

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ

профессор РАН д.м.н., профессор

О.Л. Лахман



2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Диссертация «Научно-методические основы биологического мониторинга хлорорганических соединений и их метаболитов у работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида», выполнена в лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

В период подготовки диссертации соискатель Журба Ольга Михайловна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» в должности научного сотрудника, а с 2014 года старшим научным сотрудником и заведующей лабораторией аналитической экотоксикологии и биомониторинга.

В 1998 году соискатель окончила «Иркутский государственный аграрный университет имени А.А. Ежевского» по специальности – агрохимия, АВС 0442007. С 1998 г. работала в НИИ медицины труда и экологии человека ВСНЦ СО РАМН последовательно в должности младшего научного сотрудника, научного сотрудника, и. о. заведующей лабораторией физико-химических методов исследования. С 2014 года по настоящее время занимает должность старшего научного сотрудника и заведующей лабораторией аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

Решением диссертационного совета Иркутского государственного медицинского университета от 11.10.2007 года № 4 Журба О.М. была присуждена ученая степень кандидата биологических наук, 07.12.2007 года был выдан диплом ДКН № 045131. Тема диссертационной работы: «Научное обоснование методов определения трифторметансульфоната лантана и трифторметансульфоокислоты в воздухе рабочей зоны для гигиенического нормирования», по специальности 14.00.07 – гигиена.

В 2013 году была утверждена программа научно-исследовательской работы по выбранной теме.

Научный консультант диссертационной работы - Шаяхметов Салим Файзыевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», г. Ангарск, профессор кафедры профпатологии и гигиены ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Диссертационная работа обсуждалась на Учёном совете ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», что отражено в Протоколе № 15 от 15.12.2021 года. По итогам рассмотрения принято следующее заключение.

Актуальность исследований

Промышленное производство поливинилхлорида (ПВХ) является одной из наиболее востребованных отраслей химической индустрии. Основными загрязнителями воздушной среды в производстве ПВХ являются винилхлорид, 1,2-дихлорэтан, вещества I и II класса опасности. В этих условиях становится важным разработка методов определения в биосредах токсикантов и их метаболитов для определения реальной химической нагрузки и выяснения этиологической роли хлорорганических соединений (ХОС) в развитии токсических эффектов и установления доказательной базы степени их неблагоприятного воздействия на здоровье работников. В то же время: не получили должного развития исследования, обобщающие и

регламентирующие подходы к идентификации и количественному определению хлорорганических соединений и продуктов их метаболизма в биосредах; предметом дискуссии остаются вопросы обоснования наиболее информативных биомаркеров; отсутствуют работы по биомониторинговым исследованиям метаболитов хлорорганических соединений в производственных условиях у работников в динамике трудовой деятельности и в постконтактный период. Один из способов приблизиться к пониманию процессов метаболизма веществ, накопления соединений в органах, экскреции из организма и их вредного воздействия является разработка и внедрение химико-аналитических методов определения. В этой связи представленная диссертация Журба О.М. «Научно-методические основы биологического мониторинга хлорорганических соединений и их метаболитов у работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида», на соискание степени доктора биологических наук характеризуется актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью и соответствует паспорту специальности 3.2.4 - Медицина труда. При исследованиях идентификации опасности и определении содержания токсических веществ в воздухе, обосновании комплекса методов газохроматографического определения токсикантов в биосредах при персонифицированном биомониторинге для оценки риска, автором выполнены исследования по нескольким направлениям:

- проведена гигиеническая оценка химического загрязнения воздушной среды современного производства ВХ и ПВХ с учётом ретроспективного изучения загрязнённости воздуха рабочей зоны хлорорганическими углеводородами с оценкой экспозиционных химических нагрузок;

- научно обоснован и разработан газохроматографический комплекс современных химико-аналитических методов определения винилхлорида (ВХ), 1,2-дихлорэтана (ДХЭ) и их метаболитов (2-хлорэтанол (ХЭ),

монохлоруксусная (МХУК) и тиодиуксусная (ТДУК) кислоты) методами газовой хроматографии;

- изучено количественное содержание метаболитов ВХ и ДХЭ (ХЭ, МХУК, ТДУК) в биосредах и динамика их выведения у лабораторных животных;

- проведена апробация газохроматографических методов определения ВХ и ДХЭ и их метаболитов в биосредах при биомониторинговых исследованиях у работников производств ВХ и ПВХ;

- выявлена связь между содержанием ключевого метаболита ТДУК в моче у работников с концентрациями ВХ в воздухе рабочей зоны и с биохимическими показателями, отражающих состояние печени и липидного обмена;

- разработан системный алгоритм химико-аналитического обеспечения гигиенических и медико-биологических исследований предложенных технологий биомониторинга ХОС и их метаболитов в диагностических биосубстратах.

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в гигиенических исследованиях, обработке и интерпретации данных по загрязнению воздушной производственной среды, в организации и проведении экспериментальных и натурных исследований, формировании исходных данных, апробации и разработке физико-химических методов, обобщении полученных результатов, статистической обработке результатов, подготовке и оформлении рукописи.

Доля участия автора при организации, планировании, получении и накоплении научной информации, проведении исследований по всем разделам диссертации, обобщении и анализе материалов составила не менее 90%, интерпретации материалов – 100%. Диссертационное исследование Журба О.М. является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность результатов, научных положений и выводов подтверждается применением современных методов исследования и статистической обработки, обеспечена достаточным объемом единиц информации: проанализировано 15582 пробы воздуха рабочей зоны на 2-х производственных площадках (1996–2017 гг), при разработке физико-химических методов получено 9650 единиц информации, в натурных исследованиях участвовали 114 работников химического комплекса, получено 540 единиц информации данных биопроб экспериментальных животных. Полученные и представленные в работе результаты проанализированы и систематизированы.

Степень достоверности полученных результатов обеспечивалась использованием методов, адекватных степени разработки поставленных задач и определением статистических оценок изучаемых переменных – значения медианы и интерквартильных отрезков, коэффициенты корреляций.

Исследование выполнено в соответствии с планом ниже перечисленных НИР, при непосредственном участии автора в темах:

- Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы. Номер госрегистрации темы – 01200803591.

- Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхо–легочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов. Номер госрегистрации темы – 01201355913.

Научная новизна исследования

Выявлен характер формирования и динамики загрязненности воздушной среды ХОС в основных цехах производства ВХ и ПВХ за 20-ти летний период, проявляющийся значительным снижением среднегодовых концентраций ВХ и ДХЭ до уровней ПДК, на фоне интермиттирующих высоких максимально разовых уровней токсикантов. Установлены экспозиционные нагрузки и показатели степени вредности и опасности

воздействия химических веществ у работников в производстве ВХ – класс 3.1. и ПВХ – класс 3.2.

Впервые научно обоснованы и разработаны способы и алгоритмы ГХ и ГХ-МС определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биосредах, характеризующиеся высокой чувствительностью (ХЭ – 0,1 мг/дм³, МХУК – 0,01 мг/дм³, ТДУК – 0,1 мг/дм³) и селективностью определения, меньшим расходом особо чистых сольвентов, совмещением оптимальной пробоподготовки с отбором и анализом экстракта, повышающие достоверность и информативность индикации токсикантов в биологических матрицах в присутствии других сложных химических соединений.

Предложены новые методические приемы и параметры пробоподготовки исследуемых метаболитов, основанные на внесении реагентов, количественной дериватизации (< 94%) для МХУК и ТДУК, микроэкстракции (< 87%); центрифугирования в одной ёмкости, высокой внутрилабораторной прецизионности (СКО 2,5 – 17%), малом объеме и времени проведения анализа проб.

Установлено, что при воздействии метаболитов ХОС – ХЭ и МХУК на животных, в процессе биотрансформации их содержание в биосредах имеет ограниченный временной интервал, что обуславливает повышенное содержание и длительный период экскреции конечного метаболита ТДУК с мочой. Выявлено, что в исследованных образцах биопроб среди продуктов биотрансформации ВХ и ДХЭ преобладает ТДУК.

Установлено, что после введения экспериментальным животным метаболитов ХОС – ХЭ и МХУК, их содержание в биосредах в результате интенсивной биотрансформации имеет ограниченный временной интервал, что обуславливает повышенное содержание и длительный период экскреции конечного метаболита ТДУК с мочой.

Получены новые данные количественного содержания ВХ и ДХЭ и их метаболитов в крови и моче у работников основных профессий в процессе трудовой деятельности. Установлена зависимость экскреции ТДУК с мочой у

работников от уровней экспозиции ХОС, характера производства, занимаемой профессии и времени постконтактного периода, свидетельствующие о возможном использовании данного показателя как ключевого биомаркера экспозиции. Доказано, что увеличение экскреции ТДУК с мочой у работников наблюдается через 12 часов после окончания рабочей смены перед началом следующей смены и в период длительного межсменного отдыха через 24-48 часов после прекращения воздействия токсикантов.

Предложена концептуальная модель системы химико-аналитического контроля содержания ВХ, ДХЭ и их метаболитов в биосредах на основе разработанных, аттестованных и апробированных новых методик при биомониторинговых исследованиях.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

На основе полученных результатов доказана информативность и значимость новых разработанных методов определения ВХ, ДХЭ и их метаболитов ХЭ, МХУК и ТДУК - ключевого биомаркера экспозиции для оценки профессионального риска у экспонированных работников. Результаты исследований вносят практический вклад в решение проблемы методического обеспечения медико-биологического мониторинга содержания хлорорганических соединений в биосредах; послужили основанием для разработки 4-х нормативно-методических документов по определению токсикантов в биосредах, использованы для подготовки материалов государственных докладов «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Иркутской области» в 2016, 2017, 2019 гг. для Управления Роспотребнадзора по Иркутской области и Минприроды России в 2020 г.

Материалы проведенных исследований легли в основу следующих учебных пособий и методических указаний:

1. Дорогова В.Б., Шаяхметов С.Ф., **Журба О.М.** Отбор проб воздуха для количественного физико-химического анализа загрязняющих вредных веществ: пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2011. – 56 с.
2. Дорогова В.Б., Шаяхметов С.Ф., **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. Винилхлорид и его метаболиты: методы определения в биосредах : практическое пособие / под ред. В.Б. Дороговой. – Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМАПО, 2016. – 117 с.
3. Измерение массовых концентраций винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в пробах крови методом газохроматографического анализа равновесного пара Методические указания МУК 4.1.3056 – 13 / **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. – С. 4–16.
4. Измерение массовой концентрации хлорэтанола в пробах крови методом капиллярной газовой хроматографии Методические указания МУК 4.1.3057 – 13 / **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. – С. 18–30.
5. Региональные референсные уровни содержания химических веществ в биосубстратах населения Иркутской области / Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г., **Журба О.М.**, Тараненко Н.А. и др. Методические рекомендации. – Ангарск, 2013. – 26 с.
6. Измерение массовой концентрации монохлоруксусной кислоты в пробах мочи методом капиллярной газовой хроматографии. Методические указания. МУК 4.1. 3477—17 / **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. Вып. 2. – С. 43.
7. Измерение массовой концентрации тиодиуксусной кислоты в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Методические указания МУК 4.1. 3475—17 / **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018. Вып. 2 – С. 18.

Получен патент на изобретение:

1. Пат. 2496109 С2 Российская Федерация: МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ подготовки пробы для газохроматографического определения тиодигликолевой кислоты в моче / А.Н. Алексеенко, **О.М. Журба**; заявитель и патентообладатель ФГБНУ ВСИМЭИ (RU). – № 2011135103/15; заявл. 22.08.2011; опубл. 20.10.2013, Бюл. № 29.

Получено 12 актов внедрения научной продукции по теме диссертационной работы.

Полнота изложения материалов диссертационной работы отражена в работах, опубликованных соискателем. По теме диссертации имеются 52 публикации, в том числе 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК и цитируемых в базе РИНЦ, 10 – Scopus, 4 – Web of Science. Основные положения работы обсуждены на 20 научно-практических конференциях.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором, обеспечена следующими наиболее важными публикациями.

1. Alekseenko A.N., **Zhurba O.M.**, Taranenko N.A. Development of a procedure for the gas-chromatographic determination of vinyl chloride and 1,2-dichloroethane in blood with the use of headspace analysis // J. Analyt. Chem. – 2010. – Т. 65. № 7. – С. 739–742.
2. Алексеенко А.Н., **Журба О.М.**, Королёва Г.Н. Определение хлорэтанола в крови с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции и капиллярной газо-жидкостной хроматографии // Аналитика и контроль. – 2011. – Т. 15. № 2. – С. 217–221.
3. Алексеенко А.Н., **Журба О.М.**, Меринов А.В., Королёва Г.Н. Определение монохлоруксусной кислоты в моче в виде её метилового эфира с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции и капиллярной газожидкостной хроматографии // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16. № 2. – С. 174–180.
4. **Журба О.М.**, Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н. Химико-аналитические подходы определения содержания хлоруглеводородов и

их метаболитов в биосредах // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 2–1. – С. 118–123.

5. **Zhurba O.M.**, Alekseenko A.N. Gas-chromatographic determination of thiodiglycolic acid in urine using derivatization and liquid microextraction // J. Analyt. Chem. – 2013. – Т. 68. № 9. – С. 809–814.
6. **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н., Шаяхметов С.Ф. Хромато-масс-спектрометрическое определение тиодиуксусной кислоты в моче // Аналитика и контроль. – 2013. – Т. 17. № 4. – С. 445–451.
7. Тараненко Н.А., Мещакова Н.М., **Журба О.М.**, Тележкин В.В. Загрязнение воздушной среды хлорорганическими углеводородами в производствах поливинилхлорида и эпихлоргидрина // Гигиена и санитария. – 2014. – № 4. – С. 47–51.
8. **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. К вопросу оптимизации методик определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биологических средах у работающих в производстве поливинилхлорида // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 116–120.
9. Rozentsveig I.B., Kondrashov E.V., Serykh V.Yu., **Zhurba O.M.**, Alekseenko A.N. Synthesis of 2-(hydroxyethyl)mercapturic acid from p-acetylcysteine and 2-bromoethanol // J. Organic Chem. – 2016. – Т. 52. № 5. – С. 753–754.
10. **Журба О.М.**, Капустина Е.А. Воздействие метаболитов винилхлорида на белых крыс // Токсикологический вестник. – 2016. – № 4. – С. 16–20.
11. Шаяхметов С.Ф., **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Дорогова В.Б. Биологический мониторинг хлорорганических углеводородов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 1. – С. 39–42.

12. **Журба О.М.** Аспекты определения тиодиуксусной кислоты в моче как биомаркера промышленного воздействия винилхлорида и 1,2-дихлорэтана // Гигиена и санитария. – 2017. – № 96 (5). – С. 427–431.
13. Шаяхметов С. Ф., **Журба О. М.**, Алексеенко А. Н. Оценка динамики экскреции тиодиуксусной кислоты с мочой у работников производства поливинилхлорида // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 214.
14. Мещакова Н. М., Лемешевская, Шаяхметов С. Ф., **Журба О. М.** Гигиенический мониторинг основных неблагоприятных факторов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида в Восточной Сибири // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 42–47.
15. **Журба О.М.**, Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н., Меринов А.В., Дорогова В.Б. Исследование биомаркера экспозиции хлорорганических соединений у рабочих производств винил и поливинилхлорида // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97 № 2. – С. 160–164.
16. **Журба О.М.** Оценка содержания метаболита хлорорганических поллютантов в моче работников производства поливинилхлорида // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98 № 2. – С. 55–60.
17. Shayakhmetov S., **Zhurba O.**, Alekseenko A., Merinov A. Dynamics of excretion of thiodiacetic acid into urine in polyvinyl chloride production workers // Int. J. Occup. Environ. Med. – 2019. – Т. 10. № 2. – С. 73-79.
18. Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Лемешевская Е.П., **Журба О.М.** Влияние экспозиционных химических нагрузок на показатели здоровья у работников современного производства поливинилхлорида // Гигиена и санитария. – 2019. – № 98(10). – С. 1074-1078.
19. Шаяхметов С.Ф., **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н. Меринов А.В. Применение хромато-масс-спектрометрических методов определения маркеров экспозиции в биомониторинговых исследованиях у

работников производств поливинилхлорида и алюминия // Гигиена и санитария. – 2020. – Т 99. № 10. – С. 1159–1164.

20. **Журба О.М.**, Алексеенко А.Н., Шаяхметов С.Ф. Оптимизация условий этерификации тиодиуксусной кислоты в моче с помощью математического планирования для проведения биологического мониторинга // Гигиена и санитария. – 2021. – Т 100. № 8. – С. 869–874.

Специальность, которой соответствует диссертация

Представленный научный труд является квалификационной работой и по своему содержанию соответствует паспорту специальности 3.2.4 – медицина труда, а именно п. 2 «Изучение и оценка профессионального риска у работающих, имеющих контакт с различными видами промышленных аэрозолей и сочетанным действием пылевого и газового факторов. Фундаментальные теоретические исследования по изучению молекулярных и клеточных механизмов действия промышленных аэрозолей на различных этапах формирования патологического процесса» и п. 6 «Исследования по разработке и совершенствованию методов аналитического контроля вредных веществ в воздухе рабочей зоны для новых химических веществ, подлежащих нормированию; идентификация компонентов газовой выделений в условиях производств с определением основных приоритетных токсических веществ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Журба Ольги Михайловны на тему «Научно-методические основы биологического мониторинга хлорорганических соединений и их метаболитов у работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида», на соискание степени доктора биологических наук является самостоятельным квалификационным исследованием, в котором содержится методология, методические подходы и критерии решения важной научной и практической проблемы, что соответствует «Положению о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительством РФ от 34.09.2013 г. № 842 (редакция от 01.10.2018 г.), а

автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4 - Медицина труда.

Заключение принято на заседании Ученого Совета ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», что отражено в Протоколе № 15 от 15.12.2021 года. На заседании присутствовало 18 человек, из 19 членов Ученого Совета, «за» – проголосовало 18 человек, «против» – нет, воздержавшихся – нет.

Председатель Ученого совета,
директор ФГБНУ ВСИМЭИ
профессор РАН, д.м.н., профессор

О.Л. Лахман

