

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, главного научного сотрудника отдела клинической токсикологии Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» Батоцыренова Байра Васильевича на диссертацию Пильник Елены Николаевны на тему «Роль тяжелых металлов в формировании угревой болезни у подростков» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Актуальность темы. Проблема хронического химического загрязнения тяжелыми металлами в Российской Федерации остается серьезной медико-социальной проблемой, которая обусловлена высоким распространением данных экотоксикантов, которые постоянно находятся в окружающей среде и способны накапливаться в организме человека. Следует отметить, что тяжелые металлы, наряду со стойкими органическими загрязнителями и полициклическими ароматическими углеводородами, относятся к основным химическим загрязнителям окружающей среды в городах.

Одним из основных органов мишенией при воздействии экотоксикантов являются кожные покровы, которые, как барьерный орган реагируют на наличие в организме токсикантов, в том числе, тяжёлых металлов. Наиболее чувствительной частью населения при этом является дети и подростки, у которых в связи с незавершенностью процессов формирования регуляторной интеграции жизнеобеспечения и повышенной активности процессов нейрогормональноиммунной перестройки растущего организма, клинические проявления приобретают наиболее выраженный характер.

Самым распространенным заболеванием кожи у детей и подростков является угревая болезнь (акне), которое проявляется в пубертатном периоде. Представления об этом заболевании достаточно обширны, к наиболее значимым причинам угревой болезни относят различные наследственные и физиологические факторы. Одним из основных патогенетических механизмов развития акне является увеличение продуцирования кожного сала, в регуляции которого участвуют стероидные половые гормоны и андрогензависимые рецепторы сальных желез и волоссяных фолликулов кожи. Стимуляция этих рецепторов андрогенами и интенсивное образование кожного сала при дисгормональных перестройках и недостаточном гигиеническом уходе за кожей способствуют развитию акне. Следовательно, задача диагностики и изучения патогенетических механизмов угревой болезни в связи с токсической нагрузкой тяжелыми металлами не может считаться полностью решенной. Поэтому к числу приоритетных и перспективных направлений, определенных автором, были выполнены исследования патогенетических механизмов угревой болезни (акне) во взаимосвязи с действием тяжелых металлов.

В представленной диссертационной работе на основании комплексной оценки нарушений гомеостаза, полового созревания, эффектов генотоксичности тяжелых металлов у подростков, страдающих угревой болезнью, автор решает задачу по совершенствованию патогенетически обоснованных подходов к диагностике и прогнозированию течения акне. Актуальность выбранной темы не вызывает сомнений в связи с высокой частой данной нозологии. Автор для решения поставленных цели и задач исследования использует современные подходы к их решению. Работа характеризуется разнообразием используемых методик, а также значительным объемом выполненных исследований.

Таким образом, основное научное направление диссертационного исследования Е.Н. Пильник на тему «Роль тяжелых металлов в формировании угревой болезни у подростков» следует признать актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура работы традиционна и включает все необходимые разделы — введение, аналитический обзор литературы, главу, содержащую описание материалов и используемых методов исследования, главы, содержащие результаты собственных исследований с обсуждением полученных материалов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа изложена на 211 страницах текста, содержит 293 источника литературы, в том числе 84 зарубежных.

В введении автор обосновывает актуальность и научную новизну исследования, его практическую и теоретическую значимость, четко определяет цель и задачи работы, формулирует положения, выносимые на защиту. Представлена апробация и реализация материалов исследования.

В 1 главе автор, привлекая значительное количество литературных источников, всесторонне рассмотрела различные аспекты влияния антропогенных токсикантов, в частности, тяжелых металлов на организм человека. При этом автор не только рассмотрела научно-методические концепции воздействия тяжелых металлов на организм, но и раскрыла представления о их дерматотоксичности. Автор представила современные взгляды на этиопатогенез акне. В этой главе продемонстрированы современные данные о взаимосвязи формирования акне с нарушениями полового развития подростков.

Большое внимание автором удалено методической стороне исследования (2 глава). Применяемые методики исследования достаточно хорошо обоснованы. Автор для решения поставленных задач избрал сложный, но единственно правильный путь комплексного подхода, позволяющего оценить все уровни влияния на формирование и течение акне тяжелых металлов (клинический, физиологический, цитогенетический, лабораторный и биохимический).

Методическая оснащенность исследования и применяемый математический аппарат обработки результатов соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Собственные материалы исследования изложены в логической последовательности и представлены в **3 главе** диссертации. Показаны результаты оценки загрязнения тяжелыми металлами, атмосферного воздуха и почв территорий проживания обследованных контингентов подростков. Представлены данные, демонстрирующие взаимосвязь концентрации содержания тяжелых металлов в биосредах, со степенью кариопатологии, нарушениями полового развития и гуморальной регуляции у страдающих акне в сравнении с практически здоровыми подростками. Продемонстрирован разработанный прогностический алгоритм формирования и клинического течения заболевания у подростков в период пубертата при воздействии тяжелых металлов.

Обсуждение материала диссертации осуществляется по ходу изложения материалов исследования.

Научная новизна полученных результатов. Автором впервые проведен анализ степени выраженности кариопатологии в зависимости от уровня концентрации тяжёлых металлов в волосах подростков. Автором впервые была проведена оценка взаимосвязи содержания тяжёлых металлов в пробах волос с признаками генотоксичности тяжёлых металлов. Е.Н. Пильник предоставила сравнительную характеристику процесса формирования вторичных половых признаков у подверженных воздействию тяжёлых металлов и страдающих акне подростков различных возрастных групп, в зависимости от наличия признаков генотоксичности, а также у практически здоровых лиц. Автором впервые выявлены особенности регуляции половых гормонов у страдающих акне подростков в зависимости от их возраста, половой принадлежности и наличия признаков генотоксичности тяжёлых металлов. Автор впервые проанализировал изменения иммунного статуса у подростков перечисленных групп и выявлены признаки фенотипического и регуляторного дисбаланса иммунной системы у страдающих акне подростков. Автором дополнительно выявлены изменения биохимических показателей метаболизма, характерные для страдающих акне подростков в зависимости от выраженности генотоксичности тяжёлых металлов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа построена методически правильно, объем исследования достаточен для формулирования статистически обоснованных заключений. Достоверность результатов, полученных в исследовании, обеспечена адекватно поставленными целью и задачами, применяемыми методами исследования и статистической обработки. Материал и методы исследования выбраны в соответствии с поставленными задачами. Было обследовано 595 подростков обоего

пола в возрасте от 13 до 17 лет, из них 301 подросток, страдали угревой болезнью, 294 были практически здоровыми.

Выявленные статистически достоверные изменения метаболических процессов были использованы для обоснования направлений диагностики. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню клинических исследований, что существенно увеличивает степень обоснованности и доказанности научных положений, выводов и предложенных практических рекомендаций. Исследование выполнено с соблюдением правил доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту, представляются аргументированными. Результаты исследования достоверны, научно обоснованы, а выводы убедительны. В процессе работы автором проанализировано большое число отечественных и зарубежных источников, отражающих современное состояние проблемы по теме диссертации. Практическая значимость диссертационной работы определяется тем, что выводы, сформулированные на основании полученных результатов исследования, могут использоваться в практической деятельности врачей – токсикологов.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 в рецензируемых журналах из перечня ВАК. Основные положения работы доложены и обсуждены на Международных и Всероссийских научно-практических конференциях и съездах.

Полученные результаты внедрены в клиническую работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова» и используются в образовательном процессе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патологической физиологии с курсом иммунопатологии и кафедре экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации. Теоретическая значимость работы заключается в расширении представления о феномене генотоксического воздействия тяжёлых металлов на организм и о механизмах нарушения полового созревания страдающих акне подростков. На основании анализа показателей формирования вторичных половых признаков, биохимических критериев изменения метаболизма, критериев расстройства регуляции гонадотропных гормонов и измененных показателей иммунного статуса доказана взаимосвязь акне с нарушением полового развития подростков, что сопровождается расстройствами эндокринной и иммунной

регуляции. У подростков выявлены инициируемые генотоксическим эффектом тяжёлых металлов нарушения регуляции гонадотропных гормонов, дисфункция системы иммунитета, расстройства метаболизма, которые характерны для периода полового созревания и играют существенную роль в этиопатогенезе акне.

Практическая значимость исследования определяется обоснованием подходов к диагностике нарушений процесса полового созревания у страдающих акне подростков, обусловленных микроэлементным дисбалансом, в том числе за счет воздействия на организм подростков тяжёлых металлов, и свойственной пубертатному периоду жизни эндокриноиммунной дезрегуляцией. Выявленная взаимосвязь повышения уровня тяжёлых металлов и снижения уровня некоторых жизненно важных микроэлементов с нарушениями полового развития, расстройствами эндокриноиммунной регуляции, изменениями параметров иммунного статуса и прогрессированием акне у подростков может быть основой усилий по коррекции зависимого от неблагоприятных экологических факторов среды обитания микроэлементного дисбаланса организма, что позволит своевременно восстанавливать оптимальный профиль микроэлементов в биосредах организма и повысить эффективность лечения акне. Полученные данные проведенного клинического исследования могут быть использованы в практической работе и в обучении врачей-токсикологов. Практические рекомендации последовательны, обоснованы и могут быть использованы в повседневно клинической практике.

Соответствие полученных результатов поставленной цели и задачам исследования. Данное исследование подтверждает наличие у детей и подростков генотоксических эффектов тяжёлых металлов в нарушениях регуляции гонадотропных гормонов, дисфункции системы иммунитета, расстройствах метаболизма, характерных для периода полового созревания, играющих существенную роль в этиопатогенезе угревой болезни (акне).

Таким образом, проведенное исследование показало, что повышенное содержание тяжелых металлов может привести к расстройствам нейрогуморальной регуляции, иммунной системы и метаболическим нарушениям и влиять на развитие угревой болезни (акне) у подростков. Как показали результаты выполненных исследований, повышенное содержание тяжелых металлов в биосредах подростков, страдающих акне, сопровождалось статистически достоверным увеличением активности аланиновой и аспарагиновой трансамина, повышением уровня общего белка в сыворотке крови; уменьшением содержания глюкозы и креатинина, снижением количества мочевины в сыворотке крови в отличие от подростков с нормальным содержанием тяжёлых металлов.

Достаточно точным критерием наличия превалирования токсического или гормональноиммунного механизма в формировании и клиническом течении акне у подростков, определены следующие показатели: содержание свинца и ртути,

жизненно необходимых микроэлементов – селена и цинка, количество микроядер в клетках букального эпителия, содержание тестостерона в сыворотке крови и значение иммунорегуляторного индекса. Данные показатели могут служить диагностическими критериями угревой болезни (акне), в результате чего автором достигнута основная цель диссертационного исследования – выявление роли тяжелых металлов в патогенезе угревой болезни (акне) у подростков. Сформулированные в работе выводы соответствуют поставленным задачам. Таким образом, в результате выполненного исследования автором доказана патогенетическая роль тяжелых металлов в развитии угревой болезни.

Работа соответствует научной специальности 3.3.4. Токсикология по направлению «Клиническая токсикология» (Раздел токсикологии, исследующий заболевания человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений с целью научного обоснования методов диагностики, профилактики и терапии отравлений), написана грамотно, стиль изложения доказательный. Автор показала умение самостоятельно вести исследования и обобщать полученные результаты для решения конкретной научной задачи. Работа выполнена профессионально и заслуживает положительной оценки.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат изложен на 24 страницах, хорошо иллюстрирован, полностью отражает содержание диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует ГОСТу.

При общей положительной оценке работы имеются замечание дискуссионного характера и некоторые вопросы.

Замечание:

1. При сравнении результатов исследования разных групп часто не учитывается, соотношение величин показателей с нормативными значениями.

Вопросы:

1. Проводилась ли автором сравнительная оценка влияния тяжелых металлов на выраженность клинических проявлений угревой болезни (акне) у детей и подростков, и если да, то какой из исследуемых металлов является наиболее значимым в развитии угревой болезни?
2. Оценивали Вы особенности формирования и течения других нозологических форм под воздействием тяжелых металлов?
3. В каких клинических ситуациях целесообразно использовать разработанный Вами прогностический алгоритм?
4. Какие меры профилактики могут быть использованы для повышения устойчивости организма подростков к влиянию тяжелых металлов?

Перечисленные замечания и вопросы дискуссионного характера не снижают общей положительной оценки диссертационного исследования.

Заключение.

Диссертационная работа Е.Н. Пильник «Роль тяжёлых металлов в формировании угревой болезни у подростков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача, связанная с разработкой диагностических критериев оценки влияния тяжелых металлов на формирование и течение акне, что имеет существенное значение для токсикологии и патологической физиологии.

По актуальности научного направления и его новизне, методическому уровню и практической значимости полученных результатов работа Пильник Елены Николаевны «Роль тяжелых металлов в формировании угревой болезни у подростков», полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №1786 от 26.10.2023 г.), а её автор Пильник Е.А заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент
главный научный сотрудник
отдела клинической токсикологии
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе
доктор медицинских наук, доцент
(3.3.4. Токсикология)



Б.В. Батоцыренов

Подпись доктора медицинских наук Батоцыренова Б.В. заверяю.

И.о. начальника отдела кадров
ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе



А.А. Торопчина

192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д.3, лит. А.
Тел./факс: +7 (812) 774-93-67, e-mail: sekr@emergency.spb.ru

«30 » сентября 2024 г.