

## Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук

Масягутовой Ляйли Марселевны

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 4.3.2 – «Медицина труда» (Медицинские науки)

### **Актуальность выполненного исследования**

Состояние здоровья работников, определяющее производительность труда и качество трудовых ресурсов — важный показатель социально-экономического развития современного общества. От состояния здоровья работающего населения во многом зависит развитие национальной экономики. Основной причиной серьезных заболеваний, в том числе бактериемии, менингита и пневмонии, среди взрослого населения во всем мире остаются пневмококки. Загрязнение рабочей зоны аэрозольными частицами вносит существенный вклад в развитие и распространение не только спорадических случаев пневмококковой инфекции, но и групповых заболеваний. Состояние иммунной системы является одним из факторов, определяющих исход колонизации *S. pneumoniae* слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Воздействие аэрогенного фактора на производстве провоцирует изменение иммунологической реактивности с формированием системного воспалительного ответа, активацией окислительно-метаболических процессов, что сопровождается развитием иммунокомпromетированности и повышает риск развития респираторных инфекций. При том во всем мире высокая распространённость *S.pneumoniae*,

а также рост резистентности к антибиотикам диктуют необходимость использования современных профилактических технологий, особенно в группах риска. Все вышесказанное определяет актуальность диссертационного исследования Бушуевой Т.В., посвященное научному обоснованию специфической профилактики заболеваний органов дыхания у рабочих, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей.

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

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

Автором впервые изучена распространенность носительства *S. pneumoniae* и получены новые данные о повышенной частоте встречаемости бессимптомного носительства пневмококков у работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. Выявлены и показаны повышенные уровни нагрузки генами резистентности к антибиотикам-макролидам; выделены особенности формирования иммунного ответа при воздействии аэрозолей разного состава. В работе представлены результаты, подтверждающие, что колонизация слизистой оболочки верхних дыхательных путей *S. pneumoniae* усугубляет изменения иммунной системы, обусловленные воздействием промышленных аэрозолей.

Впервые автором изучен элементный состав мокроты у здоровых работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей и проанализировано влияние элементов на иммунный статус и бактериальную нагрузку *S. pneumoniae*.

Впервые автором сформулирована 3-х этапная концепция формирования иммунокомпromетированных групп с обоснованными

критериями для первоочередной вакцинации против пневмококковой инфекции среди работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей. Показана эффективность предложенной концепции.

**Степень достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,** подтверждается применением современных методов исследований и статистической обработки данных, достаточным объемом клинического материала и собственных наблюдений. Полученные результаты подтверждены рисунками и таблицами.

Дизайн работы соответствует цели и задачам. В ходе выполнения работы проведено 9375 исследований, из которых 3596 – на этапе скрининга и 5779 исследований – на этапе углубленного иммунологического обследования. Для сбора информации использованы современные клинические, функциональные, иммунологические, генетические методы исследований.

Полученные данные обработаны с применением адекватных приёмов математической обработки материала параметрическими и непараметрическими критериями. Достоверность результатов подтверждается высокой степенью статистической значимости полученных данных.

Положения, выносимые на защиту и выводы работы основаны на результатах проведенных исследований, вытекают из материалов диссертации, согласуются с целью и задачами работы, научно обоснованы.

## **Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы, включающие этапность оценки иммунитета, сформулированные типы иммунного ответа, обоснованные критерии иммунокомпрометированности, данные о распространенности носительства *S.pneumoniae* могут применяться при формировании рекомендаций, включающих профилактику заболеваний органов дыхания уже на этапе периодического медицинского осмотра работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей разного состава. Полученные данные распространенности генов антибиотикорезистентности позволят персонифицировать подходы к лечению респираторных инфекции у работников, контактирующих с аэрогенным фактором на производстве.

Разработанная, утвержденная новая методика измерений массовой концентрации элементов, содержащихся в респираторной фракции аэрозолей, в индуцированной мокроте человека, методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и обработкой данных по гранулометрическому составу, утвержденная 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) является перспективным неинвазивным методом оценки влияния элементов, попадающих в органы дыхания на развитие местного и системного иммунного воспаления.

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 широко представлены на Международных и Всероссийских форумах и конференциях.

### **Характеристика содержания диссертационной работы**

Диссертационное исследование оформлено в традиционном стиле, изложено на 229 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, включая обзор научной литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, 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 приводит данные для обоснования актуальности 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.

**Глава 1 – Обзор литературы.** Автор проводит анализ современных отечественных и зарубежных исследований, посвященных заболеваемости внебольничной пневмонией и пневмококковой инфекцией у населения трудоспособного возраста; приводит данные о профессиональных и непрофессиональных факторах риска развития пневмококковой инфекции у населения трудоспособного возраста; актуальные сведения о влиянии металлов на *Streptococcus pneumoniae*; обосновывает актуальность разработки дополнительных показаний к проведению специфической

профилактики пневмококковой инфекции у населения трудоспособного возраста.

**Во 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 применены эпидемиологические, молекулярно-генетические, аналитические, клинико-иммунологические исследования, результаты которых проанализированы с помощью современных методов статистической обработки.

**В третьей главе** представлены результаты эпидемиологического исследования и сравнительный анализ заболеваемости пневмониями населения трудоспособного возраста в субъектах и в целом по УрФО в сравнении с РФ. Показано, что в городских округах Свердловской области с преимущественным размещением предприятий добывающей, обрабатывающей отраслей промышленности заболеваемость населения трудоспособного возраста пневмонией значительно превышает среднеобластные значения. Анализ показывает повышенный риск развития внебольничной пневмонии при действии промышленных аэрозолей в классе работы 3.2 и выше.

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

Полученные результаты скрининга демонстрируют влияние промышленных аэрозолей на местный иммунитет и неспецифические факторы защиты. В процессе обследования работников выбранных

контингентов установлена повышенная распространенность носительства пневмококков по сравнению с контрольной группой. Воздействие промышленных аэрозолей, независимо от состава, повышало восприимчивость к вирусно-бактериальным инфекциям и персистенции *S. pneumoniae* на слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

Полученные на скрининговом этапе результаты подкреплены Патентом на промышленный образец, зарегистрированным в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации, демонстрирующим алгоритм формирования иммунокомпрометированной группы, включающий клинические и иммунологические показатели.

**Пятая глава** посвящена оценке и сравнительному анализу клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у обследованных работников, подвергающихся воздействию разных видов промышленных аэрозолей. Показано, что вид воздействующего аэрозоля определяет 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 резистентности к антибиотикам, проанализированы результаты изучения микроэлементного состава индуцированной мокроты и влияние обнаруженных металлов на иммунный статус и бактериальную нагрузку,

представлены результаты анализа клинико-иммунологической эффективности вакцинации с применением 23-валентной полисахаридной вакцины.

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. Обобщенные результаты сгруппированы в схему диагностики начальных проявлений иммунокомпрометированности у работников изучаемых групп, на которую получен Патент на промышленный образец, зарегистрированной в Государственном реестре промышленных образцов Российской Федерации.

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 промышленных 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 к автореферату и диссертации нет. В целом положительно оценивая диссертационную работу, отмечая ее актуальность, новизну, практическую и теоретическую значимость, в плане дискуссии хотелось бы задать автору несколько вопросов:


1. Чем был обусловлен выбор именно этих генов резистентности?
2. Возможно ли применять разработанную стратегию вакцинации у работников других производств, например, при воздействии биологического фактора?

#### **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.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом медицины труда  
Федерального бюджетного учреждения  
науки «Уфимский научно-исследовательский  
институт медицины труда и экологии человека»  Л.М. Масягутова  
доктор медицинских наук

Республика Башкортостан, 450106, г.Уфа,  
ул. Степана Кувыкина д.94  
Тел. 8(347) 255-57-21  
E-mail fbun@uniimtech.ru

Подпись д.м.н. Л.М. Масягутовой заверяю

Ученый секретарь  
Федерального бюджетного учреждения  
науки «Уфимский научно-исследовательский  
институт медицины труда и экологии человека»  
кандидат биологических наук  З.Б. Бактыбаева

Дата «22» ноября 2024



Личную подпись <u>Бактыбаева З.Б.</u>
Заверяю <u>З.Б.</u>
З.Б. отделом кадров ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

В объединенный  
диссертационный совет  
99.0.055.02  
На базе ФГБОУ ВО УГМУ  
Минздрава России  
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРП  
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	Масягутова Ляйля Марселевна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Ученое звание	
4	Отрасль науки	Медицинские науки
5	Научная специальность, по которой защищена диссертация	14.02.04: Медицина труда
6	Полное наименование (в соответствии с уставом, ведомственная принадлежность организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет)	Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» (Республика Башкортостан, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина д.94)
7	Структурное подразделение, должность	Отдел медицины труда, заведующий
8	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты	Республика Башкортостан, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина д.94 Тел. 8(347) 255-57-21 E-mail <a href="mailto:fbun@uniimtech.ru">fbun@uniimtech.ru</a>

- 9 Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций):
1. Особенности иммунного статуса у работников нефтедобывающей промышленности / Г.Г. Гимранова, Л.М. Масыгутова, В.Т. Ахметшина, Н.А. Бейгул, А.Х. Хусаинова // Тенденции развития науки и образования. Тенденции развития науки и образования. – 2024. – № 109-10. – С. 49-53.
  2. Профессиональная обусловленность интегральных гематологических индексов у работников металлургического производства / Н.В. Власова, Е.Р. Абдрахманова, Л.М. Масыгутова, А.Р. Музафарова, Л.А. Рафикова // Медицина труда и промышленная экология. – 2024. – Т. 64. № 1. – С. 42-49.
  3. Цитогенетические нарушения в клетках слизистых оболочек при воздействии сварочных аэрозолей / Н.В. Власова, Е.Р. Абдрахманова, Л.М. Масыгутова, Л.А. Рафикова, А.Р. Музафарова, Г.М. Чудновец // Санитарный врач. – 2024. – № 1. – С. 55-64.
  4. Отношение врачей к проблеме рационального применения antimicrobных препаратов в клинической практике / Л.М. Масыгутова, Л.Г. Гизатуллина, Е.Р. Абдрахманова, А.Б. Бакиров, В.Т. Ахметшина, Р.Х. Кудакаева, А.Р. Музафарова, Х.Ф. Аралбаев, А.Х. Хусаинова // Медицина труда и экология человека. – 2024. – № 1 (37). – С. 182-192.
  5. Особенности микрофлоры верхних дыхательных путей у работников стоматологического профиля / Л.М. Карамова, Л.Г. Гизатуллина, Н.В. Власова, Л.М. Масыгутова, Г.Р. Башарова // Медицина труда и экология человека. – 2023. – № 2 (34). – С. 57-71.
  6. Видовой состав отдельных штаммов микроорганизмов при развитии болезней верхних дыхательных путей у работников сельскохозяйственного производства / Л.М. Масыгутова, Л.Г. Гизатуллина, М.К. Гайнуллина, Н.В. Власова, Л.А. Рафикова, Р.У. Хайруллин, Х.Ф. Аралбаев, Р.Ш. Иванова // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – № 11. – С. 1261-1266.
  7. Риск формирования профессиональной, производственнообусловленной и общесоматической патологии у работников металлургических производств/ Л.М. Масыгутова, Е.Р. Абдрахманова, Э.Ф. Габдулвалеева, В.А. Перминова // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 280-290.

8. Состояние микробиоценоза верхних дыхательных путей медицинских работников / Н.В. Власова, Л.М. Карамова, Л.Г. Гизатуллина, Л.М. Масыгутова, Н.В. Бояринова // Медицина труда и экология человека. – 2021. – № 2 (26). – С. 101-109.

Заведующий отделом медицины труда  
Федерального бюджетного учреждения  
науки «Уфимский научно-исследовательский  
институт медицины труда и экологии человека»

доктор медицинских наук

Л.М. Масыгутова

Подпись д.м.н. Л.М. Масыгутовой заверяю

Ученый секретарь  
Федерального бюджетного учреждения  
науки «Уфимский научно-исследовательский  
институт медицины труда и экологии человека»  
кандидат биологических наук

З.Б. Бактыбаева



Личную подпись <u>Бактыбаева З.Б.</u>
Заверяю <u>Л.М.</u>
Зав. отделом кадров ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»