

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора биологических наук, доцента

**НУРИСЛАМОВОЙ ТАТЬЯНЫ ВАЛЕНТИНОВНЫ**

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 темы диссертационного исследования**

По данным ВОЗ в мире регистрируется ежегодный рост производства химической продукции с одновременной тенденцией увеличения профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием химического фактора. Наибольшую опасность представляют предприятия использующие технологии с применением или получением опасных химических веществ. В качестве основы для получения суспензионного поливинилхлорида применяется высокотоксичный винилхлорид, который синтезируют методом температурного пиролиза 1,2-дихлорэтана – соединений 1-го и 2-го классов опасности. Показано, что несмотря на относительно низкие уровни воздействующих токсикантов в указанном производстве, проблема неблагоприятного влияния их на организм остаётся актуальной, поскольку работники, длительное время подвергавшиеся воздействию химического фактора, несут определённую экспозиционную химическую нагрузку, которая может негативно отразиться на их здоровье.

Совершенно очевидно, что одним из важнейших условий оценки рисков химического воздействия для здоровья работников является применение биологического мониторинга. Тем не менее, практически отсутствует методическая база для проведения подобных исследований у работников производства винилхлорида и поливинилхлорида, не разработаны и не внедрены требования к обоснованию биомаркеров экспозиции и эффекта в зависимости от токсикокинетических и токсикодинамических характеристик веществ, отсутствуют работы по биомониторинговым исследованиям

экскреции с мочой метаболитов хлоруглеводородов в условиях производства. Трудности в обосновании биомаркеров экспозиции связаны, прежде всего, с недостатком сведений о поступлении, распределении, превращении и выведении химического вещества.

В свете вышеизложенного, тема представленной диссертационной работы, целью которой 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 является актуальной и значимой для медицины труда.

Концепция решения поставленных задач и достижения цели работы характеризуется **научной новизной**. Впервые выявлен характер формирования и динамики загрязненности воздушной среды приоритетными хлорорганическими токсикантами в производстве винилхлорида и поливинилхлорида за 20-ти летний период. 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, отражающие малый и средний уровни профессионального риска для здоровья работников.

Значительное место в работе занимает разработка комплекса газохроматографических и хромато-масс-спектрометрических способов анализа, развитие подходов к проведению пробоподготовки по упрощенной схеме, а также повышению чувствительности и экспрессности анализа. В частности, изучены и предложены новые методические приемы и параметры пробоподготовки исследуемых токсикантов и их метаболитов, основанные на внесении реагентов, количественной дериватизации и микроэкстракции; центрифугировании в одной ёмкости, малом объёме и времени проведения анализа, использование которых позволило создать высокочувствительные подходы к определению винилхлорида, 1,2-дихлорэтана и их метаболитов в биосредах.



Установлено, что после введения экспериментальным животным метаболитов хлорированных углеводов – 2-хлорэтанола (ХЭ) и монохлоруксусной кислоты (МХУК) – их содержание в биосредах в результате интенсивной биотрансформации имеет ограниченный временной интервал, что обуславливает повышенное содержание и длительный период экскреции конечного метаболита тиодиуксусной кислоты (ТДУК) с мочой. Установлена зависимость экскреции тиодиуксусной кислоты с мочой у работников от уровней экспозиции хлорорганических соединений, 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. Системному решению отвечает предложенная концептуальная модель химико-аналитического контроля содержания биомаркеров экспозиции к винилхлориду и дихлорэтану в биосредах на основе разработанных, аттестованных и внедренных в практику новых методик.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Достоверность результатов представленных в диссертационной работе не вызывает сомнений. Она обусловлена корректным планированием и проведением исследований с применением современных гигиенических, физико-химических, натурно-экспериментальных, клинико-лабораторных методов и методов статистической обработки. Исследования проведены на репрезентативных выборках: проанализированы данные о содержании загрязняющих веществ в воздухе рабочей зоны по 15582 проб исследований; при разработке газохроматографических и хромато-масс-спектрометрических методов получено 9650 единиц информации, в натуральных исследованиях принимали участие 114 работников химического комплекса, а также группа

сравнения 34 человека, не связанных с технологией производства; получено 540 единиц информации данных биопроб лабораторных животных. Надежность и достоверность полученных данных подтверждается подробным описанием проведенных экспериментов, представлением схем, таблиц, хроматограмм, результатов статистической обработки, а также публикаций полученных результатов в рецензируемых научных журналах. Глубокий анализ научной и методической литературы, о котором свидетельствует наличие в списке литературы 408 источников, из которых 186 зарубежных, позволил изучить и отразить в работе состояние проблемы на текущий момент времени и обосновать пути решения поставленных задач. Сформулированные автором научные положения и выводы обоснованы, полностью соответствуют поставленным в диссертационном исследовании задачам, что подтверждается достаточным объемом исследований, полнотой и глубиной анализа полученных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования апробированы на научных мероприятиях различного уровня. Общее число тезисов докладов на конференциях различного уровня насчитывает свыше 20 наименований. 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 – 4; Scopus – 10.

### **Значимость результатов диссертации для науки и практики результатов диссертационной работы**

Диссертационное исследование имеет наряду с теоретическим значением несомненную научно-практическую и социально-экономическую значимость. Теоретическое значение работы заключается в дальнейшем развитии методологии химико-аналитической диагностики биосред при токсической нагрузке хлорированных углеводов на организм работников, направленной на повышение чувствительности и экспрессности анализа. Существенное



теоретическое и практическое значение имеет установленная закономерность, описывающая процесс этерификации тиодиауксусной кислоты в моче математическим путём. Ценным для специалистов в области медицины труда является доказанная информативность и значимость новых разработанных методов определения не только хлорорганических токсикантов, но и их метаболитов, поскольку искомые аналиты могут присутствовать в исследуемых матрицах в микро- и следовых количествах в сложных по химическому составу биологических объектах.

Социально-экономическое значение работы обусловлено тем, что внедрение новых полученных решений для подтверждения факта воздействия высокотоксичных веществ на организм, позволит своевременно выявлять риски заболеваний у работников и обоснованно использовать меры профилактики, основанные на доклиническом выявлении биоиндикаторов скрытой патологии.

Результаты работы имеют федеральный уровень внедрения. Автором разработаны и утверждены: МУК 4.1.3056-13 «Измерение массовых концентраций винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в пробах крови методом газохроматографического анализа равновесного пара» (Москва, 2013); МУК 4.1.3057-13 «Измерение массовой концентрации хлорэтанола в пробах крови методом капиллярной газовой хроматографии» (Москва, 2013); МУК 4.1.3477-17 «Измерение массовой концентрации монохлоруксусной кислоты в пробах мочи методом капиллярной газовой хроматографии» (Москва, 2018); МУК 4.1.3475-17 «Измерение массовой концентрации тиодиауксусной кислоты в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии» (Москва, 2018). Разработан и запатентован способ подготовки пробы для газохроматографического определения тиодигликолевой кислоты в моче (патент на изобретение RU 2496109 С2).

Результаты работы отражены в Государственных докладах: «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».

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «ВСИМЭИ» «Изучение механизмов формирования поражений нервной системы при воздействии производственных нейротоксикантов разной химической природы» РК 01200803591, «Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхо–легочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов» РК 01201355913.

Полученные результаты могут быть активно востребованы в учебном процессе учреждений высшего медицинского образования, а также экспертных и научных учреждениях, работающих в области химической безопасности и анализа биологических сред.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность.**

Структурно диссертация построена традиционно: состоит из введения, обзора литературы, 7 глав с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, 8 приложений, списка цитируемой литературы. Материал изложен на 300 страницах машинописного текста, содержит 69 рисунков и 57 таблиц, что облегчает понимание и анализ полученных результатов и найденных закономерностей. Текст диссертации изложен последовательно и логично, написан доступным литературным языком.

**Введение** четко характеризует проблемы, решаемые в диссертационной работе, её цель, несомненную научную новизну и достигнутую практическую значимость. Кратко представлены все характеристики работы, включая содержательные положения, выносимые на защиту, и убедительные свидетельства апробации на научных форумах данной работы.

Обстоятельный аналитический обзор литературы в **Главе 1** в полной мере отражает современное состояние исследований, посвященных физико-химическим методам определения хлорорганических соединений и их метаболитов в биосредах и способы подготовки проб. Рассмотрены достоинства и недостатки существующих методов определения, особое внимание уделено доколониальной дериватизации и различным способам выделения микропримесей из сложных жидких матриц, в различной степени



позволяющих устранить влияние матричного эффекта сложных образцов: жидкостно-жидкостную, твердофазную и микротвёрдофазную экстракцию, парофазное концентрирование. Отмечено, что вопросы методического обеспечения по определению хлорированных углеводородов и их метаболитов в биосредах решены недостаточно. Охарактеризованы применяемые и родственные методы обнаружения и количественного определения тиодиауксусной и монохлордиуксусной кислот. Необходимо отметить широкий охват релевантной литературы и удачное представление результатов соответствующих работ. Представлены особенности метаболизма определяемых токсикантов. Критически рассмотренный материал дополнительно подтверждает актуальность и правомерность выполненного исследования.

**Глава 2** «Объекты, материалы, методы и объем исследований» содержит необходимые сведения об используемых приборах, расходных материалах, реагентах, включает программу исследования и описание проведенных натурно-экспериментальных исследований. *Объектами* исследования являлись: воздух рабочей зоны, биологические образцы проб работников химического комплекса (моча, кровь); биологические образцы проб экспериментальных животных. *Предметом* исследования являлись: разработка высокочувствительных и селективных методик определения винилхлорида, 1,2-дихлорэтана в крови и их метаболитов в моче; результаты содержания токсикантов в воздухе рабочей зоны, ретроспективные данные концентраций вредных химических веществ по годам; исследования по содержанию ВХ, 1,2-ДХЭ в крови, и их метаболитов в моче работников химического комплекса, в зависимости от профессиональной принадлежности, времени постконтактного периода и динамики рабочих смен. Представлены использованные методы исследования, которые являются современными и в полном объеме соответствуют характеру изучаемых явлений и процессов, поставленным цели и задачам. Примененные методы математической статистики являются традиционными, достаточными и корректными.

В **Главе 3** «Гигиеническая оценка состояния воздушной среды производства винилхлорида и поливинилхлорида...» рассмотрена принципиальная технологическая схема получения винилхлорида и поливинилхлорида, представлена ретроспективная оценка воздуха рабочей зоны на содержание основных высокотоксичных веществ. Установлено, что несмотря на улучшение гигиенической обстановки, условия труда работающих все еще относятся к категории вредных, а ведущим вредным фактором рабочей среды и трудового процесса является химический. Результаты, изложенные автором в данной главе, позволили заключить, что проблема воздействия токсикантов на работников в производстве поливинилхлорида остаётся актуальной, а приоритетными загрязнителями воздуха рабочей зоны являются винилхлорид и 1,2-дихлорэтан, вещества 1 и 2 класса опасности. Установлены экспозиционные химические нагрузки основными химическими токсикантами применительно к двум основным профессиональным группам (аппаратчики и слесари-ремонтники).

В наиболее объемных **Главах 4 и 5** представлены многочисленные собственные подходы к анализу и разработкам способов количественного определения винилхлорида и 1,2-дихлорэтана и их низкомолекулярных метаболитов (2-хлорэтанола (ХЭ), монохлоруксусной кислоты (МХУК) и тиодиуксусной кислоты (ТДУК)) в биологических материалах (кровь, моча). Автором подобраны условия парофазного концентрирования, изучены возможности жидкостно–жидкостной экстракции и микроэкстракции, оптимизированы условия пробоподготовки путём использования химической дериватизации с последующей жидкостно–жидкостной микроэкстракции. Описана отработка газохроматографических параметров и режимов, получены результаты математического планирования эксперимента, позволившие выбрать оптимальные условия проведения этерификации тиодиуксусной кислоты в моче. В результате исследования автором предложены логично выстроенные алгоритмы определения искомых аналитов. В соответствии с ГОСТ 8.563–2009 все методики прошли метрологическую аттестацию. В



экспериментальном разделе 5.3 изложено, что 2-гидроксиэтилмеркаптуровая кислота - её способность быстро претерпевать биоразложение, не позволяет использовать данный анализ в качестве биомаркера экспозиции винилхлорида и 1,2-дихлорэтана.

Интерес представляют **Главы 6 и 7** собственных исследований, где изложены результаты в системе доказательств выбора адекватного биомаркера экспозиции. Приведены данные, полученные в результате экспериментального моделирования кинетики клиренса метаболитов у лабораторных животных. Обосновано и доказано, что количественное определение содержания тиодиксусной кислоты в моче является наиболее аргументированным при изучении воздействия винилхлорида и его метаболитов. Исследование показало, что выявленные различия содержания тиодиксусной кислоты в моче у работников и лиц контрольной группы, его зависимость от степени воздействия хлорорганических соединений и длительности постконтактного периода свидетельствуют о значимости этого показателя как биомаркера экспозиции. Установлены наиболее высокие уровни тиодиксусной кислоты в моче у работников в динамике рабочих смен, в процессе работы перед началом следующей смены и в период длительного межсменного отдыха через 24–48 часов после прекращения контакта с токсикантами, что может рассматриваться оптимальным временем для сбора проб мочи для целей биомониторинга.

Выявленная высокая корреляционная зависимость от уровней воздействия мономера винилхлорида в производстве винилхлорида и поливинилхлорида, свидетельствует о возможности применения тиодиксусной кислоты в качестве ключевого биомаркера экспозиции для оценки профессиональных рисков. Установлена достоверная корреляционная связь между метаболитом – тиодиксусная кислота и ферментом печени – аланинаминотрансфераза (АЛТ).

Научно методический уровень полученных результатов здесь соответствует диссертационной работе в целом.

**В заключении** с необходимой лаконичностью и четкостью обобщены

основные результаты. **Выводы** логично следуют из полученных результатов, соответствуют задачам исследования, являются информативными и доказательными.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с установленными требованиями, при этом сохранена структура и последовательность изложения материала.

Положительно оценивая диссертационную работу, в порядке дискуссии хотелось бы узнать мнение автора по следующим вопросам:

1. В процессе дериватизации возможны потери искомого аналита?
2. Экстракция органическим растворителем, статический и динамический анализ равновесной паровой фазы (АРП) не позволяют достичь высокой полноты извлечения и оценить реальное содержание аналитов в биосредах?
3. Вы не пытались в работе использовать другие современные способы пробоподготовки, такие как твердофазная экстракция, микротвердофазная экстракция?

### **Заключение**

Диссертация Журба О.М. на тему «Научно-методические основы биологического мониторинга хлорорганических соединений и их метаболитов у работников в производстве винилхлорида и поливинилхлорида», является цельной и законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, связанную с приоритетными направлениями и программами отечественной фундаментальной и прикладной науки с использованием современных аналитических подходов и содержит 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 объёму выполненных исследований, их актуальности, новизне, практической значимости и научному уровню, достоверности полученных



результатов; содержательности и репрезентативности положений, выдвигаемых автором для публичной защиты; количеству и разнообразию публикаций в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 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, Журба Ольга Михайловна заслуживает присуждения учёной степени доктора биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Официальный оппонент:

Заместитель заведующего отделом химико-аналитических методов исследования ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», доктор биологических наук (14.02.01 – Гигиена), доцент



Т.В. Нурисламова

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Адрес: 614045, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Монастырская, 82; телефон +7(342) 237-25-34; e-mail: [root@fcrisk.ru](mailto:root@fcrisk.ru)

Подпись доктора биологических наук, Нурисламовой Татьяны Валентиновны

удостоверяю: *начальник отдела кадров Анна / А.М. Кельдишбаева*

11.05.2022

