


УТВЕРЖДАЮ

Врио директора ФБУН
«Уфимский НИИ медицины
труда и экологии человека»


Шайхлисламова Э.Р.
« 24 » мая 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» о научно-практической значимости диссертационной работы Анохина Николая Николаевича «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

Актуальность работы

Основным показателем, характеризующим профессиональный риск нарушения здоровья, является профессиональная заболеваемость, которая напрямую зависит от соблюдения требований по обеспечению безопасных условий труда. Но, несмотря на улучшение условий труда, риск развития патологии, в том числе и заболеваний бронхолегочной системы от воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного действия, на многих предприятиях остается достаточно высоким. Развитие патологического процесса происходит медленно и долгое время остается в начальной стадии без клинических проявлений, что затрудняет своевременную диагностику. Наряду с производственными факторами в развитии профессиональной бронхолегочной патологии важное значение имеет наследственная предрасположенность. Известно, что полиморфизм генов определяет индивидуальную восприимчивость или устойчивость организма к воздействию вредных факторов. В связи с этим, изучение факторов риска,

особенностей формирования профзаболеваний при профессиональном воздействии волокон хризотилового асбеста, а также поиск молекулярно-генетических и биохимических маркеров риска развития асбестообусловленных заболеваний с последующей разработкой и внедрением адресных мероприятий по сохранению здоровья работников является актуальной задачей.

В связи с вышесказанным определена **цель работы** - поиск информативных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы, для разработки персонифицированных профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма работников.

Для достижения поставленной цели в ходе исследования автором решены следующие задачи:

1. Изучены условия труда работников основных производственных специальностей по добыче и обогащению хризотилового асбеста и 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.

2. На основе изучения санитарно-гигиенических характеристик условий труда асбестового производства и результатов периодических медицинских осмотров работников данного производства сформированы профессионально-производственные группы работников, подвергающихся воздействию асбестовой пыли по экспозиционной дозе пыли за весь период профессионального контакта, стажу, наличию или отсутствию клинических проявлений, конкретной нозологической форме.

3. Исследованы полиморфизмы генов про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β A511G (rs16944), IL-4 C589T (rs2243250), IL-6 C174G (rs1800795), IL-10 G1082A (rs1800795), TNF- α G4682A (rs1800629), TGF- β 1 Arg25Pro (rs1800471)), ферментов систем

антиоксидантной защиты (SOD2 C47T (rs4880), GSTP1 Ile105Val (rs1695), CAT G262A (rs1001179)), биотрансформации ксенобиотиков (EPHX1 Tyr113His (rs1051740), EPHX1 His139Arg (rs2234922), CYP-1A1 Ile462Val (rs1048943), CYP-3A4 A/G (rs2740574)) и «протеолиз-антипротеолиз» (SERPINA1 PIZ (rs28929) и PIS (rs17580), MMP9 Gln279Arg (rs17576), MMP12 Asn356Ser (rs652438)). 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.

4. 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-дезоксигуанозин) у практически здоровых работников, подвергавшихся воздействию асбестовой пыли, и у работников с асбестообусловленной бронхолегочной патологией.

5. Проанализировано наличие взаимосвязей молекулярно-генетических маркеров с развитием и тяжестью клинического течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии, биохимическими показателями оксидативного стресса с учетом стажа работы и значений экспозиционной дозы пыли за весь период работы.

6. 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.

Методы исследования, анализ материала

В работе были использованы современные клинико-гигиенические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы

исследования. Используемая методология и собственно методы исследования полностью отвечают поставленной цели и задачам работы.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование выполнено в рамках основных направлений научно-исследовательской деятельности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» в соответствии с планом 3-х НИР: «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» и НИОКТР № АААА-А18-118122590110-1 «Разработка молекулярных критериев для оценки индивидуального (персонифицированного) риска развития и тяжести течения асбестообусловленных заболеваний органов дыхания».

Научная новизна работы

Изучение профессионального маршрута и уровней запыленности воздуха рабочей зоны за весь период работы обследованных на изучаемых предприятиях с расчетом индивидуальных суммарных экспозиционных доз пыли дало возможность сформировать производственно-профессиональные группы для выявления индивидуальной чувствительности к воздействию пыли, содержащей волокна хризотилового асбеста, и оценки риска развития асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы. Выявлено, 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. В формирование генетической предрасположенности к развитию и тяжелому течению асбестообусловленной бронхолегочной патологии наибольший вклад вносят гены системы цитокинов, антиоксидантной защиты и «протеолиз-антипротеолиз». Автором впервые показана ассоциация полиморфных вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов, ферментов антиоксидантной системы, биотрансформации ксенобиотиков, системы «протеолиз-антипротеолиз» с активацией процессов свободнорадикального окисления, развитием и тяжестью течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии. Предложен комплекс молекулярно-генетических маркеров для выявления групп высокого риска развития и тяжелого течения патологии среди работников асбестовых производств с учетом индивидуальных особенностей метаболических процессов.

Обоснованность научных положений и выводов, представленных в диссертации, определяется использованием современных методов исследования – клинико-биохимических, функциональных методов исследования, проведенных у 679 работников основных производственных специальностей предприятий по добыче и обогащению хризотила на базе медсанчасти ПАО «Ураласбест» и 189 бывших работников с установленными диагнозами профессиональных заболеваний (868 исследований - клинический анализ крови, общий анализ мочи, 1736 биохимических исследований, включающих определение концентрации глюкозы, общего холестерина, 2037 функциональных методов исследований (ЭКГ, ФВД, рентген грудной клетки). На базе лаборатории медико-биологических исследований клинического отдела профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний ФГБНУ «НИИ МТ» выполнено 1500 биохимических (**катаболиты ПОЛ** - диеновые конъюгаты, кетодиены и карбонилы, **8-ОН-дезоксигуанозин**), 5100 молекулярно-генетических исследований (**полиморфизмы генов системы**

про- и противовоспалительных цитокинов - интерлейкины -1 β , -4, -6, -10, фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , **полиморфизмы генов системы биотрансформации ксенобиотиков** - микросомальная эпоксидгидролаза-1 Tyr113His и His139Arg, цитохром P-450 1A1 и 3A4, **полиморфизмы генов системы «протеолиз-антипротеолиз»** - матриксные металлопротеиназы -9 и -12, α 1-ингибитор протеиназ PIZ и PIS, **полиморфизмы генов системы «оксиданты-антиоксиданты»** - супероксиддисмутаза 2, глутатион-S-трансфераза P1, каталаза). В группу популяционного контроля по биохимическим показателям вошли практически здоровые лица, не подвергающиеся воздействию вредных и опасных производственных факторов, характерных для исследуемых групп работников – 100 человек. Результаты генетических исследований сопоставлялись с распространенностью полиморфизмов генов изучаемых систем в европейской популяции по данным проекта «1000 геномов». Дизайн исследования и выводы соответствуют поставленным цели и задачам.

Полученные в ходе исследования результаты представлены и обсуждены на 5 Всероссийских и Международных научных конгрессах, в том числе на 33-м Международном конгрессе по медицине труда (ICOH 2022) 6-10 февраля 2022 г.

Содержание работы отражено в 9 печатных работах, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в изданиях, индексируемых в международных базах научного цитирования Scopus – 4. Результаты работы легли в основу разработки 5 методических рекомендаций, утвержденных на Ученом совете ФГБНУ «НИИ МТ». Основные результаты исследований 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.

Объём и структура работы. Диссертационная работа Анохина Н.Н. имеет традиционную структуру: введение, аналитический обзор литературы,

5 глав с обсуждением полученных результатов, выводы, список цитируемой литературы, содержащий 183 источника, из них 113 - зарубежных.

Изложена на 157 страницах и включает 25 таблиц и 19 рисунков. К изложению материала и оформлению диссертации замечаний нет.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Содержание диссертации в полной мере соответствует 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» паспорта заявленной научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Значимость результатов диссертации для науки и практики, возможные конкретные пути их использования

Результаты диссертационной работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Теоретическое значение работы заключается в дальнейшем выявлении информативных маркеров оценки риска развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии у работающих в контакте с пылью хризотила. Важное практическое значение имеет разработка методических рекомендаций, которые могут быть использованы в системе профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Результаты исследований могут быть использованы при оценке степени индивидуального профессионального риска развития асбестообусловленных заболеваний, своевременно определить показания к углубленному обследованию работников из группы высокого риска, обосновать рекомендации по рациональному трудоустройству.

Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном

процессе учреждений высшего медицинского образования при подготовке специалистов-профпатологов.

Работа выполнена на высоком научном уровне, полученные результаты статистически обработаны и детально проанализированы, выводы логически вытекают из содержания выполненного исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, сохраняет структуру и последовательность изложения материала.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать уточняющий вопрос:

1. В диссертационной работе исследованы полиморфные варианты гена альфа1-антитрипсина, доказанного фактора риска развития бронхолегочной патологии. Данный маркер не показал свою значимость в проведенном исследовании и не включен в предлагаемый автором комплекс, с чем это может быть связано?

Заключение

Диссертационная работа Анохина Николая Николаевича «Молекулярно-генетические маркеры в развитии бронхолегочной патологии у работников асбестовых производств», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи в области медицины труда, направленной на сохранение здоровья работников – выявлению информативных молекулярно-генетических маркеров для оценки индивидуальной чувствительности, риска развития и прогноза течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии.

По актуальности, объёму проведённых исследований, методологии и методам исследования, важности основных положений, новизне полученных результатов, сформулированным выводам, их теоретической и практической значимости диссертационная работа Анохина Н.Н. соответствует требованиям

п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г. № 1168, с изменениями от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Анохина Н.Н. заслушан, обсуждён и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека».

Протокол № 2-22 от «26» мая 2022 г.

Отзыв составил:

Главный научный сотрудник отдела медицины труда ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», доктор медицинских наук, доцент

Подпись доктора медицинских наук, доцента Гимрановой Галины Ганиновны, заверяю:

Ученый секретарь ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», кандидат биологических наук

«27» мая 2022 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Адрес: 450106, Российская федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, улица Степана Кувыкина, дом 94

Телефон: (347) 255-19-57, (347) 255-56-84, e-mail: fbun@uniimtech.ru

Личную подпись *Г.Г. Гимранова*
Заверяю *А.В. Шмагирова*
Зав. отделом кадров
ФБУН «Уфимский НИИ медицины
труда и экологии человека»
22.05.2022

Личную подпись *З.Б. Бактыбаева*
Заверяю *А.В. Шмагирова*
Зав. отделом кадров
ФБУН «Уфимский НИИ медицины
труда и экологии человека»
27.05.2022