

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующего кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева Владислава Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного внештатного специалиста профпатолога Министерства здравоохранения Самарской области, доктора медицинских наук, профессора Бабанова Сергея Анатольевича на диссертацию Аникиной Екатерины Валентиновны «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Актуальность диссертационного исследования

Предупреждение и уменьшение негативного влияния профессиональных заболеваний на общественное здоровье и трудовые ресурсы – одна из главных задач медицины труда (Измеров Н.Ф., 2015; Бухтияров И.В., 2022). Наиболее тяжелой и в то же время распространенной патологией является профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ). Это заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием ремоделирования и снижения функции легких, что приводит к инвалидизации и преждевременной смерти больных. По данным Государственного доклада Роспотребнадзора, доля ПХОБЛ составляет 23% профзаболеваний от воздействия химического фактора.

Исходя из концепции этиологически обусловленной гетерогенности ПХОБЛ (Шпагина Л.А. и соавт., 2018), для оптимизации терапевтической стратегии на основе прогнозирования (т.н. прецизионный подход) и улучшения результатов лечения, необходимы дальнейшие исследования закономерностей развития фенотипов в зависимости от гигиенических характеристик воздуха рабочей зоны. В состав многих промышленных аэрозолей входят частицы наноразмерного диапазона.

Малые размеры, увеличение отношения площади поверхности к объему определяют уникальные свойства таких частиц. Физические,

химические и биологические характеристики существенно отличаются и от более крупных частиц пыли, и от свойств веществ на молекулярном уровне.

Известные из фундаментальных исследований эффекты наночастиц – легкое проникновение в макрофаги, альвеолярный, бронхиальный эпителий, могут индуцировать оксидативный стресс, воспаление, фиброобразование. Вместе с тем, особенности клеточно-молекулярных механизмов и клинко-функциональные фенотипы ПХОБЛ, связанные с воздействием ненамеренных наночастиц промышленных аэрозолей до настоящего времени изучены недостаточно. Также еще одной нерешенной задачей медицины труда является мониторинг наночастиц в воздухе рабочей зоны. Поиск маркеров развития ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами одновременно позволит выявить и перспективные маркеры контакта с наночастицами.

Таким образом, диссертационная работа Аникиной Е.В., посвященная изучению закономерностей формирования ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов или кремния, несомненно является актуальной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе по результатам комплексного клинко-гигиенического исследования доказано, что в условиях воздействия ненамеренных наночастиц металлов или кремния развиваются отдельные фенотипы ПХОБЛ.

При воздействии аэрозолей, содержащих преимущественно наночастицы металлов, ПХОБЛ отличается тяжелой одышкой, сухим приступообразным кашлем, выраженной бронхообструкцией и эмфиземой в сочетании с легочным фиброзом, легочной гипертензией.

При воздействии аэрозолей с наночастицами кремния ПХОБЛ характеризуется меньшей выраженностью одышки, меньшей тяжестью бронхообструкцией и эмфиземой, но выраженным легочным фиброзом и снижением диффузионной способности легких.

Показано, что патогенетической основой данных фенотипов являются

клеточно-молекулярные отличия воспаления и интенсивности фиброобразования. У подвергавшихся воздействию наночастиц металлов ПХОБЛ отличается эозинофильным типом воспаления в 47,2% случаев, увеличением доли «классических» моноцитов крови до 95,4%, экспрессии моноцитами CCR5 до 21,56%, повышенными концентрациями в сыворотке крови интерлейкина-5, PIIINP, MPP-9. Клеточно-молекулярными особенностями ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния являются: пауцигранулоцитарный тип воспаления у 44,1% больных, увеличение доли «неклассических» CD14DimCD16+ моноцитов крови до 21,1%, увеличение экспрессии CCR2 моноцитами крови до 11,10%, повышенные концентрации в сыворотке крови PIIINP, FGF-2 и sVCAM-1.

Определены взаимосвязи массовой концентрации наночастиц металлов или кремния с клинико-функциональными показателями и клеточно-молекулярными механизмами. Установлены молекулярные маркеры развития ПХОБЛ в результате воздействия ненамеренных наночастиц металлов или кремния.

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

Достоверность и обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационном исследовании Е.В. Аникиной, не вызывает сомнений, обусловлены четкой формулировкой цели и задач исследования, корректным дизайном.

Данные подтверждаются достаточным объемом выборки, использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Выводы и основные положения, выносимые на защиту, прошли успешную апробацию в рамках научных конференций и конгрессов российского и международного уровней.

Результаты исследования в полной мере представлены в научной литературе, автором опубликовано 11 научных работ, в том числе 1 патент на

изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования Аникиной Е.В. расширяют и существенно дополняют знания о воздействии наночастиц промышленных аэрозолей на здоровье работающих.

Разработаны дополнительные диагностические критерии: для ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов доля CD14+CD16- моноцитов крови 90,1% – 97,4% в сочетании с сывороточной концентрацией интерлейкина-5 2,1 – 3,1 пг/мл, от воздействия наночастиц кремния доля моноцитов крови CD14^{Dim}CD16+ 16,1% – 22,8%, концентрации в крови РІІІNP 83,8 – 102,6 нг/мл и sVCAM 39,9 – 56,9 пг/мл, что оптимизирует диагностику ПХОБЛ.

Полученные данные о фенотипах ПХОБЛ можно использовать для определения терапевтической стратегии.

Материалы диссертационного исследования могут быть рекомендованы для включения в программу обучения преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни», «факультетская терапия, профессиональные болезни», «госпитальная терапия», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология».

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России №АААА- А19-119070390017-

8. Совместно проведены специальные исследования:

иммунофенотипирование моноцитов методом проточной цитофлуориметрии с ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», на базе лаборатории биохимии нуклеиновых кислот, по гранту Российского фонда фундаментальных исследований № 19-04-00836 «Влияние наночастиц неорганической пыли на функциональные свойства макрофагов при хронической обструктивной болезни легких» (2019–2021 гг.).

Диссертационное исследование оформлено в традиционном стиле, изложено на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (включая обзор литературных источников, дизайн исследования, методы исследования, клинико-функциональные и клеточно-молекулярные показатели исследуемых групп, взаимосвязи клинико-функциональных особенностей и клеточно-молекулярных показателей при профессиональной хронической обструктивной болезни легких с условиями труда), обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала.

Список литературы представлен 139 источниками, из которых 107 в зарубежных изданиях. Полученные результаты представлены с помощью 19 таблиц и 1 рисунка.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы работы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая их значимость, методология и методы исследования, представлены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы.

В первой главе диссертации представлены и проанализированы литературные данные об этиологических факторах ХОБЛ в условиях воздействия производственных аэрозолей, роли и функции моноцитарно-макрофагального компонента в патогенезе ПХОБЛ и влиянии наночастиц на формирование воспалительного процесса при ПХОБЛ. Обзор литературы свидетельствует о хорошем знании автором современной литературы по изучаемой проблеме.

Во второй главе представлены санитарно-гигиеническая характеристика условий труда обследуемых лиц, дизайн исследования, характеристика больных, описаны проведенные клинические, лабораторные, инструментальные исследования и методы статистического анализа. Дизайн соответствует цели и задачам исследования, выбранные автором методики исследования современны, стандартизированы, позволяют решить поставленные задачи. На основе системного подхода выполнено комплексное клинико-гигиеническое одноцентровое когортное одномоментное исследование. Соблюдены Российские и международные этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека.

В 3-й и 4-й главах автором изложены результаты исследования. **В третьей главе** даны клинико-функциональные и клеточно-молекулярные показатели исследуемых групп. Выявлены особенности клинических проявлений, вентиляционной функции и клеточно-молекулярных механизмов ПХОБЛ в зависимости от наличия ненамеренных наночастиц различного химического состава в промышленном аэрозоле. Таким образом, определены различия фенотипов и эндотипов в их взаимосвязи с составом промышленного аэрозоля.

В четвертой главе представлены результаты оценки межсистемных взаимосвязей клинико-функциональных особенностей и клеточно-молекулярных показателей при ПХОБЛ с условиями труда. Оценка линейной связи массовых концентраций наночастиц с функциональными и клеточно-молекулярными характеристиками ПХОБЛ показала их значимое влияние на фенотип и патогенез. Установлены молекулярные маркеры, ассоциированные с массовой концентрацией наночастиц, но не с общей концентрацией металлической или кремниевой пыли в воздухе рабочей зоны.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» дан подробный анализ и объяснение результатов собственного исследования Е.В. Аникиной, сопоставление полученных результатов с литературными.

В заключении подведены итоги исследования. Отмечено, что результаты доказали взаимосвязь производственного этиологического фактора с фенотипом ПХОБЛ.

Выводы работы четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам, обоснованы, точно следуют из полученных данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, сохраняет её структуру и последовательность изложения материала, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертация Аникиной Екатерины Валентиновны «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами» соответствует специальности 3.2.4. Медицина труда, а именно пункту 1 – механизмы действия факторов рабочей (производственной) среды и трудового процесса на функциональное состояние человека и состояние его здоровья с целью установления причинно-следственных связей на основе комплексных исследований, пункту 6 – этиология и патогенез профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, механизмы формирования клинических особенностей и вариантов течения, научное обоснование критериев диагностики с использованием широкого спектра современных методов исследований, включая протеомные, геномные, постгеномные технологии.

Вопросы к диссертанту в порядке научной дискуссии.

1. По каким основаниям Вами был выбран для исследования при профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в контакте с промышленными аэрозолями с ненамеренными наночастицами молекулярный маркер sVCAM-1

2. Планируете ли Вы с учетом данных, полученных в Вашем исследовании, инициировать внесение дополнений в действующий приказ Минздрава России от 27 апреля 2012 года №417н «Об утверждении перечня

профессиональных заболеваний», в плане уточнения формулировок приказа и приказа Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» в плане регламентации перечня лабораторных исследований, включаемых в программу обследования работающих в контакте с промышленными аэрозолями с ненамеренными наночастицами?

3. Исходя из полученных Вами характеристик фенотипов профессиональной хронической обструктивной болезни легких, какую программу базисной терапии Вы можете предложить при данном заболевании?

Наличие вопросов носит дискуссионный характер и ни в коей мере не снижает научную и практическую значимость диссертационной работы и ее положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Аникиной Екатерины Валентиновны на тему: «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научная задача – установление этиологически обусловленных фенотипов и патогенетических особенностей профессиональной хронической обструктивной болезни легких, поиск новых диагностических маркеров на основе значимых взаимосвязей с гигиеническими параметрами, что имеет существенное значение для медицины труда.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов работа полностью соответствует

требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Аникина Екатерина Валентиновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Косарева Владислава Васильевича федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист профпатолог Министерства здравоохранения Самарской области

443099, Российская Федерация,
г. Самара, ул. Чапаевская, 89,
тел./факс (846) 333 2976;
e-mail: s.a.babanov@samsmu.ru,
сайт: <http://www.samsmu.ru>

доктор медицинских наук (3.1.29. Пульмонология,
3.2.7. Аллергология и иммунология),
профессор

19.01.2024



Бабанов Сергей Анатольевич

