



государственное бюджетное образова-
тельное учреждение высшего профес-
сионального образования «Оренбург-
ская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохра-
нения Российской Федерации
ГБОУ ВПО ОрГМА
Минздрава России

ул. Советская, 6, г. Оренбург, 460000
тел.: (3532) 77-61-03, факс: (3532) 77-
24-59

E-mail: orgma@esoo.ru

В диссертационный совет
Д 208.067.04
при ГБОУ ВПО ПГМА
им. ак. Е.А.Вагнера
Минздрава России

№ _____
На № _____ от _____

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Евгения Леонидовича Борщука о научно-практической ценности диссертации Ланина Дмитрия Владимировича « Научные основы гигиенической оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции» представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.02.01 - гигиена и 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)

Актуальность проблемы

В связи со стабильным загрязнением окружающей среды вредными химическими веществами в последние годы особую актуальность приобретают исследования, связанные с выявлением и контролем развития неблагоприятных изменений здоровья человека, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Одним из перспективных направлений в исследовании токсического воздействия химических факторов окружающей среды является изучение функционального состояния иммунной системы. Иммунная система является высокочувствительной к воздействию различных антропогенных факторов, что может быть главной причиной существенного роста заболеваемости, связанного с нарушением защитной функции иммунной системы и,

прежде всего, иммунорегуляторных процессов в организме человека. Известно, что иммунный и гормональный статус, являются наиболее чувствительными при внешнем воздействии на организм. Исследование иммунного статуса используется в качестве теста для оценки воздействия факторов экологии, профессиональных воздействий. Проживание и работа в условиях повышенной экспозиции химических веществ и соединений является фактором риска нарушения здоровья населения, а также изменений и нарушений регуляторных и адаптивных систем. Нейроэндокринная и иммунная системы осуществляют регуляцию многих жизненных функций, при этом оказывают взаимные регуляторные влияния, они совместно участвуют в адаптации организма к внешнесредовым факторам риска, в том числе и химической природы. В настоящее время недостаточно разработаны теоретические представления о патогенезе нарушений, тонких регуляторных механизмов нейроэндокринной и иммунной систем. Это и определяет актуальность проблемы оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационное исследование Ланина Д.В., посвящено разработке научно-методических основ гигиенического анализа и профилактики последствий воздействия химических производственных и внешнесредовых факторов риска на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. В ходе работы выполнена гигиеническая оценка качества объектов производственной среды и среды обитания с выделением приоритетных химических факторов риска и маркеров экспозиции, влияющих на регуляторные системы. Дана оценка закономерностей изменения иммунной и нейроэндокринной систем у взрослых, экспонированных к производственным нагрузкам, у детей, экспонированных к внешнесредовым нагрузкам. Проведен комплексный анализ системных нарушений процессов регуляции, их особенностей и взаимосвязей, ассоциированных с экспозицией химическими факторами, научно

обоснован перечень и критериальные уровни маркерных показателей экспозиции и негативных эффектов со стороны иммунной и нейроэндокринной регуляции. На основе полученных данных разработана концептуальная математическая модель взаимосвязей механизмов иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции химических факторов для прогноза нарушений механизмов регуляции на примере бактериальной инфекции. С помощью экспериментальных моделей проведена оценка роли нейроэндокринных механизмов в регуляции функций иммунной системы и разработаны научно обоснованные гигиенические рекомендации для маркирования и профилактики нарушений регуляторных систем, связанных с воздействием неблагоприятных химических факторов внешней и производственной среды.

Научные положения, выносимые на защиту, обоснованы и имеют научную новизну. Объем выполненных диссертантом работ достаточен, чтобы сделать выводы, соответствующие цели исследования. Набор методов выполнения работы достаточно широк, адекватен целям исследования, включает современные методики, интерпретация результатов объективна. Структура и содержание решенных задач позволяет считать, что диссертация соответствует специальностям 14.02.01 – Гигиена, 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов обеспечена методически правильным применением совокупности адекватных современных методов научного исследования (санитарно-гигиенических, эпидемиологических, статистических, клинико-анамнестических, химико-аналитических и клинико-лабораторных (гематологических, биохимических, иммунологических, иммуноферментных).

В ходе исследования диссертантом получен необходимый фактический материал, достаточный для достижения поставленной цели. Объем проведенных исследований, информативность и качество использованных методов подтверждают достоверность полученных автором результатов, статистически обработанных с применением современных методов математической статистики.

Научная новизна работы определяется комплексным исследованием проблемы, связанной с оценкой воздействия химических производственных и внешнесредовых факторов риска на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции человека.

В ходе исследования получен ряд новых научных данных, а именно:

Автором установлены ассоциированные с экспозицией химическими факторами закономерности изменений комплекса показателей регуляторных систем, заключающиеся в напряженности функционирования механизмов врождённого и приобретенного иммунитета, повышении аллергической настроенности организма, а также сдвигах нейроэндокринной системы, свидетельствующих о включении и напряженности стрессовых и компенсаторно-приспособительных механизмов. Обнаружены нарушения фагоцитарной активности, сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов, повышение содержания эозинофилов, IgE, изменение концентрации стресс-реализующего гормона кортизола, тиреоидных и ряда половых гормонов, а также серотонина. В исследовании выявлены системные взаимосвязи параметров иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции ряда органических соединений и металлов, заключающиеся в реаранжировке и появлении новых, не идентифицируемых у неэкспонированных групп связей, разработаны алгоритмы для их оценки. Впервые научно обоснованы маркеры экспозиции (металлы и органические соединения) и их реперные уровни, а также маркеры эффекта (фагоцитарная активность, содержание ряда цитокинов и иммуноглобулинов, субпопуляционный состав лимфоцитов, функциональная активность

гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной осей и серотонина) для регуляторных систем в условиях воздействия различных химических факторов. На основе полученных данных автором предложена математическая модель описания процессов нейроэндокриноиммунной регуляции в условиях экспозиции химических факторов окружающей и производственной среды, на основе которой выполнена концептуальная постановка и предложен метод оценки и прогнозирования возможности возникновения, клинической манифестации и тяжести бактериальной инфекционной патологии как признака иммунной недостаточности, опосредованной экспозицией. Экспериментально доказана нейроэндокринная регуляция функций врождённого иммунитета, заключающаяся в участии адренергических механизмов в регуляции функций фагоцитирующих клеток глюкокортикоидными и тиреоидными гормонами.

Значимость результатов исследования для практики

Результаты выполненных исследований являются основой для доказательства причиненного вреда здоровью населения и работников на основе выявленных причинно-следственных связей при проведении экспертиз, исследований, исследований последствий экспозиций внешнесредовых и производственных химических факторов (компонент нейроэндокринной и иммунной регуляции); методов и способов диагностики, алгоритмов оценки, обоснование контроля техногенной нагрузки, проведения плановых и внеплановых надзорных мероприятий, разработке направлений гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для обоснования тактики ведения лиц с нарушенными функциональными показателями нейроэндокриноиммунной регуляции.

Диссертационная работа является частью исследований в рамках ФЦП "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)". Материалы использованы для выполнения

государственных заданий в рамках отраслевых ведомственных программ «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения (на 2006-2010 гг.)», «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (на 2011-2015 гг.) Роспотребнадзора. Часть исследований проведена в рамках региональных ведомственных целевых программ Пермского края: «Профилактика массовых неинфекционных заболеваний, обусловленных влиянием факторов среды обитания человека в Пермском крае» (Гигиена и здоровье) и «Модернизация и обеспечение деятельности системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора («Санитарный щит») в Пермском крае» в 2009-2011 гг. и на период до 2014 года.

На основании проведенных исследований подготовлены: информационно-методические письма управления Роспотребнадзора по Пермскому краю «Маркеры техногенно опосредованных нарушений нейрогуморальной регуляции иммунной системы», «Моделирование процессов нейроиммуноэндокринной регуляции при воздействии на здоровье техногенных химических факторов»; методические рекомендации «Особенности иммунной регуляции и их диагностика в условиях влияния на здоровье внешнесредовых техногенных химических факторов», «Критерии регуляции жизненного цикла клетки в условиях влияния техногенных химических факторов на население».

По результатам исследования получены патенты РФ на изобретение: «Способ диагностики вторичных иммунодефицитных состояний человека, связанных с химическим контаминантом» (№ 2452963 от 10.06.2012); «Способ количественного определения специфических иммуноглобулинов G к конъюгату формальдегид-сывороточный человеческий альбумин в сыворотке крови» (№ 2473908 от 27.01.2013); «Способ прогнозирования популяционных нарушений биотрансформации чужеродных веществ, обусловленных воздействием техногенных химических факторов среды обитания» (№ 2497120 от 27.10.2013).

Материалы диссертационной работы используются при преподавании дисциплин «Техногенно-обусловленная патология человека» и «Оценка последствий воздействия техногенной среды на человека» магистерской программы 022000.68 «Окружающая среда и здоровье человека» и использованы при подготовке учебного пособия по дисциплине «Большой практикум по диагностике техногенно-обусловленной патологии» для студентов специальности 020801.65 Экология биологического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета (акт внедрения от 29.05.2014).

Таким образом, практическая реализация результатов выполненной работы свидетельствует о безусловном решении поставленных автором цели и задач исследования.

Оценка содержания диссертации, оформления и ее завершенности.

Представленная на отзыв диссертация изложена изложена на 267 страницах машинописного текста, содержит 62 таблицы, 29 рисунков. Работа выполнена в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии, включающей 111 отечественных и 201 зарубежный источник, 2 приложений.

Диссертация написана хорошим литературным языком и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к научным исследованиям.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность выбранной темы, определяет цель и задачи исследования. Задачи исследования соответствуют поставленной цели.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором проанализированы основные научные проблемы, связанные с оценкой влияния химических факторов на иммунную и нейроэндокринную системы и характеристикой вза-

имосвязей иммунной и нейроэндокринной систем, что позволило автору обосновать актуальность исследования. В целом данная глава содержит квалифицированный анализ литературных данных.

Во второй главе «Материалы и методы», подробно описаны методы исследования. Для решения поставленных в работе задач использован комплекс эпидемиологических, санитарно-гигиенических и статистических методов исследования, а также углубленная оценка состояния здоровья с проведением клинико-anamnestического исследования, изучение химико-аналитических и клинико-лабораторных параметров; моделирование причинно-следственных связей.

В главах 3-6 диссертации представлены результаты собственных исследований автора.

Согласно проведенной гигиенической оценке окружающей и производственной среды приоритетными химическими факторами риска и маркерами экспозиции у обследованных детей и работников предприятий, оказывающими влияние на регуляторные системы являются металлы (магний, ванадий, свинец), органические соединения (ароматические и хлорорганические соединения, метиловый спирт, формальдегид), а также кремний. У работниц текстильного производства найдено превышение в крови содержания марганца, свинца, а также идентифицирован в крови толуол; у работников металлургического предприятия повышено в крови содержание ванадия, марганца и кремния; у работников нефтегазового производства идентифицированы в крови ароматические соединения ($p < 0,01-0,001$). У детей в условиях много-средового воздействия химических факторов риска обнаружено превышение фенола и формальдегида и идентифицированы не маркируемые в группах контроля органические соединения ($p < 0,05-0,001$). При аэротехногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида на детей данные вещества идентифицируются в крови в значимо больших концентрациях, чем в контроле ($p < 0,05$).

Выявлены закономерности изменения регуляторных систем у взрослых при воздействии химических факторов риска производственной среды: у женщин репродуктивного возраста найдено увеличение содержания кортизола, ТТГ, пролактина ($p < 0,05$), и тенденция к повышению фагоцитарной активности. Установлено, что у работников металлургического производства изменены маркеры эффекта со стороны приобретенного (снижение Ig G и Ig M) и врождённого (увеличение NK-клеток, снижение фагоцитарной активности) звеньев иммунной системы, а также повышено содержание кортизола ($p < 0,05$). У работников нефтегазового производства найдено значимое повышение IgE общего; снижение фагоцитарной активности, повышенное содержание кортизола, АКТГ и серотонина, снижение концентрации Т4 св. и (у мужчин) тестостерона ($p < 0,01-0,0001$). У детей в условиях многосредового воздействия различных органических соединений установлены изменения адаптивного и врождённого иммунитета (повышение CD16+CD56+-клеток и CD19+-лимфоцитов, IFN γ , IL-4 и IL-6, IgE общего в сыворотке крови). Одновременно выявлено увеличение содержания в крови Т4 св. и серотонина. При аэротехногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида найдена активация механизмов естественного (фагоцитарной активности) и угнетение маркеров приобретенного иммунитета (снижение относительных показателей содержания Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций (CD4+ и CD8+-лимфоцитов). Из маркеров нейроэндокринной регуляции доказано значимое понижение кортизола ($p < 0,05$).

Во всех экспонированных группах найдено напряжение про- и противooksидантной систем; повышение маркеров сенсibilизации и аллергизации, нарушения соотношения «регуляторных» и «регулируемых» гормонов при сравнении в ряде случаев с нормативными показателями и/или неэкспонированными группами. К диагностическим маркерам при воздействии органических соединений и металлов можно отнести: содержание субпопуляций лимфоцитов, показатели фагоцитарной активности, содержание Ig A, G, M, цито-

кинов, аллергомаркеров, содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-адреналовой и гипофизарно-гонадной осей и серотонина. На основе построения математических моделей, обоснованы не действующие на регуляторные системы уровни содержания в сыворотке крови ряда металлов, кремния и органических соединений. Реперные уровни составили: для свинца 0,10 мг/дм³; марганца - 0,013 мг/дм³; ванадия - 0,0017 мг/дм³; кремния - 1,32 мг/дм³; бензола - 0,028 мг/дм³; толуола - 0,0009 мг/дм³; фенола - 0,01 мг/дм³; метилового спирта - 0,16 мг/дм³; формальдегида - 0,006 мг/дм³.

Разработанная концептуальная математическая модель взаимосвязей механизмов иммунной и нейроэндокринной регуляции в условиях экспозиции химических факторов подтверждает связь повышения частоты бактериальной патологии с экспозицией химических факторов риска. В условиях повышенного уровня глюкокортикоидов и тироксина выявлено их дифференцированное влияние на функции фагоцитирующих клеток и участие адренергических механизмов в иммуномодулирующих эффектах этих гормонов. Полученные результаты подтверждают роль нейроэндокринных механизмов в регуляции функций врождённого иммунитета.

Предложены научно обоснованные гигиенические рекомендации нарушений регуляторных систем, обусловленные экспозицией химических факторов риска различного генеза, которые включают необходимость дальнейшего развития системы санитарно-гигиенического контроля и мониторинга безопасности населения, совершенствование диагностики, доказательности и проведение комплекса профилактических мероприятий негативных последствий со стороны иммунной системы и нейроэндокринной регуляции.

Диссертация завершается обсуждением результатов работы, в котором автор обобщает все полученные результаты и выстраивает их в логическую систему. Сформулированные по результатам проведенного исследования положения, выносимые на защиту, выводы, изложенные в диссертации, логично связаны с целью и задачами работы, вытекают из комплексного, полноценного анализа полученных материалов и являются научно обоснованными.

Резюмируя вышеизложенное, представляется возможным констатировать, что диссертационное исследование характеризуется высокой степенью обоснованности сформулированных в нем положений, выводов и практических рекомендаций.

Публикация основных результатов диссертационной работы в научной печати.

Автореферат и опубликованные 69 печатных работ, в том числе 27 в изданиях, рекомендованных ВАК, отражают материалы диссертации. Результаты исследования доложены на всероссийских и международных научных конференциях. Данное обстоятельство свидетельствует о достаточности представления основных результатов диссертации в научной среде.

Диссертационная работа Ланина Дмитрия Владимировича оформлена в соответствии с существующими требованиями, принципиальных замечаний нет. Однако в порядке дискуссии считаю необходимым поставить следующие вопросы.

1. Могут ли быть использованы предложенные в работе реперные уровни содержания химических веществ и соединений в крови в качестве критериев безопасности при оценки воздействия других (иных, прочих) производств (производственных процессов) и условий окружающей среды и соответствующих экспозиционных факторов?

2. В работе дана математическая модель, описывающая один из механизмов противодействия организма бактериальной инфекции в условиях воздействия химических факторов. Существуют ли перспективы для развития этой модели с подключением прочих иммунных и нейроэндокринных механизмов и/или других патологических агентов?

Заключение

Таким образом, диссертация Ланина Дмитрия Владимировича на тему: «Научные основы гигиенической оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и

