатодепресивного синдрому; не розроблені інформативні критерії ранньої діагностики та прогнозування віддалених ефектів; не вивчені частота та механізми формування стеатозу печінки (гепатостеатозу) при інтоксикаціях пестицидами та пов’язані з ними метаболічні порушення (zmіни ліпідного та вуглеводного обмінів, обезогенні ефекти). Недостатньо вивчена роль порушень прооксидантно-антиоксидантної системи у формуванні токсичного гепатиту, стеатозу печінки та метаболічного синдрому з ожирінням. Невизначенім залишається дисбаланс адіпоцитокінів (лептину, адіпонектину, резистину та фактору некрозу пухлин а (TNF- а) у формуванні патології гепатобіліарної системи і ожиріння. Все це обумовлює необхідність визначення цих та інших прогалин у патології гепатобіліарної системи, метаболічних порушень та обезогенних ефектів задля більшого розуміння сутності змін, викликаних цими явищами, у профілактиці

небажаних наслідків, а разом з тим, і збереженні здоров'я працездатного населення, яке постраждало від впливу хімічних засобів захисту рослин. Отже, результати досліджень, викладені в дисертації, мають незаперечне актуальне значення в аспекті збереження здоров'я працездатного населення, попередження небажаних наслідків на стан здоров'я в науково-теоретичному та практичному відношеннях.

Роботу виконано в рамках планових науково-дослідних робіт ДП “Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України”, “Удосконалення методів діагностики, лікування і профілактики гострих отруєнь гербіцидами на основі 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти та хронічних іントоксикацій пестицидами” (№ держреєстрації 0107U002532) та “Наукове обґрунтування сучасних нормативних вимог до безпечної застосування пестицидів і агрехімікатів: прогнозування віддалених ефектів дії (канцерогенної, мутагенної, тератогенної активності, репродуктивної токсичності, хронічних іントоксикацій)” (№ держреєстрації 0112U001133).

Мета дисертаційної роботи – встановлення особливостей токсичного ураження гепатобіліарної системи, метаболічних порушень, обезogenних ефектів, дисбалансу гормонів жирової тканини у хворих, які перенесли гострі та хронічні іントоксикації пестицидами для обґрунтування інформативних біомаркерів їх діагностики.

Для виконання поставленої мети дисертантом використаний комплекс адекватних, сучасних та інформативних методів: токсикологічних, фізіологічних, біохімічних, імунологічних, цитологічних, статистичних.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше за умов ретроспективних когортних клініко-лабораторних досліджень на органному та системному рівнях одержані результати, які свідчать про особливості розвитку основних симптомів токсичного ураження гепатобіліарної системи у постраждалих від гострих отруєнь фосфорорганічними пестицидами, похідними 2,4-Д, синтетичними піретроїдами та хронічними іントоксикаціями пестицидами, а також віддалені наслідки уражень гепатобіліарної системи - формування стеатозу печінки, метаболічних порушень і

обезогенних ефектів; визначні частота, клінічні форми та особливості формування внутрішньо печінкового холестазу, обґрунтований раціональний комплекс лабораторних показників, які дозволяють оптимізувати ранню діагностику. Доповнені наукові дані щодо окислювального стресу і ендотоксикозу в розвитку та прогресуванні токсичних уражень гепатобіліарної системи. Доведений потенційний ризик формування стеатозу печінки, метаболічних порушень і ожиріння у хворих, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами з токсичним ураженням гепатобіліарної системи, визначені інформативні критерії їх діагностики. Вперше обґрунтовано доцільність досліджень гормонів жирової тканини (лептину, резистину, адіпонектину, TNF- α) у пацієнтів, які перенесли гострі інтоксикації гербіцидами на основі похідних 2,4-Д, в якості діагностичних біомаркерів токсичного ураження гепатобіліарної системи, стеатозу печінки й ожиріння.

Теоретичне значення отриманих результатів, їх аналіз і висновки доводять, що метаболічні порушення та обезогенні ефекти розглядаються як наслідок гострих інтоксикацій пестицидами з класу фосфорорганічних пестицидів, похідних 2,4-Д, синтетичних піретроїдів, а також хронічних інтоксикацій пестицидами, переважно у хворих з токсичним ураженням гепатобіліарної системи.

Практичне значення отриманих результатів дисертаційної роботи Бубало Наталії Миколаївни полягає у можливості застосування результатів в клінічній практиці для діагностики основних клінічних синдромів токсичних уражень гепатобіліарної системи, а також для своєчасного виявлення стеатозу печінки, метаболічних порушень та обезогенних ефектів. Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес закладів вищої освіти України.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в клініці професійних хвороб ДУ “Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України”, в педагогічний і лікувально-профілактичний процес кафедри медицини праці, психофізіології та медичної екології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, в Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги, а також у навчальний матеріал програми кафедри військової токсикології, радіології та медичного захисту

Української військово- медичної академії.

За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 у фахових закордонних виданнях, 4 в інших наукових виданнях, 3 тези доповідей у матеріалах міжнародних наукових конференцій. Опубліковані праці та текст дисертації повністю відображають наукові положення, що викладені в дисертації. Результати досліджень обговорені на наукових форумах різних рівнів.

Структура і зміст дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 179 сторінках комп’ютерного тексту (основний текст – 139 сторінок). Робота складається зі вступу, огляду літератури, програми, методів, об’єктів та обсягів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 23 таблицями, 5 рисунками. Список використаної літератури містить 283 джерел, зокрема 86 – кирилицею, 197 – латиницею.

«Анотація» написана українською та англійською мовами згідно з встановленої форми для дисертаційних робіт. Вона містить основні відомості про результати досліджень, їх значущість для науки і практики, наукову новизну, теоретичну та практичну значущість.

У «Вступі» обґрунтована актуальність наукової проблеми, сформовані мета та завдання досліджень, наведена інформація щодо наукової новизни та практичного значення дисертаційної роботи.

У розділі 1 “Огляд літератури” висвітлені сучасні причини, структура й основні механізми формування гострих отруєнь (інтоксикацій) пестицидами у робітників сільського господарства. На підставі цих даних обґрунтовано висновок про те, що в структурі гострих отруєнь в Україні переважають отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д, синтетичними піретроїдами та фосфорорганічними пестицидами, а серед механізмів формування основних клінічних синдромів при отруєнні фосфорорганічними пестицидами переважає холінергічна дія з антихолінестеразним ефектом, яка поєднується з їх мембранотоксичним, прооксидантним, імунотоксичним та нехолінергічним впливом, також з

метаболічною токсичністю, що обумовлює розвиток холінергічних неврологічних порушень і поліорганної патології. Якщо неврологічні порушення при дії фосфорорганічних пестицидів, синтетичних піретроїдів, гербіцидів на основі 2,4-Д та хронічних інтоксикаціях пестицидами широко вивчені в експериментах і клініці, то частота, синдромологія, механізми формування токсичного ураження гепатобіліарної системи вивчені недостатньо. Не розкрита роль окисного стресу у розвитку і прогресуванні токсичних уражень печінки, практично не вивчені потенційний ризик розвитку гепатостеатозу, метаболічні порушення, рівні гормонів жирової тканини та обезогенні ефекти у робітників, що перенесли гострі та хронічні отруєння пестицидами.

У розділі 2 «Програма, матеріали, обсяг та методи досліджень» викладено бібліосемантичний аналіз наукової інформації щодо токсичних гепатитів, що формуються у хворих, які перенесли інтоксикації пестицидами, формування основних синдромів токсичного ураження печінки (цитолітичного, внутрішньопечінкового холестазу та гепатодепресивного стеатозу печінки) та пов’язані з ними метаболічні порушення, ролі порушень оксидантно-антиоксидантної системи, дисбалансу адіпоцитокінів (лептину, адіпонектину, резистину та TNF- α) у формуванні патології гепатобіліарної системи й ожиріння. Наведено також аналіз клініко-лабораторних показників у хворих з гострою та хронічною інтоксикацією пестицидами. Вивчення віддалених наслідків гострої інтоксикації пестицидами на основі 2,4-Д через 15 років, наукове обґрунтування інформативних показників основних синдромів ураження гепатобіліарної системи, потенційного ризику розвитку стеатозу печінки, метаболічних порушень і ожиріння для оптимізації профілактики.

Розділ 3 «Клінічної характеристики хворих з гострими та хронічними інтоксикаціями пестицидами» складається з двох підрозділів, в яких ретроспективно проаналізовано лабораторні показники та клінічні прояви в гострий початковий період та через рік у 60 хворих з гострою інтоксикацією фосфорорганічними пестицидами, у 162 – похідних 2,4-Д і у 14 – синтетичними піретроїдами, а також у 70 хворих з хронічними інтоксикаціями пестицидами при

первинній госпіталізації та через рік. На погляд рецензента цей розділ дисертації не є логічно пов'язаним з темою проекту і не має відповідного місця у лінійці висновків дисертації. Він міг би бути відокремлений як додаток до важливого наступного розділу «Ураження гепатобіліарної системи у хворих з гострими і хронічними інтоксикаціями пестицидами», який разом із двома наступними розділами (Розділ 5. «Метаболічні порушення та обезogenні ефекти у робітників сільського господарства, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами та Розділ 6. «Ліпідний обмін і дисбаланс гормонів жирової тканини у хворих, які перенесли гостру інтоксикацію 2,4-Д у віддаленому періоді») складають основну сутність дисертації.

З неї, зокрема, констатується, що токсичне ураження печінки поширене як при гострих отруєннях фосфорорганічними пестицидами, 2,4-Д та синтетичними піретроїдами, так і при хронічних інтоксикаціях пестицидами, зумовленими тривалим впливом комплексу пестицидів. У клінічній картині гострих інтоксикацій пестицидами превалює цитолітичний синдром ураження печінки, маніфестація якого в ряді випадків запізнюється або свідчить про необхідність пошуку більш чутливих біомаркерів його діагностики.

Розділ 4 присвячений ураженню гепатобіліарної системи у хворих з гострими і хронічними інтоксикаціями пестицидами. У структурі основних синдромів токсичного гепатиту при хронічних інтоксикаціях пестицидами у всіх випадках виявляється цитолітичний синдром. Як при гострих, так і особливо при хронічних інтоксикаціях пестицидами, цитолітичний синдром майже в 20% випадків поєднується з синдромом внутрішньопечінкового холестазу і в 20-25% випадків – з гепатодепресивним синдромом. Встановлено, що токсичне ураження печінки при інтоксикаціях пестицидами у більшості хворих супроводжується формуванням стеатозу печінки через рік, активацією окислювального стресу з пригніченням компонентів антиоксидантної системи і розвитком ендотоксикозу.

Розділ 5. Проведені динамічні дослідження з оцінки частоти і ступеня проявів метаболічних порушень і обезogenних ефектів у хворих, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами, (Розділ 5) дозволив стверджувати про те, що у

хворих з гострою інтоксикацією 2,4-Д, синтетичними піретроїдами та фосфорорганічними пестицидами з синдромом токсичного ураження печінки і особливо у хворих з хронічною інтоксикацією пестицидами з синдромом токсичного гепатиту вже в початковий період відзначаються підвищені рівні малонового діальдегіду і дисліпопротеїнемії, які нарощують в динаміці спостереження через рік з одночасним підвищенням холестерину, тригліцеридів, інсульнорезистентності і надлишкової маси тіла, що свідчить про формування метаболічних порушень і обезогенних ефектів. Зроблено висновок про те, що індивідуальний контроль за нарощанням рівнів малонового діальдегіду, тригліцеридів і інсульнорезистентності – предикторів формування надлишкової маси тіла, зі своєчасною їх корекцією у хворих, які перенесли інтоксикації пестицидами, буде мати вагомий внесок в запобіганні розвитку метаболічного синдрому, стеатогепатозу і ожиріння.

Нарешті, (Розділ 6), проведені динамічні дослідження з оцінки дисбалансу гормонів жирової тканини і обезогенних ефектів у хворих, які перенесли гострі отруєння на гербіцидами на основі 2,4-Д через 15 років, дозволили зробити висновки про те, що при гострому отруєнні гербіцидами на основі 2,4-Д з токсичним ураженням печінки і формуванням гепатостеатозу визначено достовірне збільшення рівня лептину, резистину, TNF- α на тлі достовірного незначного зниження рівня адіпонектину та підвищення секреції лептину, резистину і TNF- α не тільки підтримують метаболічні порушення і обезогенні ефекти, але і сприяють їх прогресуванню.

Висновки і практичні рекомендації цілком і повністю витікають і кореспонduються з метою та завданнями дослідження, обґрунтовані, чітко сформульовані, містять нові, важливі в теоретичному і практичному плані положення, які сприяють подальшому усвідомленню механізмів розвитку уражень гепатобіліарної системи, метаболічних порушень та обезогенних ефектів у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи та автoreферату немає, що дозволяє дати роботі в цілому високу оцінку. Є ряд дискусійних запитань, відповіді на які бажано одержати в ході офіційного захисту.

1. По-перше, це – вже висловлені зауваження до ретроспективно проаналізованих лабораторних показників та клінічних проявів в гострий початковий період та через рік у хворих з гострою інтоксикацією пестицидами, а також у хворих з хронічними інтоксикаціями пестицидами, де йдеться про ознаки патології, які не є порушеннями гепатобіліарної системи. Бажано було б навести аргументи такого вибору і пояснення появи його в тексті дисертації.
2. Підвищення рівня гормонів жирової тканини (лептину, резистину, TNF- α) з помірним зниженням рівню адіпонектину у хворих у віддаленому періоді, які перенесли гострі інтоксикації 2,4-Д, є свідченням підвищення ризику прогредієнтного перебігу стеатозу печінки, метаболічних порушень і ожиріння тільки для цієї групи пестицидів (похідних дихлорфеноксиоцтової кислоти)? Чи мають відношення інші групи вивчених пестицидів (синтетичні піретроїди, фосфорорганічні пестициди, т.і.) до цих висновків? Чому саме ця група хімічних засобів захисту рослин вибрана для спостереження?

Висновок

Дисертація Бубало Наталії Миколаївни на тему: «Ураження гепатобіліарної системи, метаболічні порушення та обезогенні ефекти у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами», є завершеною самостійною науково-дослідною роботою, що містить нові поглиблені уявлення про порушення гепатобіліарної системи на ранній стадії у осіб, що перенесли хронічні та гострі отруєння фосфорорганічними пестицидами, пестицидами на основі похідних 2,4-Д, синтетичними піретроїдами та хронічні отруєння пестицидами; вперше досліджені ефекти ураження гепатобіліарної системи – формування стеатозу печінки, метаболічних порушень та обезогенних ефектів у обстежених груп хворих, вивчені частота і особливості формування клінічних

форм синдрому внутрішньопечінкового холестазу у хворих, що перенесли хронічні чи гострі отруєння пестицидами.

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 Бубало Наталії Миколаївни відповідає п. 11. "Порядку присудження наукових ступенів" щодо кандидатських дисертацій затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 зі змінами та доповненнями, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.06 – токсикологія.

Офіційний опонент

кандидат медичних наук, старший науковий

співробітник Лабораторії токсикології

пестицидів та гієні правці при їх

застосуванні ДУ «Інститут медицини

праці імені Ю.І. Кундієва

Національної академії медичних наук України»


Кірсенко В.В.

6.03.2014р.

Підпис старшого наукового співробітника лабораторії токсикології пестицидів та гієні праці при їх застосуванні к.м.н., с.н.с.. Кірсенка В.В.



засвідчую
Т.в.о. Вченого секретаря інституту, к.м.н., с.н.с.. Соколова М.П..

Відгук надійшов 10.03.2014
Учений секретар співробітника 04.06.554.01
