

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации (педиатрического факультета) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России)

ШПАГИНОЙ ЛЮБОВИ АНАТОЛЬЕВНЫ

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

Профессиональная патология – значимая медицинская и социальная проблема. Заболевания от воздействия промышленных аэрозолей с 2010 г. устойчиво занимают по распространённости третье место в структуре профессиональной патологии. Профессиональные заболевания от воздействия неорганической пыли, или аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД) — одни из наиболее распространенных. Заболевания, связанные с условиями труда, снижают трудовые ресурсы и ограничивают трудовое долголетие. Технологические особенности многих производств не позволяют полностью исключить влияние неблагоприятных производственных факторов на организм работающих. Основными возможностями снижения ущерба от профессиональной патологии в современных условиях являются прогноз индивидуальных рисков развития заболевания, профилактика и ранняя диагностика.

Изучение возможных изменений в состоянии здоровья работников при профессиональном воздействии волокон хризотилового асбеста остаются актуальными и в настоящее время. Развитие патологического процесса происходит медленно и долгое время остается в начальной стадии без клинических проявлений,

что затрудняет своевременную диагностику асбестообусловленных заболеваний и приводит к необратимому ремоделированию бронхолегочной системы, развитию хронической дыхательной недостаточности и тяжелых форм патологии, снижению продолжительности и нарушению качества жизни больных. При этом в настоящее время представляется актуальным не только изучение механизмов общих реакций организма на воздействующие производственные факторы, но специфических проявлений этого воздействия у конкретного человека в зависимости от индивидуальных особенностей организма.

Таким образом, 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, является, несомненно, актуальным направлением медицины труда.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В ходе проведенных гигиенических, клинических, молекулярно-генетических и биохимических исследований впервые сформирован комплекс молекулярно-генетических маркеров, позволяющий наиболее точно и объективно выявлять группы высокого риска развития и тяжелого течения асбестообусловленной патологии органов дыхания.

Подробный анализ профессионального маршрута и уровней запыленности воздуха рабочей зоны за весь период работы обследованных позволил рассчитать индивидуальные суммарные экспозиционные дозы пыли хризотилового асбеста и учитывая результаты медицинского осмотра, сведения баз данных о работниках, которым в последние десятилетия были установлены диагнозы профессиональных заболеваний органов дыхания, в совокупности дало возможность автору предположить и в ходе диссертационной работы доказать, что у работников асбестовых производств при равных экспозиционных дозах и равной длительности воздействия асбестосодержащей пыли выявлена гетерогенность в развитии и тяжести клинического течения асбестообусловленной патологии бронхолегочной

системы, что связано с генетически детерминированными особенностями метаболических систем и индивидуальной чувствительностью к воздействию пыли, содержащей волокна хризотилового асбеста.

В результате анализа распределения 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, проведения оценки 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 определено, что наибольший вклад в формирование генетической предрасположенности к развитию и тяжелому течению асбестообусловленной бронхолегочной патологии вносят гены системы цитокинов, антиоксидантной защиты и «протеолиз-антипротеолиз».

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

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается достаточным объемом исследования, применением адекватных и современных методов исследования и статистической обработки данных.

Всего было обследовано 679 работников основных производственных специальностей предприятий по добыче и обогащению хризотила и 189 бывших работников с установленными диагнозами профессиональных заболеваний. 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. В ходе проведения исследования выполнено 1500 биохимических и 5100 молекулярно-генетических исследований. Достоверность результатов подтверждается высокой степенью статистической значимости полученных данных.

Положения, выносимые на защиту, выводы и заключение по результатам диссертационного исследования полностью соответствуют поставленным цели и задачам, научно обоснованы и отражают значимость полученных результатов.

Значимость для науки и практики результатов диссертационной работы

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

Сформированный 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 может быть использован в системе профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Интеграция методологии прецизионного, персонифицированного, предиктивного и пациентоориентированного подходов в практику медицины труда, в том числе молекулярно-генетические исследования, должна предоставить дополнительные возможности выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию заболеваний при воздействии пыли асбеста и наметить пути их мониторинга и ранней профилактики.

Результаты работы легли в основу разработки 5 методических рекомендаций: «Оценка риска развития мезотелиомы плевры у работников асбестовых производств на основе определения биохимических и молекулярно-генетических маркеров окислительного повреждения ДНК», 2017 г.; «Прогноз риска развития рака легких у работников асбестовых производств на основе определения полиморфных вариантов генов системы цитохрома Р-450, эпоксидгидроксилазы и системы «оксиданты-антиоксиданты», 2017 г.; «Оценка риска развития асбестообусловленных заболеваний органов дыхания на основе определения полиморфизма генов системы антиоксидантной защиты», 2018 г. «Технология оценки риска развития асбестоза у работников асбестовых производств на основе комплексного исследования полиморфизмов генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты», 2020 г. «Оценка лабораторных показателей эндогенной интоксикации при профессиональных бронхолегочных заболеваниях», 2021 г.

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» и НИОКТР № АААА-А18-118122590110-1 «Разработка молекулярных критериев для оценки индивидуального (персонифицированного) риска развития и тяжести течения асбестообусловленных заболеваний органов дыхания».

Основные результаты проведенных 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 (Сеченовский Университет).

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), результаты работы докладывались на Всероссийских и Международных форумах и конференциях, в том числе на 33-м Международном конгрессе по медицине труда – ICON-2022, которые в совокупности достаточно полно отражают содержание работы и представляют научную и практическую ценность для специалистов области медицины труда.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 19 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка сокращений. Библиографический список содержит 183 источника, из них 70 отечественных и 113 зарубежных.

Текст диссертации изложен последовательно и логично, написан доступным литературным языком.

Во введении автором обоснована актуальность проведенного исследования, определена цель работы, сформулированы задачи и положения, выносимые на защиту, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов исследования, представлены данные о степени достоверности и апробации результатов.

В первой главе представлен анализ отечественной и мировой литературы, четко структурирован и содержит данные, отражающие современные представления о патогенетических механизмах формирования асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы, показана роль системы «оксиданты-антиоксиданты» в формировании патологии легких, а также участие молекулярных систем в патогенетических механизмах развития бронхолегочной

патологии от воздействия промышленных аэрозолей. На основании анализа литературных данных автор обосновывает актуальность диссертационной работы и формирует комплекс молекулярно-генетических и биохимических показателей для решения поставленной задачи.

Вторая глава содержит дизайн исследования, описание гигиенической характеристики условий труда и контингентов обследованных групп, общей клинической характеристики обследованных групп, объем и методы исследований.

Для реализации поставленных цели и задач был использован комплекс гигиенических, клинических, молекулярно-генетических, биохимических методов исследования и статистической обработки. В ходе исследования было проанализировано 679 медицинских карт работников основных производственных специальностей предприятий по добыче и обогащению хризотила и 189 заключений осмотра терапевта бывших работников с установленными диагнозами профессиональных заболеваний, а также изучены санитарно-гигиенические характеристики условий труда и сформированы группы. По результатам анализа информации в исследование было включено 200 работников без заболеваний бронхолегочной системы и 100 человек с установленными асбестообусловленной патологией органов дыхания (95 человек – «асбестоз» и 5 человек - хронический бронхит). Для каждого, включенного в исследование лица, дана санитарно-гигиеническая характеристика, рассчитаны дозы пыли за все время работы с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены. Таким образом, для оценки значимости полиморфизмов генов изучаемых систем в развитии асбестообусловленной бронхолегочной патологии сформированы профессионально-производственные группы работников, подвергающихся воздействию пыли хризотила в зависимости от наличия или отсутствия бронхолегочной патологии, стажа и экспозиционной дозы пыли за все время работы с учётом процента времени нахождения на рабочем месте в течение смены. Стоит отметить, что был выполнен большой объем биохимических (1500) и молекулярно-генетических (5100) исследований.

В третьей главе отражены результаты биохимических исследований и 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.

Установлено, что при хроническом воздействии асбестосодержащей пыли происходит интенсификация процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует значительное повышение уровней диеновых конъюгатов и кетодиенов при увеличении стажа работы и развитием асбестообусловленной бронхолегочной патологии. Полученные данные дают основание предположить, что длительное воздействие высоких концентраций пыли хризотила приводит к истощению системы антиоксидантной защиты, интенсификации процессов свободнорадикального окисления, повышению активности ПОЛ и прогрессированию воспалительных реакций даже после прекращения воздействия асбеста. Также показано достоверное повышение концентрации 8-ОНдГ в группах сравнения, чем в контрольной группе и группе с установленным диагнозом «асбестоз», может говорить о снижении оксидативного повреждения ДНК при прекращении воздействия вредного фактора на организм. Таким образом, показано, что наиболее информативными показателями для оценки состояния свободнорадикального окисления являются диеновые конъюгаты и кетодиены, а маркером недавнего воздействия хризотила - 8-ОНдГ.

В четвертой главе представлены результаты молекулярно-генетических исследований. Проанализирована частота встречаемости полиморфных вариантов и аллелей 17 генов систем про- и противовоспалительных цитокинов, биотрансформации ксенобиотиков, «протеолиз-антипротеолиз» и «оксиданты-антиоксиданты» 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 с развитием асбестоза ассоциированы однонуклеотидные полиморфизмы генов IL-1 β (rs16944), IL-4 (rs2243250), TGF- β 1 (rs1800471), SOD2 (rs4880) и MMP9 (rs17576), с тяжестью клинического течения асбестоза - IL-4 (rs2243250) и IL-6 (rs1800795), а наличие однонуклеотидных полиморфизмов гена GSTP1 (rs1695) ассоциировано с риском поражения плевры. Таким образом, согласно результатам проведенных исследований установлено, что в развитии асбестообусловленных заболеваний органов дыхания наибольшее значение имеют генетически детерминированные нарушения в системе антиоксидантной защиты и дисбаланс в системах цитокинов и «протеолиз-антипротеолиз».

В пятой главе приведены данные корреляционного анализа между концентрациями катаболитов ПОЛ, 8-ОНdG и полиморфными вариантами изучаемых генов в различных обследованных группах, которые показали высокие уровни взаимосвязи между концентрациями первичных и вторичных продуктов ПОЛ, 8-ОН-дезоксигуанозина и полиморфными вариантами генов систем про- и противовоспалительных цитокинов, биотрансформации ксенобиотиков, «протеолиз-антипротеолиз» и «оксиданты-антиоксиданты»: наличие полиморфных вариантов генов TGF- β 1 Arg25Pro и EPHX1 Tir113His - с повышенным уровнем ДК; генов IL-1 β A511G, TNF- α G4682A и SOD2 C47T – с повышенным уровнем КД; генов IL-4 C589T и MMP9 Gln279Arg – с повышенным уровнем КБ; генов IL-6 C174G, TNF- α G4682A, EPHX1 His139Arg и EPHX1 Tir113His – с повышенным уровнем 8-ОНdG.

Данные результаты подтверждают, что полиморфные варианты генов изученных систем приводят к дисбалансу в системе антиоксидантной защиты, что ведет к чрезмерной продукции активных форм кислорода, повреждению целостности мембран, гибели клеток, высвобождению широкого спектра биологически активных веществ, и как результат – к развитию асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы и обуславливает тяжесть клинического течения.

В заключении обобщены основные результаты исследования и сформирован 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.

Выводы, сформулированные автором, логически следуют из полученных результатов, аргументированы и полностью отражают решение поставленных цели и задач.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», в нем отражено основное содержание диссертационной работы, сохранена структура и последовательность изложения материала.

Положительно оценивая диссертационную работу Анохина Николая Николаевича, отмечая ее актуальность, научную новизну, практическую и теоритическую значимость, в порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующему вопросу:

1. Полиморфные варианты генов системы биотрансформации ксенобиотиков в проведенном диссертационном исследовании оказались менее значимы в формировании асбестообусловленной патологии бронхолегочной системы, чем это может быть обусловлено?

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 квалификационной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи - 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.

Диссертационная работа Анохина Николая Николаевича по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов 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,
заведующий кафедрой госпитальной
терапии и медицинской реабилитации
(педиатрического факультета) ФГБОУ
ВО НГМУ Минздрава России



Л. А. Шпагина

Подпись д.м.н., профессора
Шпагиной Любови Анатольевны
заверяю:



« 03 » 06 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России),

Адрес: 630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г.Новосибирск, Красный проспект, 52.

Тел.: +7 (383) 222-3204

e-mail: rectorngmu@yandex.ru