

Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, Бабія Віталія Филімоновича на дисертаційну роботу Мельник Наталії Андріївни «Токсиколого-гігієнічна характеристика хронічного впливу наночастинок сульфїду свинцю на непошкоджену шкіру та критерії оцінки їх небезпеки (експериментальне дослідження)», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.554.01 ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМНУ», на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія

Актуальність теми дисертації. Кінець ХХ і початок ХХІ століття характеризується стрімким впровадженням нанотехнологій та їх продуктів у різні галузі промисловості. На сьогодні досягнення нанотехнології використовуються в процесі виробництва близько 100 груп споживчих товарів і більше 600 видів сировинних матеріалів, комплектуючих виробів та промислового устаткування.

Широке використання нових матеріалів, отриманих із застосуванням нанотехнологій неминує створює умови для надходження значної кількості наночастинок (НЧ) у навколишнє середовище, накопичення їх у компонентах біоти та абіотичних середовищах з подальшою передачею людині. При цьому дрібні розміри, різноманітність форми та велика площа питомої поверхні НЧ визначають особливості їх надходження в організм, біотрансформацію, виведення, взаємодію з клітинними структурами та біологічними молекулами, а також хімічну реакційну здатність та каталітичні властивості.

Відсутність ґрунтовних знань щодо потенційної небезпеки НЧ визначає актуальність проведення широкого спектру медико-біологічних досліджень. Це в першу чергу є актуальним для НЧ важких металів, серед яких свинець вважається одним з найбільш небезпечних забруднювачів виробничого і навколишнього середовища. В останні роки у літературі з'явилися дані, які переконливо свідчать про те, що у виробниче та навколишнє середовище при різних технологічних процесах виробництва та використання свинцю виділяються переважно НЧ свинцю. Це неминує створює умови для ризиків здоров'ю працюючих і населення.

Разом із цим необхідно відмітити, що на сьогодні у сучасній науковій літературі не виправдано мало уваги приділяється проблемі проникнення НЧ свинцю крізь непошкоджену шкіру. Досі відсутні відповіді на ряд важливих питань, зокрема, в якій мірі НЧ важких металів здатні проникати в організм крізь непошкоджену шкіру? Які механізми забезпечують проникнення НЧ металів крізь шкіру? Чи здатні НЧ металів при їх впливі на непошкоджену шкіру спричинювати пошкодження її бар'єрної функції та які механізми складають основу цих пошкоджень? За таких обставин проблеми, пов'язані з вивченням механізмів пошкодження бар'єрної функції шкіри за дії на її непошкоджену поверхню НЧ свинцю та механізмів їх транскутанного проникнення в організм набувають актуального значення.

Мета дисертаційної роботи. Наукове обґрунтування критеріїв оцінки небезпеки НЧ свинцю на підставі досліджень характеру хронічної дії НЧ свинцю на непошкоджену шкіру щурів у залежності від фізико-хімічних характеристик.

Для досягнення поставленої мети пошукувачем сформульовано 7 завдань, які успішно вирішені в ході виконання роботи. Для вирішення поставлених завдань були використані сучасні методи дослідження, серед яких вагомим значення набувають біохімічні, хіміко-аналітичні, фізичні, електронно-мікроскопічні та морфологічні методи.

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

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМНУ» «Морфо-функціональна оцінка органотропності та тканинного розподілу наночастинок металів у залежності від їх дисперсності та шляхів надходження в організм» (номер держреєстрації 0114U002409; 2014-2016 рр.); «Експериментальні морфо-функціональні дослідження змін бар'єрних функцій шкіри при дії наночастинок важких металів та механізмів їх резорбції крізь непошкоджену шкіру» (номер держреєстрації 0114U000663; 2017-2019 рр.).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в експерименті на моделі технологічного процесу рекуперації свинцю встановлено закономірності

та особливості емісії зважених у повітрі частинок, проведено оцінку розподілення НЧ у фракціях та визначено їх основні фізико-хімічні характеристики. Експериментально доведено, що НЧ сульфиду свинцю (PbS) здатні проникати крізь шкіру при їх хронічному (3 міс.) впливі на її непошкоджену поверхню з подальшим розподілом і кумуляцією в органах-мішенях та розвитком токсичних ефектів. Встановлено, що токсичні ефекти хронічної дії на шкіру НЧ PbS проявляються збільшенням активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і пригніченням антиоксидантного захисту організму (АОЗ), метаболічними перебудовами у системі мікроелементного гомеостазу, а також структурними перебудовами в органах-мішенях, які характеризують розвиток дистрофічних та адаптаційно-компенсаторних змін.

Показано, що хронічний вплив на непошкоджену шкіру щурів НЧ PbS розміром 12,5 нм і 100 нм супроводжується морфологічними змінами, що розвиваються в епідермісі, дермі та придатках шкіри і характеризують: атрофію епідермісу; порушення процесів його кератинізації; диференціації кератиноцитів; проникливість базальних мембран і порушення структури колагенових волокон.

Практична цінність і значення одержаних результатів. За результатами проведених комплексних експериментальних досліджень розроблено та впроваджено для наукових цілей експериментальну модель технологічного процесу рекуперації свинцю. Науково обгрунтовано методологію щодо інтегральної оцінки резорбції НЧ сполук свинцю при їх експериментальному впливі на непошкоджену шкіру за допомогою не інвазивного методу СКВІД-магнітометрії. Розроблено морфофункціональні критерії для оцінки ефектів шкідливої дії НЧ свинцю при їх нанесенні на непошкоджену шкіру (інформаційний лист № 14. 2017 р), які впроваджено у практику наукових досліджень ДУ «ІМП імені Ю.І. Кундієва НАМН України та інших установ і закладів, що підтверджено відповідними документами.

Ступінь обгрунтованості та достовірності

Дисертаційні дослідження проведені на достатньо високому науковому - методичному рівні. Усі наукові положення, висновки і рекомендації,

сформульовані у дисертації безсумнівно є достовірними, обґрунтованими та репрезентативними, що ґрунтується на аналізі достатнього за обсягом матеріалу та використанні сучасних методів дослідження та способів статистичної обробки результатів.

Володіння сучасною вітчизняною та світовою науковою літературою та детальний аналіз отриманих результатів, дозволили Мельник Н.А. успішно систематизувати та узагальнити матеріал, що в подальшому дало змогу сформулювати ґрунтовні висновки, які повністю відповідають поставленій меті та завданням.

Аналіз змісту дисертації.

Дисертація побудована за класичним принципом і викладена на 229 сторінках друкованого тексту. Робота складається з титульного аркушу, змісту, переліку умовних позначень, анотації, викладеної українською та англійською мовами, вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та додатків. У роботі наведено 13 таблиць і 66 рисунки. Список літератури складається з 222 джерел з яких 112 викладені кирилицею, а 110 – латиницею.

У вступі дисертант наводить дані, що розкривають сутність і стан наукової проблеми, визначає актуальності теми, вибраної для дисертаційного дослідження, наводить дані щодо зв'язку роботи з науковими програмами, планами і темами, формулює основну мету та завдання дослідження, визначає об'єкт, предмет та методи дослідження, наводить дані про наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, а також вказує про свій особистий внесок при виконанні роботи, результати її апробації та повноту викладення результатів в наукових публікаціях.

В аналітичному огляді літератури дисертант провів науковий аналіз 222 літературних джерел, ретельно проаналізував існуючі у вітчизняній та зарубіжній літературі відомості про фізико-хімічну характеристику НЧ металів, способи отримання НЧ металів та сфери застосування НЧ свинцю. Велика увага

надана питанню особливостей проникнення наночастинок металів транскутанним шляхом. Разом з цим автор відмічає, що в окремих, поки що поодиноких публікаціях, присвячених проблемі проникнення НЧ в організм крізь непошкоджену шкіру приділяється увага тільки епідермісу, а саме роговому шару. У той самий час іншим важливим у функціональному відношенні структурним елементам шкіри, які забезпечують її бар'єрні функції та здатні приймати активну участь у процесах всмоктування НЧ приділяється надто мало уваги. Це визначило актуальність даного дослідження, дозволило обрати напрями дослідження, сформувавши його мету та завдання.

Розділ 2 містить дані щодо програми, обсягу та методів дослідження. Дисертант вдало використав наступні методи: гігієнічні, біохімічні, хіміко-аналітичні (метод атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою), гістологічні та гістохімічні, морфометричні, електронно-мікроскопічні (метод трансмісійної та растрової електронної мікроскопії з системою елементного енерго-дисперсійного мікроаналізу, фізичні (метод виміру надслабких магнітних полів-СКВІД магнітометрія), а також методи статистичного аналізу.

Отже, наведені у цьому розділі дані свідчать про адекватність запланованих досліджень поставленим меті та завданням.

У розділ 3. Автором наведені дані щодо оцінки емісії НЧ у повітря при відтворенні в експерименті моделі технологічного процесу рекуперації свинцю. Представлені у розділі результати переконливо свідчать про те, що технологічний процес рекуперації свинцю супроводжується виділенням у повітря зважених частинок, концентрація яких на різних етапах перевищує фонові значення у 2,6–6,4 рази. Разом із цим, встановлено, що 88,2–95,1% усіх зважених у повітрі частинок представлені частинками нанорозмірного діапазону з максимальним їх розподіленням у фракціях від 5 нм до 30 нм. При цьому встановлено, що в процесі виплавки вторинного свинцю найбільш інтенсивна емісія у повітря зважених частинок відбувається на етапах виконання технологічних операцій, пов'язаних із розігрівом, розплавленням і виплавою свинцю та при розливі гарячого металу у форми.

З метою вивчення хімічного складу зважених у повітрі НЧ проведено хіміко-аналітичні дослідження методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП). Встановлено, що за хімічним складом НЧ представлені переважно сульфідом свинцю (PbS). Разом із цим на різних етапах технологічного процесу рекуперації свинцю, у повітрі також виявлено й інші важки метали, зокрема, Sn, Sb, Cd, Zn, Cu, Si, Ca, що входять до складу сировинних матеріалів. Це характеризує збільшення небезпеки НЧ, що виділяються у повітря на основних етапах технологічного процесу рекуперації свинцю.

При вивченні емісії наночастинок у повітря автором також було визначено основні фізико-хімічних характеристики частинок із проб повітря за допомогою методу растрової електронної мікроскопії та енерго-дисперсійного мікроаналізу. Це дозволило встановити особливості форми та розміру НЧ, що набуває важливого значення при проведенні оцінки їх токсичних властивостей.

Розділ 4. Містить дані результатів експериментальних токсикологічних досліджень на лабораторних тваринах щодо оцінки резорбції НЧ PbS розміром 12,5 нм і 100 нм при їх хронічному нанесенні на непошкоджену шкіру щурів за даними аналізу змін показника умісту Pb та окремих макро і мікроелементів в органах-мішенях тварин.

За результатами проведених досліджень, автор довів, що хронічний (упродовж 3-х місяців) вплив на непошкоджену шкіру щурів НЧ PbS із середнім розміром частинок 12,5 нм і 100 нм супроводжувався статистично значимим у порівнянні з контролем ($p_u < 0,05$) збільшенням умісту свинцю в органах-мішенях, зокрема, в міокарді, печінці та нирках щурів. Разом із показником умісту Pb в органах-мішенях щурів також досліджували уміст макро- і мікроелементів: Ca, Mg, Fe, Zn і Cu, що дало можливість провести оцінку змін у системі мікроелементного (ME) гомеостазу в організмі щурів при дії різних за розміром НЧ PbS.

Також у 4 розділі дана інтегральна оцінка особливостей резорбції НЧ PbS розміром 12,5 нм та 100 нм та тригідрату ацетату свинцю (ТГАС) розміром 700 нм крізь непошкоджену шкіру щурів у залежності від розміру частинок з

використанням не інвазивного методу, що базується на принципах реєстрації та аналізу надслабких магнітних полів органів-мішеней (метод СКВІД-магнітометрії). Встановлено, що середні значення енергетичної складової відгуку магнітного поля органу у щурів, які зазнавали хронічної дії на шкіру НЧ PbS розміром 12,5 нм у 3,0 рази перевищували контроль ($p_u < 0,05$), а дії НЧ PbS розміром 100 нм – у 3,25 рази, відповідно ($p_u < 0,05$). Разом із цим у щурів, які зазнавали дії на шкіру ТГАС середні значення енергетичної складової відгуку магнітного поля печінки перевищували контроль лише у 2,5 рази ($p_u < 0,05$).

На основі цих досліджень автором сформульовані узагальнення, які підтверджують залежність досліджуваних показників від розмірів НЧ свинцю та тривалості їх дії.

У розділі 5. Проведено порівняльну оцінку ефектів хронічної дії на шкіру щурів НЧ PbS розміром 12,5 нм і 100 нм за даними змін біохімічних показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту організму (АОЗ), які визначали у крові та гомогенатах органів-мішеней щурів (печінка та нирки) у динаміці хронічного експерименту, а також за результатами гістологічних, гістохімічних і електронно-мікроскопічних досліджень печінки, нирок і міокарду щурів.

Виявлено, що у відповідь на хронічний вплив на шкіру щурів НЧ PbS із середнім розміром частинок 12,5 нм і 100 нм у сироватці крові та гомогенатах печінки і нирок збільшується концентрація ТБК-АП. Це супроводжується значимим ($p_u < 0,05$) пригніченням активності ферментів каталаза і супероксиддисмутаза в еритроцитах крові і гомогенатах печінки та нирок, що характеризує збільшення активності ПОЛ і пригнічення АОЗ у відповідь на хронічний вплив НЧ PbS. Разом з цим автором встановлено, що зміни біохімічних показників у організмі щурів залежать від розмірів НЧ свинцю та тривалості їх дії.

За допомогою комплексу гістологічних і електронно-мікроскопічних методів дослідження внутрішніх органів експериментальних тварин автором було виявлено, що тривале нанесення на непошкоджену шкіру щурів НЧ PbS

розміром 12,5 нм і 100 нм супроводжується їх резорбцією крізь непошкоджену шкіру та надходженням в органи-мішені, де НЧ здатні проявляти ефект токсичної дії. Який характеризується розвитком деструктивних та компенсаторно-приспосувальних змін у мезенхімі та паренхімі органів.

У розділі 6 представлені результати комплексних морфо-функціональних досліджень шкіри щурів, які зазнавали хронічної дії на її непошкоджену поверхню НЧ PbS розміром 12,5 нм і 100 нм і тригідрату ацетату свинцю розміром 700 нм.

За результатами морфологічних досліджень епідермісу, епідермально-дермальних сполучень, дерми та гіподерми, а також придатків шкіри визначено основні закономірності та особливості резорбції НЧ PbS крізь шкіру, а також розроблено основні морфо-функціональні критерії оцінки небезпеки НЧ при їх впливі на непошкоджену шкіру у хронічному токсикологічному експерименті.

У 7 розділі автором всебічно проаналізовано та узагальнено отримані у ході дослідження результати, визначено основні закономірності та особливості резорбції НЧ PbS крізь шкіру, а також розроблено основні морфо-функціональні критерії оцінки небезпеки НЧ при їх впливі на непошкоджену шкіру в хронічному токсикологічному експерименті.

Висновки у дисертації є цілком обґрунтованими, вони логічно витікають із результатів проведених досліджень, а їх кількість відповідає кількості поставлених у дослідженні завдань.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них 5 статей у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України (в тому числі 3 одноосібно); 1 стаття – в міжнародному виданні, що індексуються в базах РИНЦ; 1 стаття – в інших наукових виданнях; 2 тези – в матеріалах і тезах наукових зібрань. Видано 1 інформаційний лист.

В публікаціях повною мірою відображені результати та основні положення дисертаційного дослідження. Автореферат дисертації оформлений згідно з вимогами МОН України. Його зміст є ідентичним основним положенням

дисертаційної роботи і дає чітке уявлення про проведені автором дослідження, отримані результати, наукові висновки та їх практичне впровадження.

Основні наукові положення і науково обґрунтовані результати проведеного дослідження відповідають паспорту 14.02.01 - гігієна та професійна патологія.

В ході рецензування дисертаційної роботи та її автореферату до автора виникли наступні запитання:

1. Де, в яких галузях виробляють, використовують наночастинки свинцю?
 2. Яка кількість робітників підпадає під вплив наночастинок свинцю?
 3. Яка кількість населення підпадає під вплив наночастинок свинцю?
 4. Чому були вибрані для дослідження частинки розміром 12,5 нм та 100 нм?
 5. Чи проводили дослідження вмісту наночастинок свинцю у повітрі робочої зони в умовах реального виробництва?
 6. Чому в експерименті на тваринах не використані наночастинки свинцю такого розміру, як були отримані в умовах технологічного процесу рекуперації?
- Запитання, що зроблені при рецензуванні роботи, не впливають в цілому на її позитивну оцінку.

Загальний висновок. Дисертаційна робота Мельник Н.А. «Токсиколого-гігієнічна характеристика хронічного впливу наночастинок сульфідів свинцю на непошкоджену шкіру та критерії оцінки їх небезпеки (експериментальне дослідження)» є самостійною, завершеною науковою працею, яка виконана на сучасному методичному рівні, має наукове, теоретичне і практичне значення та відповідає профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.554.01. За актуальністю, методичним рівнем проведення досліджень, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів, повнотою викладу матеріалів в опублікованих роботах та рівнем їх впровадження дисертація Мельник Н.А. повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук (пункти 9 та 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затв.

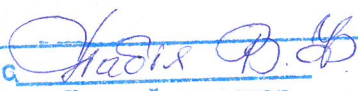
Постановою КМ України № 567 від 24 липня 2013 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 - гігієна та професійна патологія.

Завідувач лабораторії гігієни
канцерогенних факторів та наноматеріалів.

ДУ «Інститут громадського здоров'я
ім. О.М. Марзєєва НАМН України»



В.Ф.Бабій

Підпис 
Завіряю Вчений секретар
Державної установи
"ІНСТИТУТУ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я
ім О М Марзєєва НАМН України"
" " 20 р. Підпис 