

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора ФБУН
«Уфимский НИИ медицины
труда и экологии человека»

Шайхлисламова Э. Р.
«22» апреля 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» о научно-практической значимости диссертационной работы Журба Ольги Михайловны «Научно-методические основы биологического мониторинга хлорорганических соединений и их метаболитов у работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность работы обусловлена отсутствием современных методических подходов к количественному определению хлорорганических токсикантов и их метаболитов в биосредах для объективной оценки воздействия на организм работников производства винилхлорида и поливинилхлорида. Научное обоснование химико-аналитической диагностики биосред при контаминантной токсической нагрузке поллютантов на организм работников является фундаментальной проблемой медицины труда. В настоящее время отсутствуют данные о формировании и динамике загрязнённости воздуха рабочей зоны высокотоксичными соединениями винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в основных цехах

производства винилхлорида и поливинилхлорида. Предметом дискуссии остаются вопросы обоснования наиболее информативных биомаркеров экспозиции винилхлорида и 1,2-дихлорэтана. Отсутствуют данные по биомониторингу метаболитов винилхлорида и 1,2-дихлорэтана у работников в условиях производства, не решены вопросы методического обеспечения определения винилхлорида, 1,2-дихлорэтана и их метаболитов – 2-хлорэтанола, монохлоруксусной и тиодиуксусной кислот в диагностических биоматериалах.

В связи с изложенным, определена **цель** работы – научное обоснование и разработка способов идентификации и количественного определения хлорорганических токсикантов и продуктов их биотрансформации в биосредах для объективной оценки риска воздействия на организм работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида.

Для достижения поставленной цели в ходе исследования автором решены следующие задачи:

Выполнена гигиеническая оценка химического загрязнения воздушной среды современного производства винилхлорида и поливинилхлорида с учётом ретроспективного изучения загрязнённости воздуха рабочей зоны хлорорганическими соединениями с оценкой экспозиционных химических нагрузок.

Научно обоснован и разработан газохроматографический комплекс современных химико-аналитических методов идентификации и определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана и их метаболитов (2-хлорэтанола, монохлоруксусная и тиодиуксусная кислота) в биосредах человека.

Изучено количественное содержание метаболитов винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в биосредах и динамика их выведения у экспонированных животных.

Проведена апробация разработанных газохроматографических методов определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биосредах

при биомониторинговых исследованиях у работников производств винилхлорида и поливинилхлорида.

Выявлена связь между содержанием ключевого метаболита – тиодиуксусной кислоты в моче у работников с концентрациями винилхлорида в воздухе рабочей зоны и с биохимическими показателями, отражающими состояние печени и липидного обмена.

Разработаны концептуальные основы и системный алгоритм химико-аналитического обеспечения гигиенических и медико-биологических исследований, внедрены в практику предложенные технологии биомониторинга хлорорганических токсикантов, на примере винилхлорида и 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биосредах.

Для выполнения основных задач автором разработан методический подход, включающий санитарно-гигиенические, физико-химические, биохимические исследования, методы экспериментального моделирования клиренса метаболитов, позволившие расширить и получить новые научные сведения.

Методы исследования, анализ материала. Используемая методология и собственно методы исследования полностью отвечают поставленной цели и задачам работы.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки. Диссертационное исследование выполнено в рамках основных направлений научно-исследовательской деятельности ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» в соответствии с планом 2-х НИР РК 01200803591 «Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы» и РК 01201355913 «Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхо–легочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов».

Научная новизна работы. Выявлен характер формирования и динамики загрязненности воздушной среды хлорорганическими

соединениями в основных цехах производства винилхлорида и поливинилхлорида за 20-ти летний период, проявляющийся значительным снижением среднегодовых концентраций винилхлорида и 1,2-дихлорэтана. Установлены экспозиционные нагрузки и показатели степени вредности и опасности воздействия химических веществ на организм работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида. Автором впервые научно обоснованы и разработаны методы пробоподготовки и газохроматографического определения винилхлорида, 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биосредах. Доказано преобладание в образцах биопроб экспериментальных животных и работников среди продуктов биотрансформации винилхлорида и 1,2-дихлорэтана метаболита – тиодиуксусной кислоты. Установлена зависимость экскреции тиодиуксусной кислоты с мочой у работников от уровней экспозиции хлоруглеводородов, характера производства, профессии и времени постконтактного периода, свидетельствующие о возможном использовании данного метаболита как ключевого биомаркера экспозиции. Предложена концептуальная модель системы химико-аналитического контроля содержания винилхлорида, 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биосредах на основе разработанных, аттестованных и апробированных новых методик при биомониторинговых исследованиях.

Обоснованность научных положений и выводов, представленных в диссертации, определяется использованием современных методов исследования - гигиенических, физико-химических, натурно-экспериментальных, клинико-лабораторных и методов статистической обработки, достаточным объемом единиц информации: проанализировано 15582 проб воздуха рабочей зоны на 2-х производственных площадках (1996 – 2017 г.г.). В натурных исследованиях принимали участие 114 работников химического комплекса (2010 – 2016 г.г.), при разработке физико-химических методов получено 9650 единиц информации, проанализировано

540 единиц биопроб экспериментальных животных. Дизайн исследования и выводы соответствуют поставленным цели и задачам.

Полученные в ходе исследования результаты представлены и обсуждены на 19-ти Всероссийских и международных научных конференциях. Содержание работы отражено в 52 печатных работах, из них 22 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов научных исследований; в изданиях, индексируемых в международных базах научного цитирования: Web of Science Core Collection – 4, Scopus – 10, получен 1 патент.

Объём и структура работы. Диссертационная работа Журба О.М. имеет традиционную структуру: введение, обзор литературы, 7 глав с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, приложения, список цитируемой литературы, содержащий 408 источников, из них 186 - зарубежных. Изложена на 300 страницах машинописного текста и включает 57 таблиц и 69 рисунков. К изложению материала и оформлению диссертации замечаний нет.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Содержание диссертации в полной мере соответствует п. 2 и п. 6 паспорта заявленной научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Значимость результатов диссертации для науки и практики, возможные конкретные пути их использования. Результаты диссертационной работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Теоретическое значение работы заключается в дальнейшем развитии методологии химико-аналитической диагностики биосред при контаминантной токсической нагрузке хлорорганическими соединениями на организм работников. Ценным для специалистов по медицине труда является доказанная информативность и значимость новых разработанных методов определения винилхлорида, 1,2-дихлорэтана и их метаболитов – 2-хлорэтанола, монохлоруксусной и тиодиуксусной кислоты – ключевого

биомаркера экспозиции для оценки профессионального риска и нарушений состояния здоровья у экспонированных работников.

Важное теоретическое и практическое значение имеет установленная математическая закономерность, описывающая процесс этерификации тиодиуксусной кислоты в моче.

Полученные результаты математического планирования позволили выбрать оптимальные условия проведения этерификации тиодиуксусной кислоты в моче при обработке образцов проб. Использование разработанных методов вносит практический вклад в решение проблемы методического обеспечения медико-биологического мониторинга содержания исследуемых аналитов в биосредах. Разработанная концептуальная модель системы химико-аналитического исследования, включающая новые технологии идентификации и количественного определения ксенобиотиков, биомаркеров экспозиции и риска воздействия химического фактора в производстве винилхлорида и поливинилхлорида, может быть использована для анализа состояния здоровья работников и разработки медико-профилактических мероприятий.

Практическое значение результатов работы определяется разработкой 4 методических документов по анализу токсикантов в биологических средах (кровь, моча), утвержденных на федеральном уровне. Результаты исследований использованы для подготовки государственных докладов «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Иркутской области» в 2016, 2017, 2019, 2020 гг. Результаты исследований могут быть использованы при оценке условий труда, степени профессионального риска у работников и при проведении санитарно-эпидемиологических экспертиз и расследований по установлению причинно-следственных связей между воздействием факторов производственной среды и здоровьем работников, решении задач профилактической и клинической медицины.

Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном

процессе учреждений высшего медицинского образования при подготовке специалистов медико-профилактического профиля, в том числе врачей-гигиенистов, токсикологов и профпатологов, и создании интерактивных образовательных модулей «Химико-токсикологические исследования биологических объектов».

Работа выполнена на высоком научном уровне, статистически обработаны и детально проанализированы полученные результаты, выводы логически вытекают из содержания выполненного исследования.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации, сохраняет структуру и последовательность изложения материала.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующему вопросу:

Автором разработан метод по определению содержания монохлоруксусной кислоты (МХУК) в моче. Проводилась ли апробация данного метода на работниках химического комплекса?

Заключение. Диссертационная работа Журба Ольги Михайловны «Научно-методические основы биологического мониторинга хлорорганических соединений и их метаболитов у работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической проблемы в области медицины труда, направленной на улучшение условий труда и сохранение здоровья работников – разработке методологии химико-аналитической диагностики хлорорганических токсикантов и их метаболитов в биосредах для объективной оценки воздействия на организм работников.

По актуальности, объёму проведённых исследований, методологии и методам исследования, важности основных положений, новизне полученных

результатов, сформулированным выводам, их теоретической и практической значимости диссертационная работа Журба О.М. соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 11 сентября 2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Журба О.М. заслушан, обсуждён и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального бюджетного учреждения науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека».

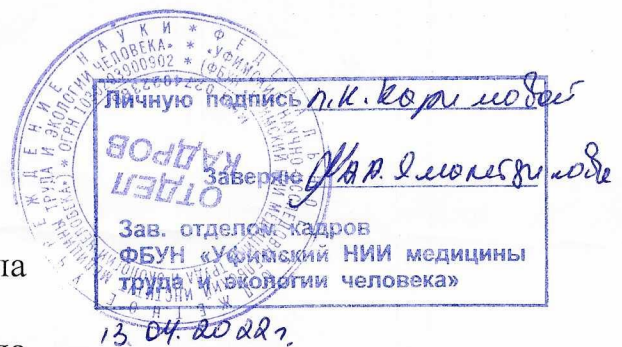
протокол № 1-22 от «08» апреля 2022 г.

Отзыв составил:

Главный научный сотрудник отдела
медицины труда
ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда
и экологии человека»,
доктор медицинских наук
(3.2.4. Медицина труда), профессор

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Каримовой Лилии
Казымовны, заверяю:

Ученый секретарь ФБУН «Уфимский
НИИ медицины труда и экологии
человека», кандидат биологических наук



Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»
Адрес: 450106, Российская Федерация, Республика Башкортостан, г. Уфа, улица Степана Кувыкина, дом 94
Телефон (347)255-19-57, (347)255-56-84, e-mail: fbun@uniimtech.ru