

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**комиссии Диссертационного совета 24.1.176.01
по предварительному рассмотрению диссертации
Анохина Николая Николаевича на тему «Молекулярно-генетические
маркеры в развитии бронхолегочной патологии у работников
асбестовых производств», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда**

Комиссия из членов диссертационного совета 24.1.176.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Минобрнауки России в составе:

председателя:

Головковой Нины Петровны – доктора медицинских наук, заведующей лабораторией комплексных проблем отраслевой медицины труда отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

и членов комиссии:

Серебрякова Павла Валентиновича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделением профессиональных и неинфекционных заболеваний внутренних органов от воздействия промышленных аэрозолей клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

Фесенко Марины Александровны – доктора медицинских наук, заведующей лабораторией профилактики нарушений репродуктивного здоровья работников отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»

провела предварительное рассмотрение диссертации и пришла к следующему заключению:

Представленная диссертация по специальности 3.2.4. Медицина труда полностью соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.176.01 и критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в редакции Постановления Правительства РФ 01 октября 2018 г. № 1168 с изменениями от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539), необходимым для допуска диссертации к защите, так как посвящена поиску молекулярно-генетических маркеров как прогностически значимых критериев предрасположенности организма к развитию профессиональных асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы, необходимых для разработки методик персонализированной профилактики на основе комплексного изучения санитарно-гигиенической характеристики условий труда асбестового производства, результатов медицинского осмотра работников и данных молекулярно-генетического и биохимического исследований.

В работе для каждого обследованного работника было проведено детальное изучение профессионального маршрута и уровней запылённости воздуха рабочей зоны за весь период работы. На основании полученных данных рассчитаны индивидуальные экспозиционные дозы пыли за год и за весь период контакта с фактором с учетом процента нахождения на рабочем месте по данным СОУТ. Знание времени нахождения на рабочем месте позволило более точно оценить уровни воздействия фактора на работника. Полученные данные при проведении анализа условий труда работников основных производственных специальностей по добыче и обогащению хризотилового асбеста и результатов периодических медицинских осмотров показали, что при равных уровнях экспозиции и равной длительности воздействия асбестосодержащей пыли наблюдается гетерогенность в развитии

и в тяжести клинического развития асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы.

В настоящее время внимание исследователей направлено на разработку клинико-лабораторных маркеров ранних признаков воздействия неблагоприятных факторов рабочей среды и трудового процесса на организм работающих. Изучение патогенеза профессиональной патологии именно на молекулярном уровне дает возможность разработать алгоритмы диагностики профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. Разработка и внедрение информативных молекулярных критериев ранней диагностики и изучение рисков развития профессиональной патологии позволит прогнозировать развитие и течение заболевания, управлять рисками, проводить реабилитационные мероприятия и осуществлять подбор терапии.

Риск развития профессиональных заболеваний, время, характер и тяжесть патологического процесса связаны не только с воздействием неблагоприятных производственных факторов, вредных и опасных условий труда, но и с индивидуальной чувствительностью организма к ним.

В настоящее время имеются научные данные, которые позволяют разработать медико-генетический подход к первичной профилактике профессиональных заболеваний бронхолегочной системы при воздействии промышленных аэрозолей и их ранней диагностике. Изучение полигенных заболеваний на основе конкретных биохимических и/или иммунологических генетически обусловленных признаков является актуальным направлением в исследованиях, позволяющим понять молекулярные механизмы предрасположенности к заболеваниям.

Работа выполнена в лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ» в рамках тем научно-исследовательских работ: НИОКТР № АААА-А19-119030190068-6 «Научное обоснование совершенствования гигиенических регламентов и оценки рисков при воздействии физических факторов с учетом развития технологического комплекса Российской Федерации», НИОКТР № АААА-А19-119030190049-5 «Разработка

информативных критериев ранних признаков наиболее распространенных нозологических форм профессиональных, производственно-обусловленных и общесоматических заболеваний у работников различных видов экономической деятельности для создания системы комплексной профилактики» и НИОКТР № АААА-А18-118122590110-1 «Разработка молекулярных критериев для оценки индивидуального (персонализированного) риска развития и тяжести течения асбестообусловленных заболеваний органов дыхания».

Цель и задачи исследовательской работы соответствуют содержанию глав диссертации, использованные методы исследования адекватны поставленным задачам. Научные положения и выводы, сформированные автором обоснованы корректно. Достоверность результатов подтверждается применением современных методов исследований, большим объемом репрезентативных данных, современными методами математической статистики. Доля участия в сборе и обработке данных соискателем составляет 85%, анализе и представлении материалов - 90%.

В соответствии с поставленными целью и задачами диссертационной работы был проведен анализ условий труда работников основных производственных специальностей по добыче и обогащению хризотилового асбеста и результатов периодических медицинских осмотров, дана их санитарно-гигиеническая характеристика, рассчитаны дозы пыли, полученные за все время работы для каждого работающего с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены. Автором проанализировано распределение частот генотипов и аллелей у практически здоровых работников, подвергавшихся воздействию асбестовой пыли, и у работников с асбестообусловленной бронхолегочной патологией с учетом стажа работы и значений экспозиционной дозы пыли за весь период работы, проведена оценка оксидативного стресса на основе определения первичных (диеновые конъюгаты, кетодиены) и вторичных (карбонилы) продуктов перекисного окисления липидов и маркера окислительного повреждения

ДНК - 8-ОН-дезоксигуанозина, проанализировано наличие взаимосвязей молекулярно-генетических маркеров с развитием и тяжестью клинического течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии, биохимическими показателями и определены наиболее информативные молекулярно-генетические маркеры оценки риска развития и прогноза течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии для выявления групп высокого риска развития и тяжелого течения патологии среди работников асбестовых производств с учетом индивидуальных особенностей метаболических процессов.

Научная новизна работы определяется тем, что впервые на основе комплексных гигиенических, клинических, молекулярно-генетических и биохимических исследований показано, что у работников асбестовых производств при равных уровнях экспозиции и равной длительности воздействия асбестосодержащей пыли развитие и неблагоприятное течение асбестообусловленной бронхолегочной патологии зависит от генетически детерминированных особенностей метаболических процессов, наибольший вклад в формирование генетической предрасположенности к развитию и тяжелому течению асбестообусловленной бронхолегочной патологии вносят гены системы цитокинов, антиоксидантной защиты и «протеолиз-антипротеолиз».

Результаты проведенного исследования позволили сформировать комплекс молекулярно-генетических маркеров, позволяющий выявлять группы высокого риска развития и тяжелого течения асбестообусловленной патологии органов дыхания для оптимизации профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма. При проведении предварительных и периодических медицинских осмотров лиц, подвергающихся воздействию хризотиловой пыли, либо устраивающихся на такие работы автором предлагается проведение базового скрининга, включающего исследование комплекса полиморфных вариантов генов IL-1 β A511G (rs16944), IL-4 C589T (rs2243250), TGF- β 1 Arg25Pro (rs1800471),

SOD2 C47T (rs4880) и MMP9 Gln279Arg (rs17576). При условии наличия факторов риска развития бронхолегочной патологии (табакокурение, частые повторные ОРЗ – более 3 раз в год, наличие нарушений вентиляционной способности легких, ожирение, наличие сопутствующих эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения иммунитета, отягощенный семейный анамнез по бронхолегочной патологии) рекомендуется проведение дополнительного исследования комплекса SNP - IL-6 C174G (rs1800795), GSTP1 Ile105Val (rs1695), CYP1A1 Ile462Val (rs1048943), TNF- α G4682A (rs1800629), ERHX1 Tyr113His (rs1051740), ERHX1 His139Arg (rs2234922) для прогноза рисков развития асбестообусловленного заболевания, тяжести клинического течения и оптимизации профилактических мероприятий, направленных на сохранение и поддержание состояния здоровья трудоспособного населения.

Основные результаты работы легли в основу разработки 5 методических рекомендаций, утвержденных на Ученом совете ФГБНУ «НИИ МТ» и включены в курс лекций и практических занятий на кафедре медицины труда, авиационной, космической и водолазной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Выявленные информативные маркеры для оценки риска развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии у работающих в контакте с пылью хризотилового асбеста и разработанные методические рекомендации могут быть использованы в системе профилактических и лечебно-диагностических мероприятий. Знание степени индивидуального риска развития асбестообусловленных заболеваний позволит обоснованно сформулировать рекомендации по рациональному трудоустройству или определить показания к углубленному обследованию работающих из группы высокого риска с целью раннего выявления заболевания.

Материалы исследований, отражающие основные результаты и положения диссертационной работы, докладывались и обсуждались на II

Международном Молодёжном Форуме «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», 2018 г., г. Ялта (диплом за 2 место в конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов), на V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья», 2021 г., г. Москва, на XVI Российском Национальном Конгрессе с международным участием «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», 2021 г., г. Владивосток и на 33-м Международном конгрессе по медицине труда (ИСОТ 2022) 2022 г., Мельбурн-Рим.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 9 научных работах, из них 5 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, которые в совокупности достаточно полно отражают содержание работы и представляют научную и практическую ценность для специалистов в области медицины труда.

Проверочная система «Антиплагиат» показала, что в диссертационной работе Анохина Н.Н. 76,33% оригинального текста (дата проверки 22.03.2022г.).

Полученные результаты и дальнейшие перспективы исследований имеют большое медико-социальное значение в решении проблемы профилактики профессиональных заболеваний бронхолегочной системы при воздействии промышленных аэрозолей.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Анохина Н.Н. соответствует паспорту специальности 3.2.4. Медицина труда, а именно пункту 2 «Изучение и оценка профессионального риска у работающих, имеющих контакт с различными видами промышленных аэрозолей и сочетанным действием пылевого и газового факторов. Фундаментальные теоретические исследования по изучению молекулярных и клеточных механизмов действия промышленных аэрозолей на различных этапах формирования патологического процесса».

Заключение:

Диссертационная работа Анохина Николая Николаевича «Молекулярно-генетические маркеры в развитии бронхолегочной патологии у работников асбестовых производств» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (медицинские науки) соответствует профилю Диссертационного совета 24.1.176.01 при ФГБНУ «НИИ МТ» и может быть представлена к защите.

В качестве ведущей организации, дающей отзыв о научно-практической значимости работы (диссертации) рекомендуется (с ее согласия): Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»).

В качестве официальных оппонентов рекомендуются (с их согласия):

Рукавишников Виктор Степанович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» Министерства науки и высшего образования РФ (ФГБНУ ВСИМЭИ).

Шпагина Любовь Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации (педиатрического факультета) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Председатель комиссии:  д.м.н. Головкова Н.П.

Члены комиссии:  д.м.н., профессор Серебряков П.В.

 д.м.н. Фесенко М.А.

« 14 » 04 2022 г.