

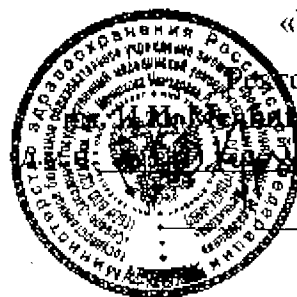


Министерство здравоохранения Российской Федерации

государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
"Северо-Западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41  
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,  
КПП 784201001, ОКВЭД 80.3; 85.1; 73.10; 75.21  
Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35  
[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБОУ ВПО СЗГМУ  
имени И.И. Мечникова Минздрава России  
О.Г. Хурцилава

26.09.2014 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
профессионального образования "Северо-Западный государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
о научно-практической значимости диссертации Дмитрия Владимировича  
Ланина «Научные основы гигиенической оценки воздействия химических  
факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов  
иммунной и нейроэндокринной регуляции», представленной к защите на  
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям  
14.02.01 – гигиена и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Д.В. Ланина «Научные основы гигиенической  
оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной  
среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции»  
выполнена в рамках актуальных направлений современной гигиены и  
клинической иммунологии, аллергологии. Актуальность выбранной темы  
определяется с одной стороны тем, что более 80 % городского населения в

Российской Федерации проживает и трудится в условиях высокого (от 1,1 до 7 ПДК) уровня загрязнения окружающей и производственной среды, при этом, химические факторы вносят весомый (до 50 %) вклад в это загрязнение. С другой стороны, хорошо известно о взаимном регуляторном влиянии адаптивных (иммунной и нейроэндокринной) систем и воздействии на них химических факторов.

До настоящего времени не решены методические вопросы количественной оценки и критерии допустимых уровней изменений в регуляторных и адаптивных (иммунной и нейроэндокринной) системах, связанных с производственным и внешнесредовым воздействием химических факторов риска, что не позволяет определить приоритеты в планировании и реализации эффективных мер по профилактике вредного воздействия загрязнений окружающей среды на здоровье населения.

В связи с этим, разработка научно-методических основ гигиенического анализа и профилактики последствий воздействия химических факторов риска на состояние иммунной и эндокринной регуляции является актуальной задачей, решение которой будет иметь важное значение, как для науки, так и практического здравоохранения.

#### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа Д.В. Ланина «Научные основы гигиенической оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции» является частью исследований в рамках федеральной целевой программы "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)", утвержденной постановлением правительства РФ от 27.10.2008 № 791. Материалы использованы для выполнения государственных заданий в рамках отраслевой ведомственной программы «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути

обеспечения (на 2006-2010 гг.)» (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 31.12.2005 г.) и отраслевой научно-исследовательской программы «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (на 2011-2015 гг.) (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 21.12.2010 г.). Часть исследований проведена в рамках ведомственных целевых программ Пермского края: «Профилактика массовых неинфекционных заболеваний, обусловленных влиянием факторов среды обитания человека в Пермском крае» (Гигиена и здоровье) и «Модернизация и обеспечение деятельности системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора («Санитарный щит») в Пермском крае» в 2009-2011 гг. и на период до 2014 года (утв. Главным государственным санитарным врачом по Пермскому краю 28.12.2008 г.).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (номер государственной регистрации темы 0120.1154028).

#### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы заключается в развитии теоретических основ гигиенического анализа влияния химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. Так у обследованных детей и работников предприятий установлены ассоциированные с экспозицией металлов (магний, ванадий, свинец), ароматических и хлорорганических соединений, метилового спирта, формальдегида, а также кремния изменения маркерных показателей

регуляторных систем, отражающих напряженность функционирования механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, повышение аллергической настроенности организма, а также сдвиги, свидетельствующие о включении и напряженности стрессовых и компенсаторно-приспособительных механизмов нейроэндокринной регуляции. При обследовании 781 работающего (85 женщин репродуктивного возраста на текстильном, 201 чел. на металлургическом и 365 чел. на нефтегазодобывающем производствах) и 781 ребенка 3-6 лет, проживающих в условиях комбинированного многосредового воздействия химических факторов и при аэрогенном воздействии органических соединений, в работе показаны нарушения иммунной (изменение фагоцитарной активности, сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов, повышение содержания эозинофилов и IgE) и нейроэндокринной (изменение концентрации кортизола, тиреоидных и половых гормонов, серотонина) регуляции в условиях химической нагрузки среды обитания, обусловленной комбинированной внешнесредовой (аэрогенной, а также аэрогенной и водной) и производственной экспозицией. Разработаны методические подходы к анализу и выявлены системные взаимосвязи параметров иммунной (фагоцитарная активность, субпопуляционный состав лимфоцитов, содержание антител и цитокинов) и нейроэндокринной (показатели функций гипофизарно-адреналовой, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной осей) регуляции в условиях экспозиции органических соединений и металлов. Разработаны алгоритмы для оценки данных взаимосвязей, получено 275 достоверных моделей. Обоснованы маркеры экспозиции (металлы - магний, ванадий, свинец; ароматические и хлорорганические соединения, метиловый спирт, формальдегид) и их реперные уровни (для свинца  $0,10 \text{ мг/дм}^3$ ; марганца -  $0,013 \text{ мг/дм}^3$ ; ванадия -  $0,0017 \text{ мг/дм}^3$ ; кремния -  $1,32 \text{ мг/дм}^3$ ; бензола -  $0,028 \text{ мг/дм}^3$ ; толуола -  $0,0009 \text{ мг/дм}^3$ ; фенола -  $0,01 \text{ мг/дм}^3$ ; метилового спирта -  $0,16 \text{ мг/дм}^3$ ;

формальдегида - 0,006 мг/дм<sup>3</sup>). Также предложены и обоснованы маркеры эффекта (содержание субпопуляций лимфоцитов, показатели фагоцитарной активности, содержание Ig A, G, M, цитокинов, аллергомаркеров, содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-адреналовой и гипофизарно-гонадной осей и серотонина). Для регуляторных систем в условиях воздействия различных химических факторов, разработана математическая модель описания процессов нейроэндокриноиммунной регуляции в условиях экспозиции химических факторов и предложен метод оценки и прогнозирования возможности возникновения, иммунной недостаточности, опосредованной экспозицией (всего получено 50 прогнозных моделей). Предложены основные направления медико-профилактических мероприятий по снижению негативных последствий воздействия внешних (органических) и производственных (органических соединений, металлов и кремния) химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. Применение разработанных методов по определению биомаркеров вредного воздействия химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции позволит существенно повысить эффективность оценки, прогнозирования и снижения риска, возникновения и распространения среди населения профессионально и экологически обусловленной заболеваемости, а также уменьшить связанные с ними экономические потери.

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

Научная значимость работы заключается в углублении и расширении теоретических основ гигиенического анализа влияния химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. В результате комплексного анализа проблемы нарушения нейроэндокринной и иммунной регуляции при воздействии химических внешних факторов и

производственных факторов получены научные данные, расширяющие и углубляющие представления о влиянии указанных факторов окружающей и производственной среды на регуляторные системы. В частности, у обследованных детей и работников предприятий, химическими факторами, оказывающими влияние на регуляторные системы являются металлы (магний, ванадий, свинец), органические соединения (ароматические и хлорорганические соединения, метиловый спирт, формальдегид), а также кремний. У рабочих текстильного производства в условиях воздействия марганца, свинца толуола (маркеры экспозиции) в качестве маркеров эффекта выступали концентрация кортизола, ТТГ, пролактина, а также фагоцитарная активность. У работников металлургического предприятия в качестве экспозиционных маркеров выступает содержание ванадия, марганца и кремния. В этих условиях маркеры эффекты - концентрация Ig G и Ig M, содержание NK-клеток, параметры фагоцитарной активности и содержание кортизола. У работников нефтегазодобывающего производства при экспозиции ароматических соединений маркерами эффекта являются показатели аллергической настроенности (IgE общий), фагоцитарной активности, содержание кортизола, АКГГ и серотонина, T<sub>4</sub> св. и тестостерона.

Таким образом, это обуславливает возможность использования данных маркеров экспозиции и эффекта при массовых обследованиях на металлургическом, текстильном и нефтегазодобывающем производствах. У детей в условиях многосредового воздействия химических факторов риска (фенол, формальдегид, хлорорганические соединения) установлены изменения содержания CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток и CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов, концентрации IFN $\gamma$ , IL-4 и IL-6, IgE общего и концентрации T<sub>4</sub> св. и серотонина. При аэротехногенном воздействии фенола, метанола и формальдегида найдены изменения фагоцитарной активности, содержания T-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), их субпопуляций и кортизола. В целом, можно

рекомендовать использование маркеров эффекта, полученных при обследовании детских групп для проведения скрининговых исследований состояния нейроэндокринной и иммунной регуляции у экспонированного населения, проживающего в аналогичных условиях.

Результаты выполненных исследований на основе выявленных причинно-следственных связей, полученных при построении 275 достоверных математических моделей, являются базой для доказательства причиненного вреда здоровью населения и работников при проведении экспертиз, расследований, исследований последствий экспозиций внешнесредовых и производственных химических факторов (компонент нейроэндокринной и иммунной регуляции); методов и способов диагностики, алгоритмов оценки, обоснование контроля техногенной нагрузки, в том числе с использованием методик, описанных в полученных патентах («Способ диагностики вторичных иммунодефицитных состояний человека, связанных с химическим контаминантом» (Патент РФ на изобретение № 2452963 от 10.06.2012); «Способ количественного определения специфических иммуноглобулинов G к конъюгату формальдегид-сывороточный человеческий альбумин в сыворотке крови» (Патент РФ на изобретение № 2473908 от 27.01.2013).

Также материалы работы могут использоваться при проведении плановых и внеплановых надзорных мероприятий, разработке направлений гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий. Полученные результаты могут найти применение в практике углубленных исследований населения и работающих для обоснования дальнейшей тактики ведения лиц с нарушенными функциональными показателями нейроэндокрино-иммунной регуляции, в частности, с использованием методик, предложенных в Патенте РФ на изобретение № 2497120 от 27.10.2013 «Способ прогнозирования популяционных нарушений биотрансформации чужеродных веществ, обусловленных воздействием техногенных химических факторов среды

обитания». Диссертационная работа, как указано выше, явилась частью исследований в рамках федеральной целевой программы ("Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)", утвержденной постановлением правительства РФ от 27.10.2008 № 791).

Материалы использованы для выполнения государственных заданий в рамках отраслевой ведомственной программы «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения (на 2006-2010 гг.)» (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 31.12.2005 г.) и отраслевых научно-исследовательских программ «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (на 2011-2015 гг.) (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 21.12.2010 г.) и «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения (на 2006-2010 гг.)» (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 31.12.2005 г.) и ряда региональных программ «Профилактика массовых неинфекционных заболеваний, обусловленных влиянием факторов среды обитания человека в Пермском крае» («Гигиена и здоровье») и «Модернизация и обеспечение деятельности системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Пермском крае» («Санитарный щит») в 2009-2011 гг. и на период до 2014 года (утв. Главным государственным санитарным врачом по Пермскому краю 28.12.2008 г.). Результаты работы использованы при подготовке нормативно-методических документов Роспотребнадзора (информационно-методических писем управления Роспотребнадзора по Пермскому краю «Маркеры техногенно опосредованных нарушений нейрогуморальной регуляции иммунной системы» (утв. Приказом зам. руководителя № 161 от 04.10.2013



г.), «Моделирование процессов нейроиммуноэндокрипной регуляции при воздействии на здоровье техногенных химических факторов» (утв. Приказом зам. руководителя № 55 от 14.03.2014 г.); методических рекомендаций «Особенности иммунной регуляции и их диагностика в условиях влияния на здоровье внешнесредовых техногенных химических факторов» (утв. Приказом зам. руководителя № 56 от 14.03.2014 г.), «Критерии регуляции жизненного цикла клетки в условиях влияния техногенных химических факторов на население» (утв. Приказом зам. руководителя № 56 от 14.03.2014 г.).

Материалы диссертационной работы используются при преподавании ряда дисциплин («Техногенно-обусловленная патология человека», «Оценка последствий воздействия техногенной среды на человека») магистерской программы 022000.68 «Окружающая среда и здоровье человека» и использованы при подготовке учебного пособия по дисциплине «Большой практикум по диагностике техногенно-обусловленной патологии» для студентов Пермского государственного национального исследовательского университета (акт внедрения от 29.05.2014). Результаты диссертации используются в научных исследованиях и при реализации пилотных проектов в отделах иммунобиологических методов диагностики, а также биохимических и цитогенетических методов диагностики, в клинической части, а также при организации обучения по программам дополнительного профессионального образования (повышение квалификации специалистов) в соответствии с профильной деятельностью ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (акт внедрения от 22.05.2014).

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов  
диссертационной работы**

Полученные данные необходимо учитывать при планировании исследований в области нейроэндокрипной регуляции иммунной системы в

условиях воздействия факторов риска различного генеза, они могут быть использованы в НИИ и лабораториях, занимающихся данной проблемой. Специалисты Роспотребнадзора в качестве критериев оценки закономерностей изменения регуляторных систем в ответ на воздействия факторов риска при анализе результатов социально-гигиенического мониторинга могут использовать реперные уровни содержания химических веществ и соединений в крови и обусловленные ими нарушения врожденного и приобретенного иммунитета и нейроэндокринных механизмов. Результаты проведенных исследований могут быть использованы на разных уровнях в учебном процессе на кафедрах гигиены, иммунологии, нормальной и патологической физиологии, экологии (медицинское, биологическое, медико-биологическое и экологическое направления обучения) в высших учебных заведениях, при подготовке и переподготовке специалистов в области профилактической медицины, клинической иммунологии, биологии и экологии.

**Обоснованность и достоверность научных положений,  
выводов и заключений**

Достоверность научных положений определяется большим объемом фактического материала, обработкой данных адекватными статистическими методами и математическими моделями. Полученные положения, а также выводы и рекомендации представляются обоснованными, что связано с высоким методическим уровнем и масштабностью углубленного клинко-лабораторного обследования (57000 определений по 83 клинко-лабораторным показателям), применением комплекса санитарно-гигиенических (средесуточные и среднегодовые исследования за 3 года по 15 компонентам качества атмосферного воздуха по 2 городам и качества воды по 1 городу; анализ содержания 17 химических компонентов на 60 рабочих местах 3 предприятий), статистических (28500 единиц

информации), клинико-anamнестических (781 карта клинического обследования у взрослых и 651 карта у детей), химико-аналитических (идентификаций от 4 до 10 химических факторов, всего 11000 элементоопределений) методов исследования; математического моделирования причинно-следственных связей (275 достоверных моделей). Таким образом, приведенные в работе данные по объему исследований, применению современных клинико-лабораторных, химико - аналитических и санитарно – гигиенических методов, статистической обработке данных и построению математических моделей позволяют сделать вывод о достоверности научных положений, выводов и заключений.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако представляется необходимым в порядке дискуссии, задать следующие вопросы:

1. Автором представлена математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие бактериальной инфекции с учетом воздействия химических факторов окружающей среды, приведены сделанные на её основе расчетные данные и их возможная трактовка, которая сама по себе не вызывает возражений. Однако каких-либо экспериментальных данных, подтверждающих сделанные автором расчеты, в работе не приведено, хотелось бы уточнить, как автор планирует проводить этот важнейший этап проверки созданной модели?

2. В работе приводятся достаточно аргументированные результаты нарушений биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у детей, потребляющих питьевую воду ненормативного качества по содержанию продуктов хлорирования. Какие неотложные управленческие и технологические мероприятия должны быть разработаны и внедрены для устранения действия этого фактора риска? Являются ли указанные нарушения биохимических, иммунологических и нейроэндокринных показателей у детей специфичными на продукты

хлорирования воды, или могут возникнуть при действии других факторов риска (загрязнения атмосферного воздуха, почвы, некачественное и не полноценное питание детей)?

Сформулированные вопросы не снижают общей положительной оценки представленной Д.В. Ланиным диссертационной работы.

### Заключение

Диссертация Дмитрия Владимировича Ланина на тему «Научные основы гигиенической оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, даны теоретические основы гигиенического анализа влияния химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции, что является решением важной научной проблемы в области прогнозирования развития заболеваний, обусловленных производственным и внешнесредовым воздействием химических факторов риска и обоснования патогенетических основ их профилактики, имеющей значение, как для теоретической гигиены и иммунологии, так и для практического здравоохранения. Таким образом, диссертация Д.В. Ланина соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.02.01 – гигиена и 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры профилактической медицины и охраны здоровья и кафедры клинической

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры профилактической медицины и охраны здоровья и кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России 11 сентября 2014 г., протокол заседания № 10.

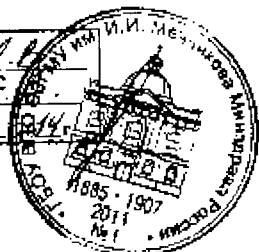
Проректор по медико – профилактическому направлению, заведующий кафедрой профилактической медицины и охраны здоровья государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н.

  
А. В. Мельцер

Профессор кафедры клинической лабораторной диагностики государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гистологии и цитологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт – Петербургский государственный университет» д.м.н., профессор

  
Н.Б.Серебряная

Подпись *Мельцера А.В.*  
Заверяю *Кашкина Е.В.*  
«26» 14



26.09.2014

Подпись *Серебряной Н.Б.*  
Заверяю *Кашкина Е.В.*  
«26» 14

