

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Фатхутдиновой Лилии Минваги-зовна на диссертацию Рузакова Вадима Олеговича «Подходы к гигиенической оценке промышленных аэрозолей сложного состава с содержанием наночастиц при плавке меди», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1 - Гигиена

Актуальность исследования

Актуальность представленной работы обусловлена необходимостью изучения особенностей воздействия наночастиц, содержащиеся в аэрозолях, загрязняющих воздух рабочей зоны на действующих металлургических предприятиях. Распространённость производств с вторичными наноаэрозолями в воздухе рабочей зоны сегодня существенно превосходит индустрию производства и применения синтетических наноматериалов. Существующие подходы в нормировании аэрозолей в воздухе рабочей зоны не предполагают учет дисперсного состава аэрозолей, что во многом связано с недостатком информации о дисперсном составе аэрозолей на реальных производствах и эффектах воздействия отдельных фракций частиц аэрозоля на здоровье работающих. Отдельной проблемой в изучении частиц различного размера в условиях действующих производств является и отсутствие массовых и доступных методов оценки дисперсного состава аэрозоля, постоянная изменчивость аэрозоля в ходе технологических процессов. Учитывая широкую распространённость металлургических процессов, характеризующихся образованием аэрозолей, потенциально содержащих наночастицы, требуется проведение работ по исследованию их влияния на здоровье работающих и актуализация подходов к нормированию аэрозолей сложного дисперсного состава. Совокупность существующих проблем обусловила необходимость проведения данной работы по изучению состава аэрозоля в условиях действующего производства по переработке меди и роли воздействия наночастиц в его составе на здоровье работающих.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, выбранные методы соответствуют целям и задачам исследования. С целью изучения эффектов воздействия на состояние здоровья работающих медьсодержащих наночастиц использовалась совокупность гигиенических, токсикологических и эпидемиологических исследований. Проведена оценка фактических условий труда на рабочих местах, связанных с воздействием медьсодержащих аэрозолей, качественный и количественный анализ состава аэрозолей в воздухе рабочей зоны при различных технологических процессах (11 рабочих мест, 2219 исследований). Выполнен токсикологический эксперимент по изучению биологических эффектов воздействия наночастиц меди на лабораторных животных (36 белых аутбредных крыс). С целью выявления возможных маркеров воздействия наночастиц меди проведено обследование состояния здоровья работников, связанных в процессе трудовой деятельности с воздействием медьсодержащих аэрозолей на различных технологических этапах производства (биомаркерное исследование с участием 60 работников). Степень обоснованности научных положений представленной работы подтверждается ее дизайном, анализом обсуждаемой проблемы, четким определением цели и задач, репрезентативностью выборки, применением современных методов исследования, корректным использованием чувствительных и информативных методов анализа, а также достаточной апробацией работы на национальных и международных конференциях.

Положения, выносимые на защиту, и выводы соответствуют поставленным цели и задачам и подтверждены полученными результатами.

Полученные в ходе исследования результаты представлены и обсуждены на международных и национальных научно-практических конгрессах, и конференциях, по теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в

том числе 7 статей в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК РФ.

Основные положения и результаты диссертационной работы прошли апробацию на Всероссийской научно-практической конференции «Медико-профилактические мероприятия в управлении химическими рисками» (г. Екатеринбург, 2014 г.); Международном конгрессе «51st Congress of the European Societies of Toxicology Bridging Sciences for Safety» (г. Порто, Португалия, 14-16 сентября 2015 г.); Международном семинаре по современным нанотехнологиям (г. Екатеринбург, 27-29 августа 2015 г.); 2-ом международном конгрессе по безопасности искусственных наночастиц и нанотехнологий «SENN2015» (г. Екатеринбург, 2015 г.); Международном конгрессе «Nanobiotox-2016» (Ираклион, Крит, Греция, 8-15 мая 2016 г.); 8-ом международном конгрессе по нанотехнологиям (Бостон, США, 1-4 июня 2016 г.); 2-ой международной рабочей группе «Modern Nanotechnologies» (г. Екатеринбург, 27-29 августа 2016 г.); Международной конференции «Scanning Probe Microscopy – 2018» (г. Екатеринбург, 26-29 августа 2018 г.); 16-м Российском национальном конгрессе с международным участием «Профессия и здоровье» (г. Владивосток, 2021 г.).

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

Научная новизна диссертации Рузакова В.О. определяется тем, что впервые подтверждено присутствие наночастиц и их агломератов в воздухе рабочей зоны на предприятиях, осуществляющих плавку меди, изучены физико-химические свойства аэрозоля, определены массовые концентрации различных дисперсных фракций частиц меди. Обоснованы и апробированы методы отбора и анализа наночастиц аэрозоля сложного состава в воздухе рабочей зоны в условиях действующего производства, изучены особенности состава аэрозоля воздуха рабочей зоны при плавке меди.

В эксперименте на лабораторных животных показана более высокая токсичность наночастиц по сравнению с микрочастицами меди: снижение уровня гемоглобина, повышение количества ретикулоцитов; снижение активности СДГ и МДА в крови, повышение копропорфирина в моче; рост количества клеток Купфера и замедление репаративной активности гепатоцитов.

Показано, что в условиях воздействия аэрозолей меди с повышением доли наночастиц в общей массе аэрозоля у работников основных профессий металлургического производства отмечается достоверное нарастание концентрации церулоплазмينا в крови, в связи с чем уровень церулоплазмينا в крови может использоваться как маркер воздействия наночастиц меди на организм человека при ингаляционном поступлении.

Значимость результатов диссертации для науки и практики, возможные пути их использования

Результаты, полученные автором в ходе исследования, расширяют представления об особенностях действия вторичных наночастиц меди для уточнённой оценки риска нарушений здоровья работников медеплавильных предприятий.

На основе результатов диссертации был обоснован и направлен для утверждения в комиссию по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию ориентировочный безопасный уровень воздействия медно-меднооксидных аэрозолей конденсации, состоящих преимущественно из субмикронных частиц, включая частицы нанометрового диапазона, представленный среднесменной концентрацией 0,05 мг/м³.

Полученные результаты применены при разработке МУ 1.2.3699-21 «Подходы к экспериментально-токсикологическому обоснованию предельно допустимых концентраций наночастиц в воздухе рабочей зоны», СП 2.2.3670-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда»

Результаты диссертационной работа используются в учебном процессе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора при подготовке кадров

высшей квалификации по программам ординатуры, аспирантуры и дополнительного профессионального образования на курсах повышения квалификации врачей по гигиене и профпатологии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности, подтвержденной публикаций автора

Диссертация включает все необходимые разделы: введение, обзор литературных данных, общую методологию и объекты исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 18 рисунками. Материал изложен логично, последовательно, обладает внутренним единством, стиль изложения – научный.

Во «Введении» показана актуальность темы исследования и представлена степень разработанности темы, сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования в практику, положения, выносимые на защиту, отражены степень достоверности и апробация результатов, публикации, личный вклад автора, структура и объем диссертации.

Материалы первой главы «Обзор литературных данных», посвящены анализу и обобщению литературных данных отечественных и зарубежных авторов, всего проанализировано 289 источников, из них 98 отечественных и 191 зарубежных.

Во второй главе представлен дизайн исследования, описана программа и методы исследования.

Результаты собственного исследования представлены последовательно, в соответствии с поставленными задачами, и изложены в трех главах. В ходе работы изучены условия труда на рабочих местах при плавке меди, дана характеристика физико-химических особенностей аэрозолей на

различных участках, включая дисперсный состав, обоснованы рекомендации по организации отбора проб воздуха в условиях производства.

В токсикологическом эксперименте на крысах определены эффекты воздействия наночастиц меди на отдельные органы-мишени в сравнении с микрочастицами и контрольной группой.

На основе биомаркерного исследования уровень церуллоплазмина в крови предложен как маркер для оценки воздействия наночастиц меди на работников основных профессий металлургического производства при плавке меди.

Даны предложения по нормированию и предложен гигиенический норматив для медно-меднооксидных аэрозолей конденсации.

В «Заключении» кратко представлен обобщенный анализ основных результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту, отражают научную новизну и практическую значимость диссертации.

Автореферат отражает основное содержание диссертации, текст изложен на 27 страницах, содержит 6 таблиц, иллюстрирован 6 рисунками.

Содержание диссертации в полной мере соответствует пунктам 1, 3 паспорта заявленной научной специальности 3.2.1 - «Гигиена».

Замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В целом оценивая диссертационную работу положительно, в порядке научной дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. В чем преимущества предлагаемой методики гигиенической характеристики аэрозоля, содержащего вторичные наночастицы, по сравнению с существующими подходами?
2. В какой период проводились исследования и почему при эпидемиологическом исследовании применялся стандарт периодического медицинского осмотра на уровне Центра профессиональной

патологии в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 г. № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»?

3. В биомаркерном исследовании было показано статистически значимое повышение уровня церуллоплазмина у работников производства с высокой долей наночастиц меди в составе аэрозоля. Однако этот результат не подтвердился в ходе токсикологического эксперимента со сравнением эффектов нано- и микроразмерных частиц меди. С чем может быть связано данное расхождение?

Заключение

Диссертационная работа Рузакова Вадима Олеговича «Подходы к гигиенической оценке промышленных аэрозолей сложного состава с содержанием наночастиц при плавке меди», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1 – Гигиена, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – разработка подходов к гигиенической характеристике и нормированию аэрозолей, содержащих вторичные наночастицы, на предприятиях, осуществляющих плавку меди, на основе оценки биологических эффектов и воздействия на здоровье работающих.

Диссертационная работа Рузакова В.О. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям

п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Рузаков Вадим Олегович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1 – Гигиена.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой гигиены, медицины труда

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

д-р мед. наук., профессор

«31» августа 2023 г.  Лилия Минвагизовна Фатхутдинова

Подпись д.м.н., профессора Л.М. Фатхутдиновой ЗАВЕРЯЮ,

Ученый секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

д-р мед. наук., профессор

«31» августа 2023 г.  Мустафин И.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Адрес: 420012, Россия, Поволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Тел./факс: 8 (843) 236-06-52

Эл. почта: rector@kazangmu.ru

Сайт: <https://kazangmu.ru/>

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

Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Рузакова Вадима Олеговича на тему «Подходы к гигиенической оценке промышленных аэрозолей сложного состава с содержанием наночастиц при плавке меди» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1 - «Гигиена» (медицинские науки)

1	Фамилия, имя, отчество	Фатхутдинова Лилия Минвагизовна
2	Ученая степень	доктор медицинских наук
3	Ученое звание	профессор
4	Отрасль науки	медицинские науки
5	Научная степень, по которой защищена диссертация	14.02.01 - Гигиена
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)
	Структурное подразделение, должность	Кафедра гигиены, медицины труда; заведующий
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты	420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 Тел./факс: 8 (843) 236-06-52 Эл. почта: rector@kazangmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций)	1. Fatkhutdinova, L. Biomarkers of allergic and non-allergic phenotypes of the T2 endotype of bronchial asthma under exposure to fine particles in the ambient air / L. Fatkhutdinova; G. Timerbulatova; O. Skorokhodkina; M. Khakimova; G. Gabidinova; L. Yapparova; S. Zaripov; R. Zalyalov // Allergy. – 2023. - Vol.78. - DOI: 10.1111/all.15616. 2. Фатхутдинова, Л.М. Влияние мелкодисперсных взвешенных частиц в атмосферном воздухе на формирование и течение Т2-эндотипа бронхиальной астмы [Текст] / Л. М. Фатхутдинова, О. В. Скороходкина, Л. И. Яппарова, Хакимова М.Р., Рахимзянов А.Р., Абляева А.В., Носков А.И., Габидинова Г.Ф., Тимербулатова Г.А., Залялов Р.Р. // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 12. – С. 1469-1475. – DOI 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1469-1475.

3. Фатхутдинова, Л.М. Мелкодисперсные взвешенные вещества в атмосферном воздухе как фактор риска бронхиальной астмы у взрослых [Текст] / Л. М. Фатхутдинова, Г. А. Тимербулатова, Ш. Х. Зарипов, Яппарова Л.И., Абляева А.В., Савельев А.А., Сизова Е.П., Залялов Р.Р. // Экология человека. – 2022. – № 12. – С. 875-887. – DOI 10.17816/humeco109943.
4. Габидинова, Г.Ф. Оценка воздействия промышленных одностенных и многостенных углеродных нанотрубок на культуры эпителиальных клеток дыхательных путей человека [Текст] / Г. Ф. Габидинова, Г. А. Тимербулатова, А.Г. Даминова, М.А. Крючкова, Р.Ф. Фахруллин, Л.М. Фатхутдинова // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 12. – С. 1509-1520. – doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1509-1520
5. Фатхутдинова, Л.М. Характеристика загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными веществами на основе данных регионального мониторинга [Текст] / Л.М. Фатхутдинова, Г.А. Тимербулатова, Е.П. Бочаров, Е.П. Сизова, Г.Ф. Габидинова, Л.И. Яппарова, Е.С. Васильев, Р.Л. Шарифуллин, Ш.Х. Зарипов, Р.Р. Залялов // Токсикологический вестник. – 2021. – No 29(6) – С. 24-32. – doi:10.36946/0869-7922-2021-29-6-24-32
6. Тимербулатова, Г.А. Сравнительная характеристика различных волокнистых материалов в экспериментах *in vitro* [Текст] / Г.А. Тимербулатова, П.Д. Дунаев, А.М. Димиев, Г.Ф. Габидинова, Н.Н. Хаертдинов, Р.Ф. Фахруллин, С.В. Бойчук, Л.М. Фатхутдинова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – No 102(4). – С. 501-509. – doi: 10.17816/КМЖ2021-501
7. Scala, G. Multi-walled carbon nanotubes elicit concordant changes in dna methylation and gene expression following long-term pulmonary exposure in mice [Текст] / G. Scala, M.N. Delaval, S.P. Mukherjee, B. Fadeel, A. Federico, D. Greco, T.O. Khaliullin, N. Yanamala, E.R. Kisin, A.A. Shvedova, L.M. Fatkhutdinova // Carbon. – 2021. – No 178. – P. 563-572. – doi: 10.1016/j.carbon.2021.03.045
8. Тимербулатова, Г. А. Методологические основы обоснования безопасных уровней воздействия искусственных наноматериалов (на примере углеродных нанотрубок) (обзор литературы) [Текст] / Г. А. Тимербулатова, Л. М. Фатхутдинова // Токсикологический вестник. – 2021. – Т. 29, № 6. – С. 5-15. – doi: 10.36946/0869-7922-2021-29-6-5-15
9. Фатхутдинова, Л.М. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами [Текст] / Л.М. Фатхутдинова, Е.А. Тафеева, Г.А. Тимербулатова, Р.Р. Залялов // Казанский медицинский журнал. – 2021. – No 102 (6). – С. 862-876. – doi: 10.17816/КМЖ2021-862
10. Khaliullin, T.O. Comparative analysis of lung and blood transcriptomes in mice exposed to multi-walled carbon nanotubes [Текст] / Т.О. Khaliullin, M.S. Newman, A.A. Shvedova, N. Yanamala, E.R. Kisin, L.M. Fatkhutdinova // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2020. – No 390. – P. 114898. – doi: 10.1016/j.taap.2020.114898
11. Анциферова, А.А. Влияние многостенных углеродных нанотрубок на поведенческие функции млекопитающих при их однократном интрафарингеальном и внутривенном введении [Текст] / А. А. Анциферова, Г. А. Тимербулатова, Г. Ф. Габидинова, Д.О. Никитин, А.М. Димиев, Ш.Ф. Гаялтдинов, А.В. Вершинин, П.К. Кашкаров, Л.М. Фатхутдинова // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 244-251. – doi: 10.1134/S1992722320020041
12. Тимербулатова, Г.А. Диспергирование одностенных углеродных нанотрубок в биосовместимых средах / Г. А. Тимербулатова, А. М. Димиев, Т. Л. Хамидуллин, С.В. Бойчук, П.Д. Дунаев, Р.Ф. Фахруллин, Н.Н. Хаертдинов, Н.Н. Порфирьева,

Т.О. Халиуллин, Л.М. Фатхутдинова // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 461-469. – doi: 10.1134/S1992722320040160

13. Тимербулатова, Г.А. Оценка цитотоксичности одностенных углеродных нанотрубок на клеточной культуре макрофагов RAW 264.7 и клетках бронхиального эпителия BEAS-2B [Текст] / Г.А. Тимербулатова, П.Д. Дунаев, Л.М.Фатхутдинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – No 9. – С. 770. – doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-770-771

14. Antsiferova, A.A. Method for quantitative measurements of carbon nanotubes mass amount in liquid and solid media including organic materials [Текст] / A.A. Antsiferova, Yu.P. Buzulukov, V.F. Demin, P.K. Kashkarov, A.A. Gusev, L.M.Fatkhutdinova // International Journal of Nanotechnology. – 2019. – No 6-10. – С. 366-375. – doi: 10.1504/IJNT.2019.106612

Заведующий кафедрой гигиены, медицины труда
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук., профессор

Фатхутдинова Л.М.

Подпись Л.М. Фатхутдиновой ЗАВЕРЯЮ,

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук., профессор



Мустафин И.Г.

«29» июня 2023 г.