

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «НИИ МТ»

Д.С.Н., профессор

член-корреспондент РАН



И.В. Бухтияров

«02» ноября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика
Н.Ф. Измерова»**

Диссертация 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 выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ») в лаборатории медико-биологических исследований.

В период подготовки диссертации Анохин Николай Николаевич работал в должности младшего научного сотрудника и врача клинической лабораторной диагностики в лаборатории медико-биологических исследований в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

В 2015 г. Анохин Н.Н. окончил медико-профилактический факультет по специальности 060104 «Медико-профилактическое дело» ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ. В 2016 г. окончил интернатуру ФГБОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ по специальности «Клиническая лабораторная

диагностика». В 2019 г. окончил очную аспирантуру ФГБНУ «НИИ МТ» по направлению подготовки 32.06.01 Медико-профилактическое дело.

Справка № 756 о сдаче кандидатских экзаменов выдана 18.02.2022 г. ФГБНУ «НИИ МТ».

Научные руководители: д.б.н., профессор Кузьмина Л.П. – заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией медико-биологических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» и д.м.н., профессор РАН Ковалевский Е.В. – заведующий отделом по изучению гигиенических проблем в медицине труда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Условия труда работников являются основным фактором риска формирования профессиональной и производственно обусловленной патологии. Оценка уровня воздействия на работников в процессе их трудовой деятельности отдельных факторов трудового процесса и внедрение механизмов управления ими с целью снижения рисков до уровней приемлемых, позволяет сохранять профессиональное здоровье работающих и ведет к сбережению трудовых ресурсов и трудовому долголетию.

В настоящее время в различных отраслях промышленности широко применяется хризотилловый асбест. Его мировое производство составляет более миллиона тонн ежегодно, из них более половины производится в России.

Проблеме влияния пыли асбеста на организм работающих посвящены многочисленные зарубежные и отечественные исследования. В ФГБНУ «НИИ МТ» на протяжении десятилетий проводится изучение влияния пыли асбеста на формирование асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы.

Развитие асбестообусловленной патологии зависит от пылевой нагрузки, длительности воздействия и типа асбеста. Развитие патологического процесса происходит медленно и долгое время остается в начальной стадии без клинических проявлений, что затрудняет своевременную диагностику указанных заболеваний.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что при воздействии промышленных аэрозолей характер развивающейся патологии бронхов и легких, клиническое течение и осложнения определяются не только пылевыми нагрузками, химическим составом, но и индивидуальными особенностями организма, которые могут приводить к повышенной устойчивости или, наоборот, чувствительности организма. Молекулярно-биологические факторы оказывают влияние на защитные механизмы от воздействия фиброгенной пыли на различных этапах патогенеза заболевания.

Таким образом, представляется актуальным исследование биохимических и молекулярно-генетических маркеров как прогностически значимых критериев предрасположенности организма к развитию профессиональных асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы и создание системы персонализированной профилактики.

Научная новизна

Впервые на основе комплексных гигиенических, клинических и молекулярно-биологических исследований показано, что у работников асбестовых производств при равных уровнях экспозиции и равной длительности воздействия асбестосодержащей пыли, раннее развитие и неблагоприятное течение бронхолегочной патологии зависит от генетически детерминированных особенностей метаболических процессов.

На основе комплексного анализа исследований полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов, ферментов антиоксидантной системы, биотрансформации ксенобиотиков, системы «протеолиз-антипротеолиз» и показателей оксидативного стресса в группах работающих асбестовых производств с наличием и отсутствием асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы, подтверждена значимость полиморфных вариантов генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитии асбестообусловленной патологии органов дыхания за счет активации процессов свободнорадикального окисления, выявлены информативные молекулярно-генетические маркеры исследованных систем для оценки риска развития и прогнозирования тяжести течения асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы для включения в систему профилактических мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования позволили расширить представление о влиянии индивидуальных особенностей организма на риски формирования асбестообусловленной бронхолегочной патологии у работников предприятий по добыче и обогащению хризотила.

На основании выполненных молекулярно-генетических и биохимических исследований по изучению систем про- и противовоспалительных цитокинов, биотрансформации ксенобиотиков, «протеолиз-антипротеолиз» и «оксиданты-антиоксиданты» у работников асбестовых производств сформирован комплекс молекулярно-генетических маркеров для 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 и разработаны методические рекомендации, которые могут быть использованы в системе профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Молекулярно-генетическое исследование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию заболеваний при воздействии пыли асбеста и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их мониторинга и ранней профилактики.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным объемом исследования, применением адекватных и современных методов исследования и статистической обработки данных.

Личный вклад автора

Соискателем сформированы цель и задачи работы, разработан общий дизайн исследования, проанализирован большой массив отечественной и зарубежной литературы. Анохин Н.Н. принимал непосредственное участие в сборе и обработке первичного материала, анализе и обобщении полученных результатов, формулировании выводов, подготовке публикаций. Всего было обследовано 679 работников основных производственных специальностей предприятий по добыче и обогащению хризотила и 189 бывших работников с

установленными диагнозами профессиональных заболеваний. Для анализа молекулярно-генетических и биохимических показателей было обследовано 100 работников основных производственных специальностей предприятий по добыче и обогащению хризотила с установленными асбестообусловленными заболеваниями органов дыхания (95 человек с установленным диагнозом асбестоз и 5 человек – с хроническим бронхитом), 200 работников основных производственных специальностей предприятий по добыче и обогащению хризотила без патологии бронхолегочной системы, подвергающиеся воздействию пыли, содержащей волокна хризотила. На основании данных санитарно-гигиенической характеристики условий труда рассчитаны дозы пыли, полученные за все время работы, для каждого работающего с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены, сформированы профессионально-производственные группы работников по экспозиционной дозе пыли за весь период профессионального контакта, стажу, наличию или отсутствию клинических проявлений, конкретной нозологической форме.

На основании анализа характеристики условий труда обследуемых лиц и полученных результатов клиничко-лабораторных исследований выделены информативные молекулярные маркеры для прогнозирования индивидуальных рисков развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии с учетом метаболических особенностей организма.

Связь темы диссертации с планом научных исследований ФГБНУ "НИИ МТ"

Диссертационная работа выполнена в рамках тем научно-исследовательских работ ФГБНУ «НИИ МТ»:

- 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»;

- НИОКТР № АААА-А18-118122590110-1 «Разработка молекулярных критериев для оценки индивидуального (персонифицированного) риска

развития и тяжести течения асбестообусловленных заболеваний органов дыхания».

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, в том числе 4 публикации, входящие в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus) которые в совокупности достаточно полно отражают содержание работы и представляют научную и практическую ценность для специалистов области медицины труда.

1. Кузьмина Л.П., Анохин Н.Н., Хотулева А.Г. Обоснование исследований по изучению молекулярно-генетических маркеров оценки риска развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии / Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 9. С. 102.

2. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Анохин Н.Н., Анварул Н.А. Генетический полиморфизм противовоспалительных цитокинов в оценке риска развития и прогноза течения профессиональной бронхолегочной патологии / Здоровье и окружающая среда. Сборник материалов международной научно-практической конференции. 2018. Т. 1. С.157-158.

3. Кузьмина Л.П., Бухтияров И.В., Ковалевский Е.В., Хотулева А.Г., Безрукавникова Л.М., Цидильковская Э.С., Анохин Н.Н. Научное обоснование методологии оценки риска развития асбестообусловленных заболеваний у работников, подвергающихся воздействию хризотилового асбеста, на основе определения молекулярных маркеров / Актуальные проблемы медицины труда: Сборник трудов ин-та. 2018. С. 603-610.

4. Хафизов К.Ф., Айгинин А.А., Мацвай А.Д., Пимкина Е.В., Сперанская А.С., Кузьмина Л.П., Анохин Н.Н. и др. Спектр мутаций гена SERPINA1 в группе пациентов с профессиональной бронхолегочной патологией / Молекулярная диагностика. Сборник трудов Международной научно-практической конференции. 2018. С.215-216.

5. Анохин Н.Н. Значение полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в патогенезе асбестообусловленных заболеваний / Профессия и здоровье. Материалы 2-ого Международного Молодёжного Форума. 2018. С.11-16.

6. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Анохин Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры системы цитокинов в прогнозировании риска развития и тяжести течения асбестоза / Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. №9. С.668-669.

7. Безрукавникова Л.М., Анохин Н.Н., Цидильковская Э.С. Ассоциация молекулярно-генетических маркеров и показателей оксидативного стресса у работающих в контакте с пылью асбеста / Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. №9. С. 560.

8. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Ковалевский Е.В., Анохин Н.Н., Цхомария И.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов и ферментов антиоксидантной системы с развитием асбестоза / Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60. №12. С.898-903.

9. Kuzmina L.P., Khotuleva A.G., Anokhin N.N. Association of genetic markers with the development of asbestosis / Safety and Health at Work. 2022. Vol. 13, Suppl. – P.253-254.

Заключение

Диссертация Анохина Н.Н. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития медицины труда, а именно сформирован комплекс молекулярно-генетических маркеров, который может быть использован для выявления групп высокого риска развития, прогноза клинического течения асбестобусловленной патологии органов дыхания и разработки персонализированного плана профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма.

Диссертация «Молекулярно-генетические маркеры в развитии бронхолегочной патологии у работников асбестовых производств» Анохина Николая Николаевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, т.к. она полностью соответствует паспорту специальности «Медицина труда», а именно п. 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.» для диссертационной работы.

Таким образом, диссертационная работа Анохина Николая Николаевича соответствует «Положению о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №

842 (редакция от 11.09.2021 г. №1539), и может быть представлена к рассмотрению и защите в диссертационный совет на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании клинического отдела профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ МТ». Присутствовало на заседании 39 человек. Результаты голосования: «за» - 39 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (Протокол № 9 от 02 ноября 2021 г.).

Зам. директора
по научной работе ФГБНУ «НИИ МТ»,
д.б.н., профессор



Л.П. Кузьмина

Секретарь
к.м.н.



Н.А. Анварул

Подписи заведующего отделом д.б.н.
профессора Л.П. Кузьминой и секретаря
к.м.н. Н.А. Анварул удостоверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ МТ»
к.п.н.



О.Е. Перфилова