

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Чащина Валерия Петровича** о диссертационной работе **Журба Ольги Михайловны** на тему «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 диссертационного исследования. На современном этапе развития технологий сохраняется широкое использование в производственных процессах высокотоксичных химических веществ, среди которых хлорированные углеводороды представляют одну из наиболее опасных групп, требующих постоянного мониторинга за их воздействием на организм работников. Эффективным способом оценки такого воздействия является применение комплекса биологических маркеров, специфически характеризующие интенсивность экспозиции, структуру и выраженность токсических эффектов, а также восприимчивость к ним организма у работников. Этот комплекс, по существу, определяет общую концепцию биомониторинга в медицине труда как инструмента доказательной медицины для проведения экспертизы связи заболеваний и других нарушений здоровья с условиями труда в производствах, где используются вредные химические вещества.

В патогенезе интоксикаций винилхлорида (ВХ) и 1,2-дихлорэтана (ДХЭ) основное значение имеют продукты их биотрансформации: 2-хлорэтанол (ХЭ), моноклоруксусная (МХУК) и тиодиуксусная кислоты (ТДУК). В то же время, в РФ отсутствует необходимое методическое обеспечение диагностического определения винилхлорида, дихлорэтана и их метаболитов в биоматериалах. Крайне недостаточно используются методы биомониторинга, позволяющие определять интенсивность профессиональной экспозиции по содержанию метаболитов хлорированных углеводородов в моче у работников в процессе

трудовой деятельности и в периоде после прекращения их профессионального воздействия.

Актуальность диссертационной работы определяется высоким уровнем общественных потребностей по сохранению здоровья работников, занятых в производствах с вредными условиями труда, и в частности, в разработке новых технологий по идентификации и токсикокинетике винилхлорида и 1,2-дихлорэтана и определении их низкомолекулярных метаболитов в биосредах с использованием газохроматографических и газохромато-масс-спектрометрических методов.

Целью исследования являлось 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.

Работа выполнена в рамках основных направлений научно-исследовательской деятельности ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» в соответствии с планом 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 определяется высоким уровнем критического анализа и обобщения проблем, связанных с предиктивной оценкой риска нарушений здоровья у работников при воздействии наиболее распространенных хлорированных углеводородов и разработке отдельных модулей методологии по идентификации, критериям оценки и мониторингу биомаркеров в системе мер по сохранению здоровья работников, занятых в этих производствах. Кроме того, научная новизна работы состоит заключается в том, что впервые определены особенности формирования и динамики

загрязненности воздуха рабочих зон хлорорганическими токсикантами при производстве винилхлорида и поливинилхлорида за 20-ти летний период. Установлены экспозиционные нагрузки, показатели вредности и опасности воздействия химических веществ у работников в данном производстве. Научно обоснованы и разработаны условия обнаружения винилхлорида, 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биосредах газохроматографическими и газохромато-масс-спектрометрическими методами. Доказано преобладание метаболита - тиодиуксусной кислоты в биосредах (моча) экспериментальных животных и у работников химического комплекса. Очень важно, что автору удалось установить зависимость экскреции тиодиуксусной кислоты с мочой у работников от уровней экспозиции токсикантов, характера производства, профессии и времени постконтактного периода, свидетельствующие о возможном использовании данного метаболита как ключевого биомаркера экспозиции. Предложена концептуальная модель системы химико-аналитического мониторинга содержания токсикантов и их метаболитов в биосредах на основе разработанных, аттестованных и апробированных новых методик. Научный приоритет исследований О.М. Журба подтвержден патентом на изобретение.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, определяется высоким методическим уровнем исследований. Поставленные цель и задачи полностью реализованы за счет корректного построения дизайна исследования. Концептуальное построение работы базируется на глубоких общетеоретических знаниях и анализе практического опыта. Для получения достоверных и объективных данных диссертантом проведен большой объем гигиенических, физико-химических, натурно-экспериментальных, клинико-лабораторных методов и методов статистической обработки, что отражено в соответствующей главе диссертации и подтверждает обоснованность полученных выводов и не вызывает сомнений. В работе достаточно полно изучены и критически проанализированы достижения других исследователей

(список литературы содержит 408 наименований). Автор принимала непосредственное участие в гигиенических исследованиях, обработке и интерпретации данных по загрязнению воздушной производственной среды, в проведении экспериментальных и натуральных исследований, формировании исходных данных, апробации и разработке аналитических методов и обобщении полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту, выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и отражают полученные научные результаты с высокой степенью достоверности. Диссертация содержит новые научные результаты, и свидетельствует о личном вкладе автора в науку.

Апробация работы, публикации. Материалы работы широко апробированы на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 52 печатных работы, из них 22 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов научных исследований; в изданиях, индексируемых в аналитических международных базах научного цитирования: Web of Science Core Collection – 4; Scopus – 10; 4 методических указания, патент, 2 учебных пособия, что в совокупности с авторефератом в полной мере отражает содержание диссертации.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

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

Значимость результатов диссертации для науки и практики. Полученные автором результаты имеют наряду с теоретическим значением несомненную научно-практическую и социально-экономическую направленность. Так, теоретическое значение работы заключается в существенном расширении научных представлений о возможностях применения методологии химико-аналитической диагностики для оценки токсической нагрузки на организм работников при воздействии хлорированных углеводов. Ценным для специалистов по медицине труда является

доказанная информативность и значимость новых разработанных методов определения хлорорганических токсикантов их метаболитов. Важное теоретическое и практическое значение имеет установленная закономерность, описывающая процесс этерификации ТДУК в моче математическим путём. Полученные результаты математического планирования позволили выбрать необходимые оптимальные условия проведения этерификации ТДУК в моче при обработке образцов проб. При непосредственном участии автора разработаны и утверждены методические указания по измерению массовых концентраций вредных веществ в биологических средах. Использование разработанных методов вносит практический вклад в решение проблемы методического обеспечения медико-биологического мониторинга содержания исследуемых аналитов в биосредах. Работа имеет социально-экономическое значение, так как внедрение новых высокочувствительных технологий определения интенсивности воздействия на организм токсикантов и оценки содержания их метаболитов в биосредах у работающих позволяет своевременно выявлять риски возникновения заболеваний и других нарушений здоровья у работников и реализовывать меры по их предотвращению.

Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертации, востребованы в учебном процессе учреждений высшего медицинского образования при подготовке специалистов медико-профилактического профиля, в т.ч. врачей гигиенистов и профпатологов, в рамках интерактивных образовательных модулей «Химико-токсикологические исследования биологических объектов»

Результаты работы отражены в соответствующих разделах Государственных докладов: «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Иркутской области» в 2016, 2017, 2019 гг.; «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2020 году».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность.

Структурно диссертация построена традиционно: состоит из введения, обзора литературы, 7 глав с обсуждением полученных результатов,

заклучения, выводов, приложений, списка цитируемой литературы, содержащего 408 источника, из них 186 зарубежных. Изложена на 300 страницах машинописного текста и включает 57 таблиц и 69 рисунков, а также 8 приложений.

Во введении сформулированы цель работы и основные задачи, изложены научная новизна результатов исследования и их практическая значимость, представлены 4 положения, выносимые на защиту.

Глава 1 диссертации представляет аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. В аналитическом обзоре показано, что в настоящее время вопросы методического обеспечения по определению хлорированных углеводов и их метаболитов в биологических средах решены недостаточно. Автором проведен сопоставительный анализ методик, особенности пробоподготовки, пределы обнаружения и условия анализа (таблицы 1.1; 1.2). Особое внимание уделено характеристике токсического действия приоритетных загрязнителей воздуха рабочей зоны в производстве винилхлорида и поливинилхлорида, особенностям метаболизма токсикантов. Содержание литературного обзора в значительной степени раскрывает основные положения актуальности исследования.

В **Главе 2** «Объекты, материалы, методы и объем исследований» исчерпывающе представлена методология работы, что дает уверенность в ее корректности и адекватности цели и задачам работы. Положительной оценки заслуживают материалы, в которых автор представляет программу исследования и алгоритм реализации поставленных задач. Важно отметить, что полученный в процессе работы фактический материал базируется на репрезентативных наблюдениях.

Таким образом, приведенные в главе 2 материалы, раскрывающие сущность методологии исследования, заслуживают положительной оценки.

В **Главе 3** «Гигиеническая оценка состояния воздушной среды производства винилхлорида и поливинилхлорида...» с помощью гигиенических и физико-химических методов показана ретроспективная оценка воздуха

рабочей зоны на содержание химических веществ. Автором убедительно показано, что проблема воздействия токсикантов на работников в производстве поливинилхлорида остаётся актуальной, а приоритетными загрязнителями воздуха рабочей зоны по-прежнему являются винилхлорид и 1,2-дихлорэтан. Установлены химические экспозиционные нагрузки и показатели вредности и опасности воздействия изученных хлорорганических соединений на организм человека.

В **Главе 4** излагаются результаты исследований по разработке методов определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана методом газохроматографического анализа равновесного пара, и метаболита 2-хлорэтанола методом капиллярной газовой хроматографии *в крови*. Отмечено, что перспективным методом определения вышеуказанных органических соединений является газожидкостная хроматография, которая применяется в качестве базового метода в большинстве лабораторий, специализирующихся в области аналитической токсикологии. Подробно описаны условия парофазного концентрирования, оптимальные условия газохроматографического определения компонентов. Разработанные методы определения содержания хлорированных углеводородов в биосредах аттестованы и применимы для анализа реальных образцов.

В **Главе 5** рассматриваются методические вопросы разработки методов определения возможных конечных метаболитов винилхлорида и 1,2-дихлорэтана *в моче*. Описана методика определения следовых концентраций монохлоруксусной кислоты (МХУК) в моче в диапазоне 0,01–10 мкг/см³. Выбор оптимальных условий газохроматографического анализа, позволяющего обеспечить разделение МХУК, сопутствующих и основного (органического растворителя) компонентов сводился к выбору высокоразрешающей колонки, температурного режима колонки, режима ввода пробы в колонку, режима и типа детектора. Экспериментальным путём подобраны условия определения для диметилового эфира тиодиуксусной кислоты на капиллярной колонке HP-5ms с масс-селективным детектором. Поставлено математическое

планирование эксперимента для поиска оптимальных температуры, времени реакции, типа катализатора при подходах к определению тиодиауксусной кислоты, что представлено схематично в Приложение 5. Проведен поиск и установление идентичности и стабильности возможного продукта биотрансформации винилхлорида в моче гидроксиэтилмеркаптуровой кислоты (НЕМА). Таким образом, автором проведен большой объём экспериментальной работы.

Главы 6 и 7, на наш взгляд, является ключевой в системе доказательств обоснования ключевого биомаркера экспозиции. Учитывая особенности биотрансформации винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в организме с последовательным образованием метаболитов и их различный временной интервал длительности нахождения в организме и выведения с мочой, проведены экспериментальные исследования. На основании экспериментального моделирования кинетики клиренса метаболитов у лабораторных животных, доказано наиболее аргументированное определение метаболита - тиодиауксусной кислоты в моче для оценки воздействия хлорированных углеводов и их метаболитов. Также обнаружены наиболее высокие уровни тиодиауксусной кислоты в моче у работников в процессе работы перед началом следующей смены и в период длительного межсменного отдыха через 24–48 часов после прекращения контакта с токсикантами. что может служить оптимальным временем для сбора проб мочи при проведении биомониторинга. Определение искомым анализом проводили разработанными автором методами.

В **Главе 7**, посвященной оценке взаимосвязи между содержанием тиодиауксусной кислоты в моче у работников с концентрациями винилхлорида в воздухе и с биохимическими показателями, показано что выявленная высокая корреляционная зависимость от уровней воздействия токсикантов в производстве винилхлорида и поливинилхлорида, свидетельствует о возможности использования данного показателя в качестве ключевого биомаркера экспозиции для оценки профессиональных рисков. Установлена

достоверная корреляционная связь между метаболитом – тиодиуксусная кислота и ферментом печени – аланинаминотрансфераза (АЛТ)

В **заключении** автор подробно обсуждает полученные результаты и перспективы использования биомаркеров в методологии химико-аналитической диагностики токсической нагрузки на организм хлорорганических соединений. **Выводы**, сформулированные О.М. Журба логически вытекают из полученных результатов, соответствуют задачам исследования, являются информативными и доказательными.

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

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Оценивая в целом диссертационную работу положительно, в порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. Каким образом оценивалась чувствительность, селективность и воспроизводимость разработанных методах определения?

2. Уточните возможные причины формирования тенденции к снижению концентрации ТДУК в моче у работников со стажем 25 лет и более, по сравнению с менее стажированными группами? (табл. 6.7, стр. 187).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа 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, 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 винилхлорида и поливинилхлорида.

По актуальности, объёму проведённых исследований, методологии и методам исследования, обоснованности 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» (утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 11 сентября 2021 г. №1539) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник, доктор медицинских наук (14.02.01 – гигиена), профессор ФБУН «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора

В.П. Чащин

«11» мая 2022 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Чащина Валерия Петровича заверяю:



Ученый секретарь:

д.м.н., Н.М. Фролова

Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 191031, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 4; телефон: +7(812) 717-92-29; e-mail: medinfo@s-znc.ru