

ПРОТОКОЛ № 6

заседания диссертационного совета ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана»
от 06.07. 2017 г.

присутствовали: 20 человек

д.м.н., проф. ТРУХИНА Г.М.; д.м.н., проф. ИЗМАЙЛОВА О.А.; д.м.н., проф. БЕРЕЗНЯК И.В.; д.м.н., проф. ИСТОМИН А. В.; д.м.н., проф. КИРЬЯКОВ В.А.; д.м.н., проф. НОВИЧКОВА Н.И; д.б.н., проф. РЕВАЗОВА Ю.А.; д.б.н., проф. РУМЯНЦЕВА Л.А.; д.м.н., проф. СИНИЦКАЯ Т.А.; д.м.н., проф. СОБОЛЕВСКАЯ О.В.; д.м.н., проф. ТУЛАКИН А.В.; д.м.н., проф. ТАТЯНЮК Т.К.; д.б.н.. ФЕДОРОВА Н.Е.; д.м.н., проф. ЖЕГЛОВА А.В.; д.м.н., проф. СААРКОППЕЛЬ Л.М.; д.м.н., проф. ЯЦЫНА И.В.; д.м.н., проф. СЕРЕБРЯКОВ П.В.; д.м.н., проф. ФЕДИНА И.Н., д.м.н. СУХОВА А.В.; д.м.н., проф. ЧХВИРКИЯ Е.Г.

Слушали:

1. О принятии к защите диссертации **Ошкодерова Олега Анатольевича** на тему: **«Оптимизация диагностики вибрационной болезни с применением нейроспецифических биомаркеров»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.02.04 – Медицина труда**

Научные руководители:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Ракитский Валерий Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор **Кирияков Вячеслав Афанасьевич**

Выступили:

Председатель комиссии по предварительному рассмотрению диссертации Ошкодерова О.А. - д.м.н., профессор Сааркоппель Л.М.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ по предварительному рассмотрению диссертации Ошкодерова Олега Анатольевича на тему: «Оптимизация диагностики вибрационной болезни с применением нейроспецифических биомаркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.04 – Медицина труда

Комиссия в составе 3-х членов диссертационного совета Д 208.107.01:

Председателя

Сааркоппель Людмила Мейнхардовна – основное место работы: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Институт общей и профессиональной патологии, ведущий научный сотрудник неврологического отделения, доктор медицинских наук, профессор

и членов:

Березняк Ирина Владиславовна – основное место работы Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, руководитель отдела гигиены труда, доктор медицинских наук, профессор

Серебряков Павел Валентинович - основное место работы: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Институт общей и профессиональной патологии, руководитель терапевтического отделения, доктор медицинских наук, профессор

провела предварительное рассмотрение диссертации и пришла к следующему заключению:

Представленная диссертация Ошкодерова Олега Анатольевича по специальности 14.02.04 – Медицина труда соответствует профилю диссертационного совета, и требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 февраля 2013 года № 842, в ред. с изменениями, утв. Постановлением Правительства РФ от

21 апреля 2016 года № 335), имеет непосредственное отношение к одной из значимых задач медицины труда: качественной и количественной оценке воздействия вибрационного фактора на физиологические, психические функции организма человека и разработке приоритетных и эффективных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий у работников виброопасных профессий.

Диссертация посвящена актуальной научной проблеме – научному обоснованию наиболее информативных, чувствительных и специфичных показателей в диагностике вибрационной болезни.

Диссертантом впервые разработан и обоснован комплексный подход к оценке степени выраженности вибрационной патологии у горнорабочих с применением диагностических моделей множественной линейной регрессии, учитывающих совокупность нейрофункциональных и лабораторных методов диагностики поражения нервной системы при вибрационной болезни.

Для достижения цели работы решен ряд задач, имеющих научное значение, а также рассмотрены вопросы практически значимые в профпатологии и экспертной работе.

В исследовании впервые для оценки выраженности вибрационной патологии применены современные нейроспецифические показатели: белок S100B и нейронспецифическая енолаза, определена их взаимосвязь с дозой вибрационного фактора и другими биомаркерами степени выраженности вибрационной болезни (ВБ).

В работе отражены новые научные данные об изменении уровней белков в сыворотке крови, специфичных для нервной ткани работников виброопасных профессий. Раскрыта прямая корреляция нарастания титра специфических для центральных отделов нервной системы биомаркеров в крови горнорабочих и изменений при клинико-функциональных исследованиях (электронейромиографии), отражающих патологические изменения в периферических нервах. Уточнены патогенетические механизмы повреждения структур как периферической, так и центральной нервной системы при

воздействии вибрации, в основании которых рассмотрены нейрогуморальные изменения.

Дана сравнительная оценка диагностической чувствительности и специфичности сывороточных белков S100B, HSE и доказаны их высокие значения, преимущественно у работников, контактирующих с общей вибрацией или ее комплексом с локальной.

При исследовании оценены дозные характеристики (корректированный и эквивалентный корректированный уровень) и рассчитана суммарная стажевая доза вибрации (LDUT). В диссертации показана корреляционная связь показателей белкового обмена, гуморального звена иммунитета, нейроспецифических белков и электронейромиографических параметров с LDUT, наиболее сильно выраженная при комплексом воздействии общей и локальной вибрации.

Вклад автора в организацию и проведение исследований составил 85%, в анализ и обобщение полученных результатов - 100%.

Автор диссертации обосновал актуальность, определил цель, задачи исследования, провел поиск и анализ литературных данных, нормативных документов, первичной медицинской документации. Лично осуществлял отбор пациентов с признаками вибрационного поражения, принимал участие в составлении базы данных натуральных, функциональных и лабораторных исследований с последующей математической обработкой полученных результатов; систематизировал, выполнил статистическую обработку и концептуальный анализ фактического материала, обобщение результатов и интерпретацию полученных данных. Написание и оформление рукописи диссертации, публикаций по материалам исследования проведены автором лично.

Диссертант является автором научных положений работы и выводов, обоснования концептуальных и методических основ внедрения клинико-диагностических моделей в практику.

Диссертацию отличает достоверность и обоснованность полученных результатов, определяемых большим объемом данных, всесторонним теоретическим анализом проблемы, рациональным сочетанием санитарно-гигиенических, клинико-функциональных и лабораторных методов научного исследования, применением современных приемов математического анализа, отвечающих цели и задачам исследования.

Исследования проводились на базе Института общей и профессиональной патологии ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана. Обследовано в основной группе 154 рабочих виброопасных профессий горнодобывающей промышленности; средний возраст обследованных составил 47,97±0,45 года, средний стаж – 19,92±0,35 лет. В группу контроля включены 49 рабочих вспомогательных профессий, не связанных с воздействием вибрации, превышающей санитарные нормы, и средний возраст обследованных контрольной группы составлял 48,2±0,46 года, средний стаж – 18,3±0,42 лет.

Гигиенический анализ условий труда выполнен в соответствии с Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». При анализе условий труда обследованного контингента акцент был сделан на оценке вибрационного фактора и включал расчет суммарной стажевой дозы для работников основных профессиональных групп предприятий горнорудной промышленности

Было выполнено углубленное клинико-функциональное обследование пациентов по традиционным методикам с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской Декларации (1975 г с доп. 1983 г).

Лабораторная диагностика включала исследование интегральных гематологических показателей, белкового и липидного обмена, оценку состояния гуморального звена иммунной системы; определение содержания сывороточного белка S100B с помощью тест-системы ElisaKit и концентрации НСЕ в сыворотке крови при помощи набора «NSE-ИФА-БЕСТ». Все исследования выполнены по унифицированным методикам на стандартном

поверенном оборудовании в аккредитованных и сертифицированных лабораториях ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы адекватностью избранных автором методических подходов к оценке состояния здоровья горнорабочих.

Нейрофизиологическое обследование включало стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) с использованием Нейромиографа-МБН.

Для выявления признаков астеноневротического состояния и степени его выраженности у горнорабочих применялась шкала астенического состояния (ШАС) в адаптации Т.Г. Чертовой (1994 г.)

Для оценки значимости методов, применяемых для диагностики вибрационной патологии, рассчитан ряд характеристик диагностического теста – чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

Сравнение групп по количественным переменным при нормальном распределении признака выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента, при распределении отличном от нормального – с использованием критерия Вилкоксона (для связанных групп), критерия Манна-Уитни (для несвязанных групп). Для сравнения качественных признаков применяли классический критерий χ^2 по Пирсону. Степень связи между изучаемыми количественными признаками определялась с помощью корреляционного анализа (по Спирмену и Пирсону) Для разработки диагностических моделей оценки степени выраженности вибрационной болезни использован регрессионный анализ.

С целью интегральной оценки выраженности поражения нервной системы при вибрационном воздействии, исходя из результатов исследования, позволяющих оценить клинико-функциональные параметры с позиции чувствительности, специфичности, корреляционной взаимосвязи, был определен комплекс наиболее объективных диагностических показателей, которые характеризовались высокой диагностической чувствительностью во

всех основных подгруппах обследуемых и имели наиболее значимую корреляционную связь (умеренную и сильную) с суммарной стажевой дозой.

Установлено, что наиболее высокой чувствительностью и специфичностью при лабораторном обследовании горнорабочих с вибрационной болезнью обладают показатели, характеризующие белковый обмен: относительное повышение уровня α 1-глобулина, γ -глобулинов, нарастание уровней Ig G (Se от 0,36 до 0,64; Sp=1); выявлена положительная корреляция этих показателей с LDUT (r от 0,31 до 0,77).

Величина нейроспецифического биомаркера S100B был выше нормы (110 нг/л) и достоверно превышала таковой в III основной подгруппе ($78,6 \pm 2,76$ нг/л) ($146,13 \pm 8,89$ и $104,73 \pm 5,28$ нг/л в I и II подгруппах соответственно); при этом диагностическая чувствительность достигала 0,43 при максимальной специфичности данного показателя (Sp=1) на этапе выраженной клинической картины. Среднегрупповые значения НСЕ не выходили за пределы референсных, однако в основных подгруппах были достоверно выше, чем в контроле ($4,45; 5,59$ и $2,77$ нг/л против $1,39$ нг/л соответственно). Величины показателей S100B и НСЕ также имели достоверную положительную корреляцию между собой ($r=0,61-0,73$), однако в контрольной группе выраженность корреляции была ниже ($r=0,35$).

Показатели стимуляционной ЭНМГ верхних и нижних конечностей обладают значительной степенью диагностической чувствительности (Se до 0,98) при максимально высокой специфичности результатов исследования сенсорных волокон (Sp до 1).

Поэтому, для построения диагностических моделей были использованы показатели электронейромиографического исследования (амплитуда М-ответа моторных волокон, R-латентность моторных волокон, CPB моторных и сенсорных волокон верхних конечностей) и лабораторные показатели (гамма-глобулин, иммуноглобулин G, белок S100B и НСЕ).

Учитывая выявляемые различия в уровнях вышеперечисленных показателей, отмечающихся при ВБ различной степени выраженности,

проведен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Динамика изучаемых диагностических показателей, убедительно коррелирующих со стадией ВБ, дала возможность построить модели линейной регрессии, демонстрирующие темпы их изменения.

На основании регрессионного анализа были получены три модели множественной линейной регрессии, позволяющие определить выраженность ВБ у горнорабочих различных групп (А - с учетом показателей ЭНМГ, В- с учетом показателей ЭНМГ и нейроспецифических показателей, С - с учетом показателей ЭНМГ, нейроспецифических показателей, гамма-глобулина и иммуноглобулина G).

Зависимость значений S100B и HSE от характера воздействующей вибрации, степени выраженности вибрационной патологии, оценка их диагностической чувствительности и специфичности и выявленные корреляционные взаимосвязи нейроспецифических показателей со значимыми в диагностике вибрационной болезни параметрами служат обоснованием применения S100B и HSE в качестве критериев оценки степени вибрационного воздействия и выраженности вибрационной патологии.

Комиссия диссертационного совета подтверждает идентичность текста диссертации, представленной в диссертационный совет, тексту диссертации, размещенной на сайте организации. В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования.

Работа отвечает паспорту заявленной специальности «Медицина труда», соответствуя ее 1, 10 и 11 пунктам в силу того, что в ходе работы проведены исследования по изучению механизмов действия факторов производственной среды (в данном случае общей и локальной вибрации) на функциональное состояние человека (п.1), изучены особенности патогенеза вибрационной патологии и ее клинических вариантов (п.10), проведена оценка реакций организма с разработкой этиологической диагностики на основе

использования клинико-лабораторных и функциональных методов исследований (п.11).

Результаты диссертационной работы Ошкодерова О.А. нашли практическое применение.

По материалам диссертации научно обоснованы положения и разработаны:

- информационно-методическое письмо «Ранняя диагностика поражения периферической нервной системы при вибрационной патологии» (утвержден Ученым советом ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, протокол №10 от 11.11.2015 г.),

- методические рекомендации «Применение комплексной оценки вегетативной регуляции у рабочих виброопасных профессий на современном производстве» (утвержден Ученым советом ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, протокол №10 от 30.11.2016 г.)

- методические указания «Формирование контингентов риска развития патологии периферической нервной системы у подземных горнорабочих» (утвержден Ученым советом ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана, протокол №10 от 30.11.2016 г.)

Материалы диссертации полностью изложены в опубликованных автором 15 научных работах. Недостоверных сведений нет. Представленные диссертация и автореферат полностью соответствуют вариантам, размещенным на сайте учреждения. Выполнены требования к публикации основных научных результатов. В журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ, опубликовано 7 статей:

1. Кирьяков В.А., Крылова И.В., Новикова А.В., Ошкодеров О.А. Клинико-диагностические критерии коморбидных состояний в профпатологии. // X Всероссийский съезд неврологов с международным участием / Материалы съезда.- Нижний Новгород, 2012.-С.653.

2. Ошкодеров О.А., Кирьяков В.А., Антошина Л.И., Сухова А.В. Маркеры нейроиммунологических нарушений при вибрационной болезни // Санитарный врач.-2013.-№10.-С.38-40.

3. Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И. Влияние вибрации на изменение содержания белка S100B в периферической крови горнорабочих // Медицина труда и промышленная экология.-2014.-№8.-С.26-29.

4. Жеглова А.В., Кирьяков В.А., Сухова А.В., Ошкодеров О.А. Оптимизация диагностики вибрационной болезни на основе анализа информативности нейрогуморальных и биохимических параметров // Актуальные проблемы медицины труда. Сохранение здоровья работников как важнейшая национальная задача. Материалы научной конференции с международным участием, под ред. С.В.Гребенькова, И.В.Бойко.-СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014.-С. 126-127.

5. Ошкодеров О.А., Кирьяков В.А., Антошина Л.И. Оценка значимости белка SB-100 в качестве нейроиммунологического маркера поражений нервной системы у горнорабочих// Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания / Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, под ред. профессора А.Ю. Поповой, академика РАН Н.В.Зайцевой.-Пермь: Книжный формат, 2014. -С.469-472.

6. Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А., Антошина Л.И., Жеглова А.В. Изменения белка SB 100 на ранней стадии вибрационной патологии // Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием "Медико-экологические проблемы здоровья работающих Северо-Западного региона и пути их решения", посвящённой 90-летию ФБУН "СЗНЦ гигиены и общественного здоровья", 4-5 декабря 2014 года.- г. Санкт-Петербург: Коста, 2014. -С.62-65

7. Жеглова А.В., Ошкодеров О.А. Донозологическая диагностика поражений ко стн о-с уставного аппарата при воздействии неблагоприятных условий труда // Материалы 10-й Евразийской научной конференции "Гигиеническая донозологическая диагностика и донозологическая коррекция

здоровья при формировании здорового образа жизни", под редакцией профессора М.П.Захарченко.- г. Санкт-Петербург: Крисмас+, 2014. -С.156-158.

8. Лапко И.В., Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Жеглова А.В., Ошкодеров О.А. Воздействия комплекса физических факторов на нейрогормональную регуляцию у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения // Санитарный врач.-2015.-№2.-С.9-15.

9. Кирьяков В.А., Лапко И.В., Павловская Н.А., Жеглова А.В., Ошкодеров О.А. Изменения уровней гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения // Санитарный врач. -2015.-№3.-С.46-52.

10. Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Антошина Л.И., Жеглова А.В., Сухова А.В. Ошкодеров О.А. Изменение показателей белка S100B в крови и цереброспинальной жидкости при черепно-мозговой травме и осложнениях артериальной гипертензии // Санитарный врач.-2015.-№5-6.-С.44-49.

11. Ошкодеров О.А. Оценка значимости белка SB 100 в качестве нейроиммунологического маркера поражений нервной системы у горнорабочих // Современные подходы к обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения России / Материалы научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН, заслуженного деятеля науки РФ А.И. Потапова, под ред. академика РАН, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ В.Н. Ракитского,- М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и Ко», 2015.-С. 193-198.

12. Лапко И.В., Кирьяков В.А., Павловская Н.А., Ошкодеров О.А., Климкина К.В. Выбор информативных лабораторных биомаркеров для раннего выявления изменений нейрогуморальной регуляции и углеводного обмена у рабочих горнодобывающей промышленности и машиностроения // Гигиена и санитария. -2016.-№95(11).-С.1061-1065.

13. Кирьяков В.А., Жеглова А.В., Климкина К.В., Ошкодеров О.А. Оценка состояния поясничного отдела позвоночника у больных вибрационной болезнью // Санитарный врач. -2016. -№3.- С. 37-40.

14. Лапко И.В., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А., Климкина К.В. Оценка гипоталамо-гипофизарных изменений у больных профессиональными заболеваниями от воздействия комплекса физических факторов // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания / Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 томах; под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой.-Пермь: Книжный формат, 2016.-Т.2. -С.124-127.

15. Сааркоппель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкодеров О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология.-2017.-№2.-С. 6-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По актуальности, научной новизне, объему и методическому уровню, обоснованным выводам и научно-практической значимости диссертация Ошкодерова Олега Анатольевича на тему: «Оптимизация диагностики вибрационной болезни с применением нейроспецифических биомаркеров», является научно-квалификационной работой, соответствует профилю Диссертационного Совета Д.208.107.01 на базе ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора и может быть представлена к защите.

В качестве ведущей организации рекомендуется (с ее согласия):

Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

В качестве официальных оппонентов рекомендуются (с их согласия):

1. Суворов Вадим Германович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда», заведующий отделением реабилитации профессиональных и неинфекционных заболеваний
2. Бабанов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Самарский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии

Результаты открытого голосования: За - 20 чел.; Против - нет; Воздержавшихся – нет

Решение Диссертационного совета 208.107.01:

1. Диссертационная работа Ошкодерова Олега Анатольевича на тему: «Оптимизация диагностики вибрационной болезни с применением нейроспецифических биомаркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.04 – Медицина труда принимается к защите.

2. В качестве ведущей организации назначается Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (согласие имеется); **в качестве официальных оппонентов:** Суворов Вадим Германович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда», заведующий отделением реабилитации профессиональных и неинфекционных заболеваний (согласие имеется); Бабанов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета (согласие имеется).

3. Защита диссертации назначается на 26 октября 2017 г.

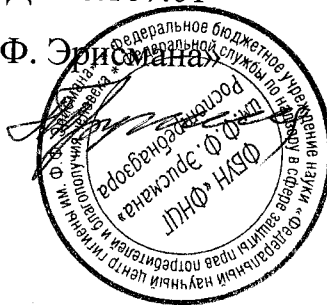
4. Диссертационный совет разрешает печатать на правах рукописи автореферат

Зам. Председателя

диссертационного Совета Д.208.107.01

при ФБУН «ФНЦГ им. Ф. Ф. Эрисмана»

д.м.н., профессор



Г.М.Трухина

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

A handwritten signature in black ink, appearing to be "O.A. Izmailova".

О.А.Измайлова