

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН,
научного руководителя Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-
экологических исследований» Министерства науки и высшего
образования РФ (ФГБНУ ВСИМЭИ)**

РУКАВИШНИКОВА ВИКТОРА СТЕПАНОВИЧА

**на диссертационную работу 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 исследования

Наиболее распространенными вредными факторами производственного процесса являются аэрозоли преимущественно фиброгенного действия. Последствием профессионального контакта с аэрозолями преимущественно фиброгенного действия (АПФД) является возможное развитие пневмокониозов, хронического профессионального бронхита, ряда заболеваний верхних дыхательных путей, онкологических заболеваний органов дыхания. Профессиональная патология от воздействия промышленных аэрозолей на протяжении многих десятилетий занимают одно из первых мест в структуре профессиональных заболеваний бронхолегочной системы.

Многие из профессиональных заболеваний пылевой этиологии, в том числе и асбестообусловленные, сегодня неизлечимы, и их исходом являются инвалидность, стойкая утрата трудоспособности и смерть. Учитывая длительный латентный период, трудность диагностики ранних проявлений пылевых заболеваний, в том числе и асбестообусловленных, отсутствие адекватных методов лечения многих из них, большинство специалистов указывают на безусловный приоритет гигиенических профилактических мероприятий и развития системы диагностики ранних признаков изменений в состоянии здоровья работников, имеющих профессиональный контакт с АПДФ. Однако, несмотря на проводимую модернизацию действующих

предприятий по добыче и обогащению хризотилового асбеста, особенности используемой технологии не позволяют полностью исключить воздействие вредных факторов на организм работников. Это требует дальнейшего углублённого изучения патогенеза и определения рисков развития асбестообусловленной бронхолегочной патологии.

В последние годы доказано, что характер развивающейся профессиональной патологии органов дыхания, особенности клинического проявления определяются не только вредными факторами производственной и окружающей среды, но и индивидуальными особенностями организма. В каждом конкретном случае именно совокупность воздействия пыли и генетических факторов приводит к формированию и развитию той или иной нозологической формы бронхолегочной патологии.

В связи с этим, представляется актуальным поиск информативных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы, для разработки персонализированных профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма работников.

Новизна исследования и полученных результатов

В ходе исследования всем обследованным были определены накопленные экспозиционные дозы пыли с учетом стажа работы в условиях воздействия хризотила и процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены. Оценка санитарно-гигиенической характеристики условий труда работающих в контакте с хризотилсодержащей пылью, результатов медицинского осмотра позволила сформировать профессионально-производственные группы работников, в зависимости от экспозиционной дозы и наличия или отсутствия бронхолегочной патологии.

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.

Результаты статистической обработки данных проведенного исследования позволили оценить индивидуальную чувствительность и риск развития асбестообусловленных заболеваний. Выявлено, что лица с наличием полиморфных вариантов генов цитокинов, протеолитической системы и ферментов антиоксидантной защиты имеют большую предрасположенность к более раннему развитию и тяжелому течению асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы.

Проведенное исследование и данные литературы позволили автору сформировать комплекс молекулярно-генетических маркеров для выявления группы высокого риска развития и тяжелого течения асбестообусловленной патологии органов дыхания для разработки профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма.

Таким образом, прогноз риска развития профессиональных заболеваний бронхолегочной системы от воздействия пыли асбеста и их профилактика должны осуществляться с учетом индивидуальных особенностей организма, состояния метаболических, иммунных процессов и адаптационно-защитных механизмов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне. Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов определяется глубоким теоретическим анализом проблемы, достаточным объемом собранного материала и проведенных исследований, применением современных и адекватных методов исследования и статистической обработки полученных данных, что определило обоснованность положений, выносимых на защиту, заключения и выводов.

На основании изучения санитарно-гигиенических характеристик условий труда асбестового производства и анализа информации, полученной в ходе исследования с использованием принципов оценки индивидуальных

параметров воздействия были получены все необходимые сведения для оценки экспозиции для всех сформированных групп и для каждого, включенного в исследование лица с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены. Анализ результатов проведенного медицинского осмотра и гигиенического исследования позволил сформировать профессионально-производственные группы и выявить информативные молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с повышенным риском развития асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы. Достоверность результатов подтверждается высокой степенью статистической значимости полученных данных исследования.

Значимость для науки и практики результатов диссертационной работы

Диссертационная работа имеет высокую научную и практическую значимость. Результаты, полученные в ходе исследования, дают возможность применять разработанный комплекс молекулярно-генетических маркеров в системе профилактических и лечебно-диагностических мероприятий для прогнозирования высокого риска развития и тяжелого течения асбестообусловленной патологии органов дыхания и позволят обоснованно сформулировать рекомендации по рациональному трудоустройству или определить показания к углубленному обследованию работающих.

Диссертация 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» и НИОКТР № АААА-А18-118122590110-1 «Разработка

молекулярных критериев для оценки индивидуального (персонифицированного) риска развития и тяжести течения асбестобусловленных заболеваний органов дыхания».

Основные результаты и положения диссертационной работы легли в основу разработки 5 методических рекомендаций, докладывались и обсуждались на международных и всероссийских форумах и конференциях, в том числе на 33-м Международном конгрессе по медицине труда (ИСОИ 2022) 6-10 февраля 2022 г. Стоит отметить, что материалы диссертационного исследования Анохина Н.Н. были удостоены 2-го призового места на Конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов II Международного Молодёжного форума «Профессия и здоровье» в 2018 г.

По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов научных исследований, в том числе 4 публикации, входящие в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 157 страницах, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы, включающего 70 отечественных и 113 зарубежных источников. Диссертация структурирована, достаточно последовательна и написана хорошим литературным языком. Материал иллюстрирован 19 рисунками и 25 таблицами.

Введение диссертации содержит актуальность, степень разработанности темы исследования, цель работы, сформулированные задачи и положения, выносимые на защиту, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов исследования, представлены данные о степени достоверности и апробации результатов, а также личный вклад автора.

Первая глава посвящена аналитическому обзору литературы, который в полной мере описывает современные представления о патогенетических механизмах формирования асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы, а также дает представление об участии молекулярных систем про- и противовоспалительных цитокинов, биотрансформации ксенобиотиков, «протеолиз-антипротеолиз» и ферментов антиоксидантной защиты в патогенетических механизмах развития бронхолегочной патологии от воздействия промышленных аэрозолей.

Во второй главе автор описывает дизайн, характеристику, объем и методы исследования, гигиеническую и клиническую характеристику обследованных групп.

Стоит обратить внимание, что автором проведен большой объем работы по анализу санитарно-гигиенических характеристик условий труда работников основных производственных специальностей по добыче и обогащению хризотилового асбеста, рассчитаны дозы пыли, полученные за все время работы для каждого работающего с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены и результатов периодических медицинских осмотров работников. Проведенный анализ позволил сформировать 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 для изучения и оценки вклада молекулярно-генетических маркеров в развитие и тяжесть клинического течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии.

В третьей главе проведена оценка оксидативного стресса на основе определения показателей перекисного окисления липидов и 8-ОН-дезоксигуанозина у практически здоровых работников, подвергавшихся воздействию асбестовой пыли, и у работников с асбестообусловленной бронхолегочной патологией, отражены результаты исследования, которые показали, что повышение уровней маркеров оксидативного стресса ассоциировано

со стажем работы в контакте с асбестосодержащей пылью, суммарной экспозиционной дозой пыли и наличием продолжающегося контакта с фактором, что подтверждает информативность исследования данных показателей в качестве маркеров хронического воздействия асбестосодержащей пыли.

В четвертой главе собственных исследований 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. Выявлено, что информативными молекулярно-генетическими показателями, ассоциированными с развитием и тяжестью клинического течения асбестоза, являются однонуклеотидные полиморфизмы генов систем: про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 бета, интерлейкина-4, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста бета-1), протеолитической (матриксной металлопротеиназы-9) и антиоксидантной (супероксиддисмутазы-2, глутатион-S-трансферазы P1).

Пятая глава содержит анализ наличия 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, который подтверждает значимость полиморфных вариантов генов систем про- и противовоспалительных цитокинов, биотрансформации ксенобиотиков, «протеолиз-антипротеолиз» и «оксиданты-антиоксиданты» в развитии асбестообусловленной патологии органов дыхания за счет активации и интенсификации процессов свободнорадикального окисления.

Заключение диссертационной работы представляет собой обобщение основных результатов исследования и позволяет сделать вывод о достижении автором поставленной цели, решении поставленных задач. Автором представлен комплекс информативные молекулярно-генетические маркеры

систем про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β (rs16944), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), TNF- α (rs1800629) и TGF- β 1 (rs1800471)), биотрансформации ксенобиотиков (EPHX1 (rs1051740), EPHX1 (rs2234922) и CYP1A1 (rs1048943)), «протеолиз-антипротеолиз (MMP9 (rs17576)) и «оксиданты-антиоксиданты» (SOD2 (rs4880) и GSTP1 (rs1695)) для оценки индивидуального риска развития и прогноза течения асбестообусловленной бронхолегочной патологии.

Выводы аргументированы и логично вытекают из полученных результатов исследования, соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» и достаточно полно отражает основное содержание диссертационной работы.

Существенных замечаний по диссертационной работе Анохина Н.Н. нет и работа может быть оценена положительно, но хотелось бы остановиться на некоторых вопросах, которые нуждаются в дополнительных комментариях и не снижают научной ценности диссертации:

1. В результате проведенного исследования автором выявлен объемный комплекс молекулярно-генетических маркеров для прогноза риска развития и тяжелого течения профессиональных заболеваний бронхолегочной системы от воздействия пыли асбеста. Возможно ли выделить среди предложенных маркеров наиболее информативные показатели, которые можно использовать при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров?

2. Какие рекомендации можно дать при выявлении неблагоприятных полиморфных вариантов исследуемых генов работающим в контакте с хризотилсодержащей пылью?

Заключение

Диссертационную работу Анохина Николая Николаевича «Молекулярно-генетические маркеры в развитии бронхолегочной патологии у работников асбестовых производств», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, можно

считать завершенной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи, а именно - выявление информативных молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития асбестообусловленных заболеваний бронхолегочной системы, для разработки персонализированных профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей организма работников.

Диссертационная работа Анохина Николая Николаевича соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, научный
руководитель ФГБНУ ВСИМЭИ
« 25» мая 2022г.

Рукавишников В.С.

Подпись доктора медицинских наук,
профессора, член-корреспондента РАН

Рукавишникова Виктора Степановича

удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБНУ ВСИМЭИ, к.б.н., Т.М.Гуськова



«25» мая 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» Министерства науки и высшего образования РФ (ФГБНУ ВСИМЭИ),

Адрес: 630091, Российская Федерация, Иркутская область, г. Ангарск, 12 «А»
микрорайон, дом 3.

Телефон: +7 (395) 558-69-65

Электронная почта: imt@irmail.ru, rvs_2010@mail.ru