

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Овсяннікової Людмили Михайлівни 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, 222 – медицина

Актуальність даного наукового дослідження обумовлена зростанням професійної захворюваності у працівників сільського господарства в Україні, де має місце неконтрольоване використання пестицидів (П), превалують гострі та хронічні інтоксикації препаратами, які зумовлюють тривалу втрату працевдатності і супроводжуються великими соціально – економічними збитками.

На відміну від більш глибокого вивчення порушень центральної і периферичної нервової системи токсичні ураження гепатобіліарної системи (ГБС), нерідко з формуванням гепатостеатозу, діагностика, лікування і профілактика їх на даний час вивчені недостатньо, як при гострих, так і при хронічних інтоксикаціях П особливо у віддаленому періоді.

Наукова значущість вивчення особливостей формування уражень гепатобіліарної системи, метаболічних порушень і обезогенних ефектів у працівників сільського господарства, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами, обґрунтування інформативних біомаркерів їх діагностики та прогнозування прогредієнтного перебігу, пов’язана з тим, що на основі експериментальних і епідеміологічних спостережень відомо, що багато П є ендокринними дизрапторами (ЕД) і формують переважно у віддаленому періоді метаболічні порушення й обезогенні ефекти, що сприяють розвитку метаболічного синдрому (МС), ожирінню і цукровому діабету 2-го типу (ЦД),

що є основними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології й передчасної смерті.

У той же час мало досліджень частота й особливості формування основних синдромів токсичного ураження печінки. Не розроблені інформативні критерії їхньої ранньої діагностики та прогнозування віддалених ефектів. Практично не вивчені частота та механізми формування стеатозу печінки в працівників сільського господарства при інтоксикаціях пестицидами, пов'язані з ними метаболічні порушення (zmіни ліпідного та вуглеводного обмінів, обезogenні ефекти). А вивчення ролі дисбалансу адипоцитокінів (лептину, адіпонектину, резистину та фактору некрозу пухлин а (TNF- α)) у формуванні патології гепатобіліарної системи й ожиріння має значну наукову цінність.

Новизна досліджень і одержаних результатів. Безсумнівною новизною характеризуються, представлені в рецензованій дисертації, результати досліджень, детальне ознайомлення з якими дозволяє виділити ряд нових науково-теоретичних положень. Серед них такі, як

- вперше протягом ретроспективних лонгітудинальних когортних і клініко-лабораторних досліджень на органному та системному рівнях вивчені частота й особливості розвитку основних синдромів токсичного ураження ГБС в осіб, які перенесли хронічні та гострі отруєння пестицидами (фосфорорганічними пестицидами - ФОП, синтетичними піретроїдами – СП, 2,4-дихлорфеноксиоцтововою кислотою – 2,4-Д);

- вперше досліжені віддалені ефекти ураження ГБС – формування стеатозу печінки, метаболічних порушень і обезogenних ефектів у обстежуваних груп пацієнтів. Визначені частота, клінічні форми та особливості формування синдрому внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) у хворих, які зазнали гострих та хронічних інтоксикацій пестицидами, обґрунтовано комплекс лабораторних показників, що дозволить оптимізувати його ранню діагностику;

- доповнені наукові дані щодо ролі окислювального стресу й ендотоксикозу в розвитку та прогресуванні токсичних уражень ГБС;
- доведено значний потенційний ризик формування стеатозу печінки, метаболічних порушень і ожиріння у хворих, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами з токсичним ураженням ГБС, визначені інформативні критерії їх діагностики;
- вперше обґрунтована доцільність досліджень гормонів жирової тканини (лептину, резистину, адіпонектину, TNF- α) у пацієнтів, які перенесли гострі інтоксикації гербіцидами на основі 2,4-Д, в якості діагностичних біомаркерів токсичного ураження ГБС, стеатозу печінки й ожиріння;
- аналіз отриманих результатів, їх теоретичне значення і зроблені висновки доводять, що метаболічні порушення і обезogenні ефекти розглядаються як наслідок інтоксикації пестицидами з класу ФОП, гербіцидів на основі 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти, і синтетичних піретроїдів переважно у хворих з токсичним ураженням ГБС.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

- авторкою дисертаційної роботи встановлені основні синдроми токсичного ураження гепатобіліарної системи у хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д, ФОП, СП і обґрунтовані раціональні інформативні клініко-лабораторні та інструментальні критерії їх ранньої діагностики й можливості прогнозування характеру перебігу, що має підвищити ефективність диспансерного нагляду хворих з інтоксикаціями пестицидами;
- проведено вивчення особливостей формування синдрому внутрішньопечінкового холестазу у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами, та обґрунтований раціональний комплекс лабораторних показників його діагностики ;
- визначення показників розвитку окисного стресу та ендотоксикозу для оцінки ступеню токсичного ураження гепатобіліарної системи дозволить

оптимізувати схему лікування даної патології з диференційованим застосуванням антиоксидантів;

– доведений потенційний ризик розвитку гепатостеатозу, метаболічних порушень і ожиріння у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами з токсичним ураженням гепатобіліарної системи у віддаленому періоді, дозволив обґрунтувати загальні принципи оптимізації диспансерного спостереження з комплексом діагностичних і лікувально профілактичних заходів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих в дисертациї.

Дисертаційна робота виконана на достатньо високому методологічному рівні, наукові дослідження проведені з використанням сучасних методів медичної статистики за методологією, що відповідає вимогам принципів доказової медицини, що дозволяє зробити чіткі висновки та рекомендації.

Отримані за час проведення дисертаційної роботи матеріали проаналізовані за допомогою методів математичної та статистичної обробки, що цілком підтверджує достовірність висновків.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, 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 автореферат повністю відображають наукові положення, що викладені в дисертації.

Структура та обсяг 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. Оформлення дисертації цілком відповідає існуючим вимогам.

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

Розділ 1 розкриває сучасні уявлення про розповсюдженість та механізми формування токсичних уражень печінки, метаболічних порушень та обезогенних ефектів при гострих і хронічних інтоксикаціях пестицидами. Авторка наводить сучасні дані про гепатотоксичну дію фосфорорганічних пестицидів, гербіцидів на основі 2,4-Д і синтетичних піретроїдів, при цьому зазначає, що гепатотоксичні ефекти ФОП, гербіцидів на основі 2,4-Д і СП, пов’язані з їх прооксидантною, мембранотоксичною дією та формуванням мітохондріальної дисфункції, що в останні роки достатньо широко вивчені в експерименті, однак частота уражень печінки, структура синдромів і оцінка ступенів їх прояву у робітників сільського господарства з інтоксикаціями даними пестицидами вивчена недостатньо. Автор посилається на попередні дослідження, які довели, що токсичне ураження печінки у хворих, що перенесли інтоксикації пестицидами, не тільки ускладнює перебіг хвороби, але й суттєво знижує біологічний вік постраждалих.

В цьому ж розділі описаний синдром внутрішньопечінкового холестазу при токсичному ураженні гепатобіліарної системи, наводяться сучасні дані щодо результатів досліджень патологічних синдромів, які спостерігаються при токсичному ураженні органів гепатобіліарної системи. Особлива увага приділяється дослідженню механізмів виникнення внутрішньопечінкового холестазу.

Описані метаболічні порушення, обезогенні ефекти і дисбаланс гормонів жирової тканини при дії пестицидів, розглянуті механізми дії пестицидів – ендокринних дизрапторів (ЕД). Описується так звана метаболічна токсичність. Підкреслюється доцільність оцінки метаболічних порушень шляхом оцінки

ліпідного та вуглеводного обмінів. Наводяться дані про важливість дослідження адипокінів.

Таким чином, у першому розділі узагальнені літературні данні з етіології та розповсюдженості ураження гепатобіліарної системи, метаболічних порушень і обезогенних ефектів при впливі П (ФОС, гербіцидів на основі 2,4-Д і СП) дозволили визначити ключові напрямки досліджень, а саме: вивчення особливостей формування і оцінка виразності синдрому внутрішньопечінкового холестазу і гепатостеатозу; вивчення ризику розвитку метаболічних порушень і обезогенних ефектів у робітників, що перенесли гострі і хронічні інтоксикації пестицидами, оцінити роль дисбалансу гормонів жирової тканини в їх формуванні і прогресуванні, а також обґрунтувати загальні принципи профілактики метаболічних порушень.

У **розділі 2**, присвяченому матеріалам і методам досліджень, детально викладені методичні підходи, дано опис використаних показників, дизайну досліджень. Надана інформація про модель статистичної обробки результатів наук досліджень із посиланням на стандартизовані програми та галузеві накази.

Подана детальна інформація про структуру випадків гострих отруєнь пестицидами в Україні за останні 25 років. Розкрито про професійний склад хворих із хронічною пестицидами. Надаються дані про частоту розвитку інтоксикації в залежності від досвіду та стажу роботи.

Розділ 3 присвячений клінічній характеристиці хворих з гострими та хронічними інтоксикаціями пестицидами. Представлені основні клінічні синдроми та частота їх виникнення у хворих з отруєнням пестицидами різних груп. Зроблений детальний аналіз основних клінічних синдромів гострої та хронічної інтоксикації та ступенів їх виразності в залежності від професії.

Розділ 4 присвячений вивченю пошкоджень гепатобіліарної системи у хворих з гострими і хронічними інтоксикаціями пестицидами. Вивчаються

синдроми ураження печінки (цитолітичний, гепатодепресивний та синдром внутрішньопечінкового холестазу).

Описані, також результати вивчення формування ендотоксикозу і проявив окисного стресу з пригніченням показників антиоксидантної системи у обстежених хворих. Встановлено, що показники ендотоксикозу і окисного стресу вище у пацієнтів з токсичним ураженням печінки, особливо при поєднанні цитолітичного синдрому і внутрішньопечінкового холестазу.

Розділ 5 присвячений оцінці метаболічних порушень, обезogenним ефектам і дисбалансу гормонів жирової тканини у робітників сільського господарства, що перенесли гострі і хронічні отруєння пестицидами.

Ретроспективно проаналізована частота і особливості формування клінічних синдромів (гепатостеатозу), метаболічних порушень – за частотою порушень вуглеводного і ліпідного обмінів і потенційний ризик розвитку надлишкової маси тіла.

Визначена частота клінічних синдромів у хворих, які перенесли інтоксикації пестицидами, при цьому вивчені метаболічні та обезогенні ефекти в динаміці; надана динаміка антропометричних показників у хворих, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації, та основні біохімічні показники у хворих, які перенесли інтоксикації пестицидами, в тому числі в залежності від наявності синдрому токсичного ураження печінки.

Розділ 6 присвячено дослідженю ліпідного обміну і дисбалансу гормонів жирової тканини у хворих, які перенесли гості інтоксикації гербіцидами на основі 2,4-Д у віддаленому періоді.

Виявлений зв'язок між динамікою антропометричних показників, показниками ліпідного обміну і рівнями гормонів жирової тканини (лептину, резистину, TNF- α , адіпонектину). Доведено, що підвищений рівень гормонів жирової тканини в крові – лептину, резистину і TNF- α на фоні помірного зниження рівня адіпонектину у хворих, які перенесли гостре отруєння

гербіцидами на основі 2,4-Д, у віддаленому періоді дозволяє прогнозувати підвищений ризик прогредієнтного перебігу гепатостеатозу і ожиріння.

Проведені автором дослідження підтверджують опубліковані дані про ключову роль адипокінів в розвитку метаболічних порушень з формуванням гепатостеатозу і обезогенних ефектів.

Висновки і практичні рекомендації цілком і повністю витікають і співпадають з метою та завданнями дослідження, обґрунтовані, чітко сформульовані, містять нові, важливі в теоретичному і практичному плані положення, які сприяють подальшому розвитку превентивної токсикології.

Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертації немає.

Дисертаційна робота Бубало Н.М. заслуговує на загальну позитивну оцінку, але відповідно до окремих фрагментів та положень роботи є зауваження, слід зупинитися на деяких з них.

1. В анотації роботи більш раціонально було б надавати інформацію щодо змін лабораторних показників у відсотках.
2. Некоректний вислів «експериментальні тварини» слід замінити на «лабораторні тварини», а оксидантно-антиоксидантна система на прооксидантна-антиоксидантна.
3. Деякі таблиці розділів 4 та 5 перевантажені фактичним матеріалом.
4. В розділі 6, що присвячений оцінці метаболічних порушень, обезогенним ефектам і дисбалансу гормонів жирової тканини у робітників сільського господарства, які перенесли гострі і хронічні отруєння пестицидами, слід детальніше висвітити перспективи подальшого застосування запропонованого методу досліджень для покращання діагностики, лікування і профілактики професійної захворюваності

Слід відмітити, що дисерантка висвітила важливу проблему сьогодення: безконтрольне використання пестицидів, грубі порушення гігієнічних вимог, погана обізнаність працівників сільського господарства, несвоєчасна медична допомога, відсутність профілактичної роботи, - все це зумовлює тривалу втрату працевдатності, скорочує вік мешканців нашої країни, формує значні соціально-економічні збитки.

Практичне використання результатів роботи покращує діагностику ушкоджень гепатобіліарної системи, лікувальні та профілактичні заходи.

Пропоную відповісти на наступні запитання:

1. Як на Вашу думку, чи можлива наявність цитолітичного сидруму без змін активності трансаміназ у біологічній рідині ?
2. Чи вважаєте Ви доцільним використання антиоксидантних препаратів в якості профілактичного заходу і яких саме: природних, синтетичних?
3. Враховуючи особливості харчування сільських мешканців нашої країни та умови їх життя, які рекомендації можуть зменшити токсичні ураження життєво важливих органів постраждалих та сприяти покращенню їх здоров'я?

Відповідність дисертації вимогам ДАК Міністерства науки і освіти України. Робота Бубало Наталії Миколаївни «Ураження гепатобіліарної системи, метаболічні порушення та обезogenні ефекти у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами» по формі і викладенню відповідає офіційним вимогам до кандидатських дисертацій, а саме: робота побудована за класичними принципами, має всі необхідні розділи для послідовного та глибокого висвітлення наукової проблеми; автором використані сучасні методи соціально-гігієнічного, клінічного та лабораторного дослідження, результати наукового дослідження викладені в інформативних таблицях і схемах; методи діагностики достатньо обґрутовані, тому заключні положення до розділів,

висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, не викликають сумнівів; дисертаційна робота виконана на достатньо високому методологічному рівні, наукові дослідження проведені з використанням сучасних методів медичної статистики за методологією доказової медицини.

За свою актуальністю, 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 (222 – медицина).

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
заступник начальника науково-
координаційного управління
апарату президії Національної академії
медичних наук України

Л.М. Овсяннікова



Підпис додуманка наукової спільноти
Овсяннікової Л.М. дато 10.03.2020
Науковий кадр Відділу кадрів НМАУ
05.03.2020р

Підгол. національний
10.03.2020р.

Членський секретар спецради 026.554.01