

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Стрижакова Леонида Александровича заместителя директора по научной и лечебной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» на диссертационную работу Бушуевой Татьяны Викторовны «Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.4 – «Медицина труда» (Медицинские науки)

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Т.В. Бушуевой посвящена актуальным вопросам профпатологии – совершенствованию методов ранней диагностики и профилактики пневмококковой инфекции у работающих в условиях промышленных аэрозолей.

Стратегическими целями обеспечения национальной безопасности в сфере здравоохранения и здоровья нации являются: увеличение продолжительности жизни, снижение смертности в трудоспособном возрасте, а также совершенствование профилактики и оказания своевременной квалифицированной медицинской помощи. Сохранение здоровья работающего населения является одной из приоритетных задач современной медицины. Ограничение распространения, предупреждение и ликвидация инфекционных болезней — обязанность государства перед населением страны.

В условиях повышенной запыленности и загазованности воздуха в РФ работают более 500 тысяч человек. В последнее время большое значение приобретает тот факт, что загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами способствует распространению и развитию спорадических и вспышечных форм пневмонии среди рабочих, контактирующих с аэрозолями, содержащими металлы. Высокая распространенность инфекционных

заболеваний дыхательных путей среди рабочих, подвергающихся воздействию аэрогенных факторов на производстве, требует разработки мер профилактики. Иммунопрофилактика занимает ведущее место в борьбе с инфекционной патологией. Совершенствование Национального календаря профилактических прививок, а также борьба с проблемами в организации системы вакцинопрофилактики, несомненно, являются значимой инвестицией в будущее. В связи с этим становятся важными поиск и научное обоснование надёжных методов специфической профилактики с обоснованием критериев формирования групп риска.

Актуальность данной проблемы определила цель исследования – научное обоснование концепции специфической профилактики пневмококковой инфекции у работающих в условиях промышленных аэрозолей на основе анализа результатов комплексного клинко-функционального, иммунологического, молекулярно-генетического обследований.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов.**

Автором впервые проведено эпидемиологическое исследование заболеваемости пневмонией среди населения трудоспособного возраста Уральского федерального округа и работающего населения Свердловской области, а также работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

В настоящем исследовании впервые изучен иммунный статус в зависимости от типа аэрозоля и определены особенности формирования фенотипов иммунного ответа при воздействии аэрозолей разного состава. Диссертантом впервые представлены доказательства более частого выявления носительства *S. pneumoniae* у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, а также выявлены различия иммунного ответа не только от вида промышленного аэрозоля, но и от статуса носительства *S. pneumoniae*.

Впервые разработана, апробирована и запатентована методика определения микроэлементного состава индуцированной мокроты и получены новые научные данные о степени его влияние на иммунный статус и бактериальную нагрузку *S. pneumoniae*.

По результатам проведенного исследования автором научно обоснованы критерии формирования иммунокомпromетированных групп среди работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава и впервые предложена научно обоснованная концепция специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей и проведена комплексная оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у работников изучаемых контингентов с оценкой ее эффективности.

В работе определены ведущие производственные и непроизводственные факторы риска для здоровья работников, разработана научно обоснованная комплексная система специфической профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

**Степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,** не вызывает сомнений, поскольку работа Бушуевой Т.В. выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале с применением современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Дизайн работы хорошо продуман. Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждаются адекватностью избранных автором методов исследований, достаточным количеством собственных наблюдений, проведенным статистическим анализом полученных данных.

Для получения объективной информации о состоянии здоровья работающих в условиях промышленных аэрозолей проанализировано 3123 карты

периодического медицинского осмотра работников 400 профессий, занятых в пяти отраслях экономической деятельности, а также углубленное обследование с проведением расширенного иммунологического исследования в клинике 354 человек, отобранных по результатам иммунологического скрининга на ПМО. В ходе исследования проведено 3596 скрининговых и 5779 расширенных лабораторных исследований. Достоверность подтверждается высокой степенью статистической значимости полученных данных. При анализе полученных материалов использованы адекватные способы математической обработки материала.

Положения, выносимые на защиту и выводы работы основаны на практическом материале автора, достаточно отражённом в главах собственных наблюдений, вытекают из содержания диссертации, согласуются с целью и задачами работы, научно обоснованы.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Результаты исследования позволили установить различные типы иммунного ответа при воздействии промышленных аэрозолей разного состава, способствующих микробной колонизации, в том числе *S. Pneumoniae* слизистой верхних дыхательных путей, появлению генов устойчивости к макролидам, ухудшению респираторного здоровья работников со стажем более 10 лет.

Использование современных методов статистической обработки данных позволило выделить алгоритм скрининговых методов, включающий иммунологические показатели на этапе периодических медицинских осмотров для формирования иммунокомпрометированной группы, подлежащей обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции.

Результаты работы легли в основу 1 патента на изобретение «Способ определения элементного состава, содержащегося в респирабельной фракции аэрозолей в мокроте человека»(№2808907), а также 3 патентов на промышленный образец «Алгоритм выбора способа эффективной профилактики пневмококковой инфекции у рабочих подвергающихся

действию промышленных аэрозолей» (№ 116211), «Алгоритм диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями разного состава» (№ 135913), «Алгоритм оценки эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у рабочих, контактирующих с промышленными аэрозолями» (№ 126262).

Материалы диссертации использованы при разработке методики измерений массовой концентрации элементов, содержащихся в респирабельной фракции аэрозолей, в индуцированной мокроте человека, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и обработкой данных по гранулометрическому составу, утвержденной Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой, зарегистрированной в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства средств измерений и (свидетельство № 88-16207-037-RA.RU.310657-2022).

Полученные результаты о состоянии иммунного ответа и наличии генов резистентности к макролидам могут быть использованы в практическом здравоохранении, в частности, будут полезными при выборе схемы специфической профилактики или лечения пневмококковой инфекции, при планировании профилактических и реабилитационных мероприятий у работающих в условиях действия промышленных аэрозолей.

Исследование выполнено в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы на 2021–2025 годы «Научное обоснование системы обеспечения санитарно-гигиенического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» по теме «Влияние изменения микробиоты верхних дыхательных путей в результате воздействия промышленных аэрозолей на здоровье работающих», номер государственной регистрации НИОКТР 121121300182-2.

По материалам диссертации опубликовано 36 научных работ, из них 11 статей, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций, 8 — индексируемых в единой библиографической и реферативной базе Scopus.

Результаты работы нашли широкое отражение на Международных и Всероссийских форумах и конференциях.

### **Оценка содержания диссертационной работы.**

Диссертационная работа оформлена по традиционной форме оформлена в соответствии с установленными требованиями и изложена на 229 страницах машинописного текста. Структура работы четкая и логичная. Диссертация состоит из введения, пяти глав, включая обзор научной литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 282 источников отечественных и зарубежных авторов (108 отечественных и 174 зарубежных). Изложение материала иллюстрировано 38 таблицами и 32 рисунками. Главы, отражающие результаты клинических исследований сопровождаются клиническими примерами

**Во введении** автор обосновывает актуальность темы, определяет цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту, представляет степень разработанности темы исследования и результаты апробации результатов исследования.

**В первой главе представлен** обзор литературы по теме диссертации, достаточно полно охватывающий наиболее существенные отечественные и иностранные источники, посвященные вопросам эпидемиологии пневмококковой инфекции у населения трудоспособного возраста, влияния

промышленных аэрозолей на риск развития респираторных инфекций, роли нарушений иммунной системы в патогенезе пневмококковой инфекции и вопросам профилактики пневмококковых заболеваний. На основании анализа литературных данных авторов дано обоснование актуальности настоящего исследования.

**В второй главе «Материалы и методы»** представлен дизайн ретроспективно-проспективного открытого контролируемого когортного исследования, приведена количественная характеристика объектов, материалов и объёмов исследования, дана характеристика групп обследованных работников, приведены критерии включения и исключения в исследование.

Для реализации поставленной цели и задач автором применен большой объем эпидемиологических, молекулярно-генетических, аналитических, клиничко-иммунологических исследований, результаты которых проанализированы с помощью современных методов статистической обработки.

**Третья глава** посвящена результатам эпидемиологического исследования и их обсуждению. Приводятся данные о достоверном превышении уровня заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста в УрФО по сравнению с РФ. В городских округах Свердловской области с преимущественным размещением предприятий добывающей, обрабатывающей отраслей промышленности заболеваемость населения трудоспособного возраста пневмонией значительно превышает среднеобластные значения, а риск развития внебольничной пневмонии значительно повышается при действии аэрозолей преимущественно фиброгенного действия в классе работы 3.2 и выше.

**В четвертой главе** представлены результаты клиничко-иммунологического скрининга, проведенного на этапе ПМО для обоснования критериев формирования иммунокомпromетированной группы.

У работников всех изучаемых групп формируется недостаточность иммунокомпетентных клеток. Влияние промышленных аэрозолей, независимо от их состава, способствует повышенной восприимчивости к вирусно-бактериальным инфекциям, персистенции *S. pneumoniae* на слизистых дыхательных путей. По результатам исследования распространенность носительства пневмококков среди обследованного контингента значительно превышала показатели контрольной группы.

В результате проведенных на скрининговом этапе клинико-иммунологических исследований разработан и запатентован алгоритм, включающий неспецифические клинические и иммунологические показатели, формирования иммунокомпрометированной группы, подлежащей обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции

**В пятой главе** представлены результаты исследования клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у обследованных работников в зависимости от вида аэрозоля. Различия в составе промышленных аэрозолей определяют тип иммунного профиля работников. При воздействии аэрозолей, содержащих пыль минерального происхождения, формируется иммунный ответ с аутоиммунным компонентом, у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих пыль неорганического происхождения, формируется иммунодефицитное состояние с вовлечением клеточного звена, появляются признаки развития хронического воспалительного процесса на слизистых дыхательных путей, а воздействие смешанных аэрозолей приводит к гипореактивному иммунному ответу.

**В шестой главе** приведен анализ результатов исследования иммунной системы у работников изучаемых групп в зависимости от статуса носительства *S. pneumoniae*, изучена распространенность генов антибиотикорезистентности, проанализированы результаты изучения микроэлементного состава индуцированной мокроты и влияние обнаруженных металлов на иммунный статус и бактериальную нагрузку. У лиц, являющихся бессимптомными носителями *S. pneumoniae*, влияние



промышленных аэрозолей в зависимости от состава проявляется ярче в сравнении со здоровыми работниками, контактирующими с аэрозолями соответствующего класса. При этом формирование вторичной иммунной недостаточности у работников, подвергающихся воздействию аэрозолей смешанного действия, связано с уровнем металлов в мокроте. В ходе анализа полученных результатов углубленного иммунологического обследования разработана и запатентована схема диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у работников изучаемых групп.

В этой же главе приведена оценка эффективности разработанной концепция специфической профилактики, включающей 3 этапа с формированием групп иммунокомпрометированных работников по представленным алгоритмам и их вакцинацией против пневмококковой инфекции с применением 23-валентной полисахаридной вакцины у 597 работников, работающих в условиях воздействия смешанных аэрозолей.

Показано, что проведение специфической профилактики среди иммунокомпрометированных лиц позволяет снизить заболеваемость внебольничной пневмонией у работников, контактирующих с промышленными аэрозолями, снизить частоту ОРВИ и обострений ХОБЛ, качественно улучшить состояние их здоровья.

**Раздел «Заключение»** содержит обобщение всех результатов, полученных автором, которые представлены с аналитической позиции и научно обосновывают выводы и практические рекомендации.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют цели и задачам исследования. Таким образом, диссертационную работу можно считать завершенным научным трудом.

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.

Принципиальных замечаний по работе нет. В целом положительно оценивая диссертационную работу, отмечая ее актуальность, новизну, практическую и теоретическую значимость, в порядке дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:

1. Проводился ли анализ влияния курения табачных изделий на распространенность пневмококкового носительства у работников изучаемых контингентов?

2. При изучении и анализе заболеваемости пневмонией населения трудоспособного возраста в УрФО какой тип пневмонии анализировали? При сравнении результатов анализа заболеваемости между субъектами Свердловской области вы представляете данные по работающему населению, поясните как формировали эти сведения.

#### **Заключение.**

Таким образом, диссертация Бушуевой Т.В., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, на тему «Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы оценки факторов риска и профилактики пневмококковой инфекции у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, внедрению в практику диссертационная работа Бушуевой Татьяны Викторовны «Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (в редакции от 01.10.2018 г. № 1168 , от 26.05.2020 № 751, от 21.03.2021 № 426, от 11.09.2021 №

1539, от 18.03.2023 №415, от 25.01.2024 №62, от 16.10.2024 №1382),  
предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук, а ее автор Бушуева Т.В. заслуживает присуждения ученой  
степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.4 – медицина труда.

/

Заместитель директора по научной  
и лечебной работе ФГБНУ  
«Научно-исследовательский  
институт медицины труда имени  
академика Н.Ф. Измерова»,  
доктор медицинских наук, профессор  
105275, г. Москва,  
Проспект Буденного, д. 31  
+7 (495) 365-02-09  
[info@irioh.ru](mailto:info@irioh.ru)

Л. А. Стрижаков



Подпись Стрижакова Леонида Александровича заверяю  
Секретарь учёного совета

*(Подпись)* (Терещилова О. С.)  
24.11.2024

В объединенный  
диссертационный совет  
99.0.055.02  
На базе ФГБОУ ВО УГМУ  
Минздрава России  
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП  
Роспотребнадзора

### Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Бушуевой Татьяны Викторовны на тему:  
«Научное обоснование и оценка эффективности специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 4.3.2 – «Медицина труда» (Медицинские науки)

1	Фамилия, имя, отчество	Стрижаков Леонид Александрович
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Ученое звание	Профессор
4	Отрасль науки	Медицинские науки
5	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.01.05: Кардиология
6	Полное наименование (в соответствии с уставом, ведомственная принадлежность организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет)	ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»
7	Структурное подразделение, должность	Заместитель директора по научной и лечебной работе
8	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты	105275, г. Москва, Проспект Буденного, д. 31 +7 (495) 365-02-09 info@irioh.ru
9	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций):	

1. Профессиональные инфекционные заболевания / С.А. Бабанов, Р.В. Гарипова, Ю.Ю. Горблянский, И.В. Панова, Е.Л. Потеряева, Л.А. Стрижаков, Л.А. Шпагина. В книге: Профессиональная патология. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Шпагина Л.А., Алексеев В.Б., Амиров Н.Х., Анварул Н.А., Артемова Л.В., Архипов Е.В., Атьков О.Ю., Бабанов С.А., Безрукавникова Л.М., Бодиенкова Г.М., Большакова В.А., Бомштейн Н.Г., Бурякина Е.А., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Гаврылышена К.В., Гарипова Р.В., Гимаева З.Ф. и др. национальное руководство. – Москва, 2024. – С. 525-561.
2. Фенотипические варианты профессиональной бронхиальной астмы (иммунный профиль, цитокины, диагностика и прогнозирование) / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, А.Г. Байкова, А.С. Агаркова // Терапевт. 2024. – № 2. – с. 69-86.
3. Быстро прогрессирующий силикоз: клинические наблюдения / Л.А., Стрижаков, Р.В. Гарипова, С.А. Бабанов, С.В. Гуляев, З.М. Берхеева, Н.Е. Лаврентьева // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63. № 3. – С. 206-211.
4. Фенотипы профессиональной бронхиальной астмы: функциональные, иммунологические особенности, прогнозирование / С.А. Бабанов, А.Г. Байкова, Л.А. Стрижаков, А.С. Агаркова // Врач. – 2022. – Т. 33. № 2. – С. 50-55.
5. Показатели функции внешнего дыхания и факторы риска респираторных заболеваний у пожарных Алматы / Д.В. Винников, Ж.Д. Тулеков, Л.А. Стрижаков, С.А. Бабанов, Н.Е. Лаврентьева // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13. № 4. – С. 14-21.
6. Клинико-иммунологические особенности и прогнозирование при различных фенотипах профессиональной бронхиальной астмы / С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, А.Г. Байкова, Д.С. Будащ, А.С. Агаркова, М.Ю. Вострокнутова // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61. № 7. – С. 436-441.
7. Клиническое наблюдение сочетания саркоидоза и силикоза у работницы горно-обогатительного комбината / М.Ю. Бровко, Л.А. Стрижаков, М.В. Калашников, Д.В. Коновалов, В.И. Шоломова, М.В. Лебедева, Коган Е.А., А.Ш. Янакаева // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60. № 1. – С. 44-47.
8. Иммунологические особенности и прогнозирование при современных формах профессиональных заболеваний легких / Стрижаков Л.А., Бабанов С.А., Будащ, Д.С., Лебедева М.В., Байкова А.Г., Вострокнутова М.Ю.,

**Официальный оппонент:**

Заместитель директора  
по научной и лечебной работе  
Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт  
медицины труда имени академика  
Н.Ф. Измерова»,  
доктор медицинских наук



Л.А. Стрижаков

**Адрес места работы:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (ФГБНУ «НИИ МТ») 105275, г. Москва, Проспект Буденного, д. 31  
+7 (495) 3650209, info@irioh.ru



Подпись заместителя директора по научной и лечебной работе доктора медицинских наук Стрижакова Леонида Александровича заверяю.

Учёный секретарь  
ФГБНУ «НИИ МТ»,  
кандидат педагогических наук



О.Е. Перфилова

« 24 » мая 2024 г.