

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», з.д.н. РФ, д.м.н., профессор, академик РАН

И.В. Бухтияров

«29» октября 2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» о научно-практической ценности диссертации Аникиной Екатерины Валентиновны «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.2.4. Медицина труда

**Актуальность темы исследования.** Диссертационная работа Аникиной Екатерины Валентиновны посвящена актуальной задаче по определению клинико-функциональных, клеточно-молекулярных особенностей профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) в условиях воздействия аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы различного состава.

Сохранение здоровья и трудоспособности работающего населения, снижение профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости являются главными стратегическими задачами современной медицины труда (Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года»).

В условиях современного производства распространенным неблагоприятным фактором производственной среды является промышленный аэрозоль, длительное воздействие которого на работников

приводит к одному из наиболее тяжелых, инвалидизирующих заболеваний – профессиональной хронической обструктивной болезни легких.

В последнее время возрастает интерес к определению физико-химических свойств повреждающих компонентов промышленных аэрозолей мелкодисперсного типа. При анализе состава промаэрозолей, образующихся в ходе распространенных технологических процессов, наличие наночастиц вызывает интерес к исследованию механизма их действия на органы дыхания.

Роль наночастиц в развитии профессиональной бронхолегочной патологии, в том числе ПХОБЛ, крайне мало изучена. Этиологически обусловленная гетерогенность ПХОБЛ определяет актуальность исследований фенотипов заболевания в том числе у работников подвергающихся воздействию аэрозолей содержащих наночастицы.

Знание особенностей воспаления, клинических и функциональных характеристик ПХОБЛ, связанных с воздействием аэрозолей, содержащих наночастицы различного состава, позволит эффективно управлять риском здоровью работников, разработать мероприятия по профилактике, усовершенствовать методику экспертизы связи заболевания с профессией и профпригодности, что делает актуальным данное исследование.

**Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки.** Исследование выполнено в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клеточно-молекулярные и цитогенетические механизмы профессиональных, сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в трудоспособном возрасте. Подходы к профилактике», номер государственной регистрации АААА-А19-119070390017-8 и грантом РФФИ № 19-04-00836 «Влияние наночастиц неорганической пыли на функциональные свойства макрофагов при хронической обструктивной болезни легких» (2019-2021 гг., ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН).

**Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.** Научная новизна исследования заключается в том, что впервые доказано влияние ненамеренных наночастиц различного состава на клиничко-функциональные и клеточно-молекулярные параметры профессиональной хронической обструктивной болезни легких. По результатам комплексного клиничко-гигиенического исследования выявлено формирование отдельного фенотипа и эндотипа заболевания в зависимости от этиологического фактора.

Достоверность данных подтверждается достаточным объемом выборки (70 пациентов ПХОБЛ, 70 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ от воздействия курения табака и 70 человек – здоровые доноры без профессиональных факторов риска здоровью), использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Методология диссертационного исследования основана на системном подходе и направлена на выявление значимых взаимосвязей в системе «производственная среда – организм работающих», а именно связи воздействия аэрозолей с преобладанием ненамеренных наночастиц металлов или кремния на рабочем месте с клиничко-функциональными и клеточно-молекулярными характеристиками ПХОБЛ.

Выявлены ассоциации клиничко-функциональных показателей с клеточно-молекулярным составом, условиями труда и характером производственного аэрозоля.

Научно обоснованы дополнительные маркеры влияния ненамеренных наночастиц различного состава на особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях их воздействия.

Полученные результаты исследования позволят оптимизировать дифференциальную диагностику фенотипов в зависимости от состава

ненамеренных наночастиц в промышленном аэрозоле. Так, в условиях воздействия промышленных аэрозолей с наночастицами металлов развивается фенотип ПХОБЛ с тяжелой эмфиземой, бронхообструкцией, легочной гипертензией, фиброзом. При воздействии аэрозолей с наночастицами кремния ПХОБЛ отличается выраженным снижением диффузионной способности при умеренных значениях бронхообструкции и эмфиземы.

Дополнительным диагностическим критерием ПХОБЛ в условиях воздействия производственного аэрозоля, содержащего наночастицы металлов, является сочетание увеличения в крови доли «классических моноцитов» и концентрации интерлейкина-5, содержащего наночастицы кремния – увеличение в крови доли «неклассических моноцитов» и одновременно повышение концентрации PIIINP и sVCAM-1.

**Обоснованность научных положений и выводов.** На защиту соискателем вынесено три положения, соответствующие поставленной цели и задачам диссертации, а изложение результатов собственных исследований раскрывает каждое из них.

Представленные выводы научно обоснованы, соответствуют задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, логично следуют из полученных результатов.

**Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.** Область диссертационного исследования включает поиск новых диагностических маркеров профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами различного состава. Указанные области исследования соответствуют следующим пунктам паспорта специальности 3.2.4 – медицина труда (медицинские науки):

п.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»;

п.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».

**Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.** Основные результаты, выводы и положения работы включены в программы преподавания дисциплин специалитета «профессиональные болезни», «факультетская терапия, профессиональные болезни», «госпитальная терапия», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «профпатология» ФГБОУ ВО НГМУ. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Основные результаты исследования доложены на конференциях, конгрессах различного уровня.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Полученные данные о взаимосвязи этиологического фактора с тяжестью вентиляционных нарушений, типом клеточного воспаления можно использовать для определения терапевтической стратегии.

Полученные данные могут быть использованы для проведения экспертизы связи ХОБЛ с условиями труда.

В качестве дополнительного критерия профессионального генеза заболевания автором предлагается использование следующих лабораторных показателей

- у работающих в условиях контакта с аэрозолями, содержащими наночастицы металлов – долю «классических» моноцитов крови 90,4%— 97,4%, концентрацию в крови интерлейкина-5 2,1 – 3,1 пг/мл;

- у работающих в условиях контакта с аэрозолями, содержащими наночастицы кремния долю «неклассических» моноцитов крови 16,1% —

22,8%, концентрации в крови PIIINP 83,8 – 102,6 нг/мл и sVCAM 39,9 – 56,9 пг/мл.

Полученные результаты ставят вопрос о необходимости нормирования и гигиенического мониторинга содержания наночастиц в воздухе рабочей зоны с целью профилактики хронической обструктивной болезни легких.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus, 2 работы в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (по состоянию перечня на 19.12.2023 года), а также 1 патент на изобретение.

**Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью отражает содержание диссертации, сохраняет структуру и логику изложения материала. Материалы изложены последовательно, в соответствии с поставленными задачами. Оформлен в соответствии с требованиями п. 25.

В целом работа выполнена на достаточно высоком уровне, но тем не менее, имеются некоторые замечания и вопросы.

**Замечания к работе:** Одна из заявленных задач исследования предполагает изучение состава аэрозолей, содержащих ненамеренные наночастицы и условия труда у работников с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. Непосредственно в тексте работы этому уделено достаточное внимание, однако в выводах выполнение данной задачи не отражено.

В подгруппу обследованных с профессиональной патологией, обозначенную в работе как «ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния», включены, в числе прочих работников, шлифовщики, контактирующие, по данным автора, с аэрозолем корунда ( $Al_2O_3$ ).

### **Вопросы:**

1. Почему, по мнению автора, приоритетная роль в генезе профессиональной ХОБЛ отводится именно наночастицам, тогда как две рассмотренные в рамках исследования подгруппы пациентов с профессиональной ХОБЛ, названные условно как «ХОБЛ от воздействия наночастиц металлов» и «ХОБЛ от воздействия наночастиц кремния» можно традиционно разделить на группы, подвергающихся соответственно воздействию аэрозолей конденсации и дезинтеграции?

2. Каким образом, по мнению автора, следует решать вопросы о возможной связи ХОБЛ с условиями труда, если установленные диагностические лабораторные критерии будут соответствовать уровням, предложенным автором, а показатели запыленности на рабочем месте не будут превышать установленных гигиенических нормативов?

**Заключение.** Диссертационная работа Аникиной Екатерины Валентиновны «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение научной задачи – разработки дополнительных критериев диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия аэрозолей с ненамеренными наночастицами в зависимости от их состава на основании клинико-функциональных и клеточно-молекулярных параметров.

Диссертация Аникиной Е.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. № 1168;

от 26.05.2018 г. № 751; от 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г. № 1539; от 26.09.2022 г. № 1690; от 26.01.2023 г. № 101; от 18.03.2023 г. № 415), 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании клинического отдела профессиональных и производственно обусловленных заболеваний и отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.Измерова». Присутствовало на заседании 24 человека, из них 13 докторов наук, 7 кандидатов наук (протокол № 1 от 29.01.2024 г.).

Отзыв составил:

доктор медицинских наук (специальность:  
3.2.4 Медицина труда), профессор,  
заведующий центром профессиональных  
терапевтического профиля  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт медицины труда имени академика  
Н.Ф. Измерова»



Серебряков П.В.

Подпись д.м.н.. профессора Серебрякова П.В.  
заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ медицины  
труда им. Академика Н.Ф. Измерова», к.п.н.



Перфилова О.Е.

Сведения о ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика  
Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ»)

Адрес организации: 105275, г. Москва, проспект Буденного, д. 31.

Телефон: +7 (495) 365-02-09; факс +7 (495) 366-05-83;

e.mail: [info@irioh.ru](mailto:info@irioh.ru); [www.irioh.ru](http://www.irioh.ru)