

ОТЗЫВ

официального оппонента

**д.м.н., профессора Сааркоппель Людмилы Мейнхардовны
на диссертационную работу Смирновой Елены Леонидовны
на тему «Обоснование роли клинико-биохимических и молекулярно-
генетических маркеров в прогнозировании характера течения
профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде»,
представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности
14.02.04 - Медицина труда**

Актуальность исследования

Одним из приоритетных направлений медицины труда в условиях развития ведущих отраслей промышленности РФ является проблема обеспечения эффективности и надежности профессиональной деятельности, сохранение должного уровня здоровья работающих, профилактика профессиональной заболеваемости. Вместе с тем, данные официальной статистики последних лет свидетельствуют о перераспределении больных с профессиональной патологией в сторону более молодых работников с меньшим стажем контакта с вредными производственными факторами. С одной стороны, подобные тенденции приводят к возрастанию уровня инвалидизации лиц трудоспособного возраста и, соответственно, снижению трудовых резервов страны. С другой стороны, это свидетельствует о недостаточной эффективности профотбора в профессии, связанные с воздействием вредных факторов рабочей среды и трудового процесса, и низком уровне профилактических мероприятий.

Сроки и темпы формирования хронической профессиональной патологии обуславливают как характер и интенсивность воздействующих факторов, так и индивидуальные особенности организма работающих, такие как поло-возрастные, фенотипические и наследственные характеристики. Ряд современных исследований доказывает существенный вклад генетических

факторов в формирование фенотипических особенностей развития и течения ряда профессиональных заболеваний.

В этой связи важную научную и практическую значимость приобретает оценка степени риска развития и прогрессирования профессиональной патологии как в процессе трудовой деятельности во вредных условиях, так и после ее прекращения.

Вместе с тем, необходимо отметить недостаточный объем научных исследований по изучению особенностей течения основных форм профессиональных заболеваний (вибрационная болезнь и пневмокониоз) в постконтактном периоде у лиц с различной индивидуальной чувствительностью к воздействию производственных факторов, что имеет немаловажное значение для разработки персонифицированных лечебно-профилактических и реабилитационных программ.

Диссертационное исследование Смирновой Е.Л., целью которого стало обоснование прогностической роли клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании характера течения профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде, является, несомненно, актуальным и своевременным научным исследованием. Диссертационная работа выполнена в соответствии с международными нормами и принципами биомедицинской этики.

Научная новизна и теоретическая значимость диссертационного исследования Смирновой Е.Л. заключается том, что на основании полученных результатов исследования существенно расширено представление о роли метаболических и генетических факторов в механизмах формирования вибрационной болезни и пневмокониоза в послеконтактном периоде. Предложенные диссертантом алгоритмы прогнозирования характера течения этих заболеваний в послеконтактном

периоде основаны на комплексном изучении клинико-функциональных, биохимических, метаболических и молекулярно-генетических маркеров.

Впервые проведено изучение различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs11562975 гена TRPM8, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, 4a/b гена NOS3, rs3864180 гена GPC5, rs35224060 гена SIRT1, гена ADRA2B у больных с различными сроками формирования вибрационной болезни.

Определена взаимосвязь показателей клеточного метаболизма с молекулярно-генетическими маркерами и их ассоциации со сроками развития вибрационной болезни.

Впервые исследованы полиморфизмы гена CCR5, 4a/b гена NOS3, VNTR гена IL1RN, гена CASP8 и мутации Z и S в гене SERPINA1 у больных с различными сроками формирования пневмокониоза, выявлены генетические маркеры, ассоциированные с ранними сроками развития пневмокониоза и неблагоприятным течением заболевания в послеконтактном периоде.

Доказанная в диссертационной работе роль клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании характера течения профессиональных заболеваний может быть использована для обоснования дифференцированных подходов к рациональному трудоустройству и персонифицированных лечебно-реабилитационных мероприятий в послеконтактном периоде при вибрационной болезни и пневмокониозе.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений и обусловлена глубоким теоретическим анализом проблемы, четким определением цели и задач исследования, проведенного на современном методическом уровне. Избранный дизайн исследования, большой объем современных общеклинических, биохимических, молекулярно-генетических,

инструментальных и функциональных методов, корректный статистический анализ обеспечили достоверность полученных результатов, выводов, положений и рекомендаций, изложенных в диссертации. Корректный подбор групп обследуемых и объем исходного материала (894 больных профессиональными заболеваниями) также определили достоверность результатов.

Полученные в диссертации научные данные стали основой положений, выносимых на защиту. Приоритет автора в исследованиях по данным вопросам медицины труда подтверждается 67 публикациями, в том числе 22 статьями – в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Основные положения и результаты диссертационной работы апробированы и обсуждены на всероссийских (в том числе с международным участием) и региональных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Экология, экологическая медицина, медицина труда» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования Смирновой Е.Л. имеют важное значение для науки и практики, развития как специальности медицина труда, так и медицинской отрасли знаний в целом. Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации 01201055769.

Основные результаты исследований внедрены в практику работы

клиники профессиональных заболеваний ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, отделения профпатологии МУЗ ГКБ № 2 г. Новосибирска, вошли в лекционный курс кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Результаты диссертационной работы легли в основу пособий для врачей «Система методов клинко-рентгенологического наблюдения за работающими в условиях воздействия пылевого аэрозоля» (Москва 2010); «Прогнозирование характера течения вибрационной болезни в послеконтактном периоде на основании оценки факторов индивидуального риска» (Москва 2011), методических рекомендаций «Прогнозирование характера течения пневмокониозов в послеконтактном периоде на основании оценки факторов индивидуального риска» (Москва 2011) и информационно-методических писем «Оптимизация диспансерного наблюдения больных вибрационной болезнью в послеконтактном периоде на основании молекулярно-генетических и биохимических маркеров» (Москва, 2017); «Молекулярно-генетические и биохимические маркеры особенностей течения основных форм профессиональных заболеваний (вибрационная болезнь, пневмокониоз) в послеконтактном периоде (Москва, 2017).

Оценка содержания диссертации. Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 553 источниками (430 отечественных и 123 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 82 таблицами и 26 рисунками. Текст

диссертации характеризуется академическим стилем, последовательностью и логичностью изложения материала.

При анализе научной литературы автором особое внимание уделено исследованиям, отражающим неспецифические компенсаторные механизмы при воздействии производственных факторов (пылевой аэрозоль, вибрация), реализуемые основными адаптационными системами - нейроэндокринной, антиоксидантной, иммунной. Представлены данные об особенностях метаболических процессов в межклеточном матриксе соединительной ткани. Вместе с тем, отмечено отсутствие данных о генетических полиморфизмах и их влиянии на сроки формирования и течение вибрационной патологии и пневмокониоза в послеконтактном периоде, что аргументирует проведение данного диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» полностью удовлетворяет стандартным требованиям, включает в себя дизайн исследования, характеристику обследованного контингента, этапы исследования, перечень используемых в работе клинико-функциональных, лабораторных и статистических методов. Проведено комплексное обследование 894 больных профессиональными заболеваниями в послеконтактном периоде: 677 пациентов с вибрационной болезнью и 217 больных пневмокониозом. Группу контроля была сформирована на основе популяционной выборки и состояла из 200 здоровых доноров-мужчин. В главе представлены возрасто-стажевые, профессиональные параметры обследуемых групп, санитарно-гигиеническая характеристика условий их труда.

Главы собственных исследований отражают клинико-функциональные особенности течения вибрационной болезни и пневмокониоза, которые определялись как сроками формирования заболеваний, так и длительностью послеконтактного периода.

Несомненным достоинством работы является сопоставительный анализ показателей перекисного окисления липидов и его мембранопатических

эффектов, активности антиоксидантной системы, метаболизма соединительной ткани, состояния гуморального и клеточного иммунитета, а также данных молекулярно-генетического исследования при вибрационной болезни и пневмокониозе в зависимости от темпов формирования заболевания, на различных сроках послеконтактного периода. Выявленные автором биохимические и молекулярно-генетические особенности аргументировали выделение критериев формирования, прогноза течения и исходов изучаемых профессиональных заболеваний, что может иметь большое значение при решении экспертных вопросов и динамическом наблюдении за больными в послеконтактном периоде.

Обсуждение результатов проведено на хорошем уровне с анализом полученных данных и сопоставлением с результатами других научных исследований, что еще раз подтверждает эрудицию автора и глубокую проработку разнообразных вопросов по изучаемой проблеме.

Выводы и практические рекомендации полностью отвечают поставленным задачам, достаточны, обоснованы, отражают научную новизну и теоретическую значимость работы, имеют практическую направленность, являются логическим завершением проведенного диссертационного исследования. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации.

Личный вклад автора заключается в разработке идеи, обосновании и постановке цели и задач исследования, сборе и анализе литературных данных, выборе методов и непосредственном обследовании больных вибрационной болезнью и пневмокониозом, систематизации и интерпретации результатов, формулировке выводов и практических рекомендаций.

Автореферат полностью соответствует основному тексту диссертации, оформлен в соответствии с содержанием п. 25 «Положения о присуждении

ученых степеней». Диссертация в полной мере соответствует профилю Диссертационного совета Д 001.012.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении "Научно-исследовательский институт медицины труда" РАМН и научной специальности 14.02.04 - медицина труда.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Тем не менее, в порядке дискуссии хотелось бы знать мнение автора по следующим вопросам:

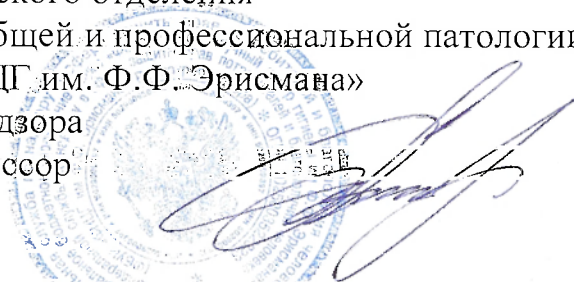
1. Чем автор объясняет повышение частоты сочетания синдромов вибрационной патологии при увеличении длительности послеконтактного периода (с 12 % до 24,6 %) у лиц с ранним формированием данного заболевания?

2. Какие профилактические мероприятия рекомендовал бы автор случае определения повышенного риска развития и неблагоприятного течения профессионального заболевания на этапе профотбора?

Заключение: Диссертационная работа Смирновой Елены Леонидовны на тему «Обоснование роли клинико-биохимических и молекулярно-генетических маркеров в прогнозировании характера течения профессиональных заболеваний в послеконтактном периоде», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.04 - медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований клинико-биохимических и молекулярно-генетических факторов индивидуального риска решена актуальная научная проблема прогнозирования характера течения профессиональных заболеваний. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013 г. №842 (в редакции от 21 апреля 2016 г. №335),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора
медицинских наук, а ее автор Смирнова Елена Леонидовна заслуживает
присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по
специальности 14.02.04 – медицина труда.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник
неврологического отделения
Института общей и профессиональной патологии
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана»
Роспотребнадзора
д.м.н., профессор



Л.М. Сааркоппель

Данные о лице, представившем отзыв на диссертацию:

Сааркоппель Людмила Мейнхардовна

Почтовый адрес: 140014, Российская Федерация, Московская обл., г.
Мытищи, ул. Семашко, д.2

Телефон: рабочий 8- (495)-586-12-34, мобильный (903)-557-83-17

e-mail: erisman-clinic@yandex.ru

Место работы: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный
научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Должность: Ведущий научный сотрудник неврологического отделения
Института общей и профессиональной патологии ФБУН «Федеральный
научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора

04.10.2017 г.

ПОДПИСЬ Сааркоппель ЗАВЕРЯЮ
УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ
ФБУН ФНЦГ ИМ. ЭРИСМАНА
ДМН ПРОФЕССОР
В В ЖУКОВА