

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.

Эрисмана» Роспотребнадзора,

доктор медицинских наук, профессор



С.В. Кузьмин

« 26 »

08

2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертационной работы Берёзы Ивана Андреевича на тему: «Связь полиморфизмов генов, вовлеченных в окислительный стресс, с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, у работников конвертерного цеха», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда

Актуальность темы исследования. Сохранение профессионального здоровья работников и сбережение трудовых ресурсов является важной задачей, решение которой необходимо для поддержания высокой производительности труда и обеспечения активного трудового долголетия. Черная металлургия - одна из ключевых основ экономического развития страны. Трудовая деятельность на предприятиях черной металлургии сопряжена с определенными профессиональными рисками, развитием профессионально обусловленных заболеваний, к которым относятся болезни, характеризующими повышенным кровяным давлением (БХПКД),

оказывающие значимое влияние на заболеваемость и смертность трудоспособного населения.

Особенно актуальной в вопросах предупреждения заболеваний у работников, подвергающихся воздействию вредных факторов производственной среды, является первичная профилактика, основанная на определении индивидуальной чувствительности к воздействию производственных факторов, которая в большой степени зависит от генетических особенностей организма. Важными маркерами индивидуальной чувствительности служат варианты ряда полиморфных генов, регулирующих транспорт и биотрансформацию ксенобиотиков, метаболические процессы, работу систем репарации. Особый интерес в случае БХПКД представляют гены антиоксидантной защиты, учитывая, что окислительный стресс считают одним из ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Новые данные о молекулярно-генетических маркерах восприимчивости к БХПКД у работников конвертерного цеха предприятия черной металлургии, находящихся под воздействием вредных факторов производственной среды и трудового процесса, позволяют не только расширить представления о взаимодействии генотипа с факторами производственной среды, но и создать научную основу для персонализированной оценки риска, что определяет актуальность данного исследования.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки. Работа выполнена по теме НИОКТР №121091400190-2 «Изучение таргетных, органных и организменных изменений, связанных с воздействием факторов окружающей, производственной среды, образа жизни, с целью отработки системы диагностики, прогнозирования эффектов, обусловленных этими изменениями, с помощью развития молекулярно-генетических методов исследования».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Впервые на территории Урала проведены исследования по выявлению ассоциации полиморфизмов генов, вовлеченных в окислительный стресс, с БХПКД и уровнем артериального давления у работников конвертерного цеха предприятия черной металлургии, находящихся под воздействием вредных факторов производственной среды и трудового процесса.

Установлены ассоциации различных комбинаций полиморфизмов генов *SOD2*, *CAT*, *GPX4* и *NOS3* с БХПКД, а также с более высокими значениями артериального давления и индекса массы тела в группе рабочих конвертерного цеха по сравнению с работниками административно-управленческих подразделений предприятия черной металлургии.

Впервые сформирована группа риска возникновения и развития БХПКД у работников конвертерного цеха при носительстве мутантного гомозиготного генотипа гена *SOD2* по полиморфизму rs4800.

Значимость результатов исследования для науки и практики.

Полученные автором новые данные создают теоретическую основу для разработки диагностической панели генетических маркеров повышенного риска развития БХПКД и дальнейшего развития предиктивной медицины у работников черной металлургии.

На основе полученных результатов разработаны и оптимизированы методики генотипирования выбранных полиморфизмов генов, связанных с индивидуальными различия в редокс-процессах.

Результаты исследования были использованы для формирования базы данных «Геномный профиль работников предприятий черной и цветной металлургии Свердловской области», регистрационный номер №2023622858 от 18.08.2023г.

Полученные данные использованы при подготовке методических рекомендаций 2.2.9.0343-24 «Методические рекомендации к прогнозированию изменений состояния здоровья населения под влиянием химических факторов и их коррекция на основе данных молекулярно-

генетического мониторинга (определение полиморфизма генов)» (утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 30.12.2023 г.).

Материалы диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую работу и образовательный процесс ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» (ЕМНЦ ПОЗРПП) Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 16.02.2026 г.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений.

На защиту соискателем вынесено пять положений, соответствующих поставленной цели и задачам. Изложение результатов собственных исследований раскрывает каждое из них.

Выводы и заключение аргументированы, логически вытекают из полученных результатов.

Достоверность результатов и сформулированных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с привлечением современных методов исследования. Автором проанализированы результаты клинических исследований (данные осмотра работников конвертного цеха с оценкой общего состояния здоровья, измерения артериального давления и индекса массы тела), проведены молекулярно-генетические исследования с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) для определения полиморфизмов генов, вовлеченных окислительный стресс. Полученные данные подвергнуты корректной статистической обработке, подробному анализу и сопоставлению изучаемых показателей. Использованы статистические методы, адекватные поставленной цели и задачам.

Научные положения, выносимые на защиту, и выводы, подкреплены объективными данными, представленными на рисунках, в таблицах, в приложениях. Подготовка результатов, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Диссертация Берёзы И.А. на тему: «Связь полиморфизмов генов, вовлеченных в окислительный стресс, с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, у работников конвертерного цеха», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук соответствует паспорту специальности 3.2.4. Медицина труда:

п.4. Научные, методологические и практические подходы к сохранению и укреплению здоровья работающих в связи с возникновением новых технологий и условий труда в соответствии с основным

п.6. Этиология и патогенез профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, механизмы формирования клинических особенностей и вариантов течения, научное обоснование критериев диагностики с использованием широкого спектра современных методов исследований, включая протеомные, геномные, постгеномные технологии.

8. Научное обоснование принципов и разработка практических подходов к сохранению и укреплению здоровья и работоспособности, обеспечению профессионального долголетия и продления жизни, социальной адаптации на рабочем месте, профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, медицинской, социальной и трудовой реабилитации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Определение полиморфизмов генов ферментов первой линии

антиоксидантной защиты: rs4880 (*SOD2*), rs1001179 и rs 7943316 (*CAT*), rs 713041 (*GPX4*) может быть использовано для создания оптимальной диагностической панели генетических маркеров по выявлению группы риска возникновения и развития БХПКД у работников предприятия черной металлургии, подвергающихся воздействию вредных факторов в производственной среде и трудового процесса.

Сформированные группы риска возникновения и развития БХПКД при носительстве мутантного гомозиготного генотипа гена *SOD2* по полиморфизму rs4800 могут быть учтены при проведении профилактических и лечебных мероприятий у работников предприятия черной металлургии.

Материалы диссертации могут быть использованы для подготовки методических рекомендаций по прогнозированию изменений состояния здоровья населения под влиянием химических факторов, формированию групп риска возникновения и развития БХПКД среди мужчин-работников конвертерного цеха предприятия черной металлургии, а также для разработки учебных материалов и программ повышения квалификации специалистов в области медицины труда и гигиены.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.

По материалам исследования опубликовано 5 научных статей, в том числе 4 – в рецензируемых научных периодических изданиях по специальности 3.2.4. Медицина труда, рекомендованных ВАК РФ.

Материалы исследования обсуждены на 4 всероссийских научно-практических конференциях, на встречах руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека с молодыми учеными по теме «Перспективные направления научных исследования» (Москва, 2024 г. и 2025 г.)

Личный вклад автора

Автор диссертации активно участвовал на всех этапах

диссертационного исследования, включая постановку цели, изучение и анализ литературы, выбор методов, проведение, анализ и интерпретацию полученных данных, формулировку выводов и подготовку публикаций. Автором диссертации проанализирована медицинская документация (истории болезни и карты амбулаторного больного), проведены молекулярно-генетические исследования, статистическая обработка полученных данных.

Личный вклад автора в планирование, организацию и проведение исследований, анализ и изложение материала по всем разделам работы составляет не менее 85%.

Структура и объем диссертации.

Диссертация оформлена в соответствии с установленными требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицами и 12 рисунками, содержит 11 приложений. Состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материалов, методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 407 источников, из них 40 отечественных и 367 зарубежных.

Во введении аргументирована актуальность темы диссертации, отражена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, публикации.

В первой главе приведен обзор литературы, включающий краткое описание условий труда рабочих на предприятиях черной металлургии, информацию о распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и роли окислительного стресса в их развитии. Описаны ферменты антиоксидантной защиты и кодирующие их полиморфные гены. В качестве потенциальных генов-маркеров выбраны гены *SOD2*, *NOS3*, *CAT*, *GPX4*.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования:

молекулярно-генетический анализ, клинические исследования, статистическая обработка данных.

Третья глава посвящена описанию рабочих мест, анализу элементного состава проб осевших пылей, оценке состояния здоровья рабочих и определению ассоциаций полиморфизмов генов антиоксидантной защиты с риском развития БХПКД и индексом массы тела рабочих. Обсуждение результатов приведено в главе 4.

В пыли идентифицировано 28 элементов, 11 из которых были количественно определены во всех точках. По составу пыли выделено две зоны – на участке конверторов и на участке транспортировки и обслуживания. Проведен анализ протоколов СОУТ. На основании полученных данных выдвинуто предположение, что работники основной группы подвергаются негативному влиянию аэрозолей металлов и их сплавов (преимущественно железа), что может быть причиной развития окислительного стресса.

Автором проведена оценка состояния здоровья рабочих. Выявлены более высокие значения артериального давления у рабочих основной группы по сравнению с группой сравнения. Различия между группами были статистически значимыми.

Выявлены ассоциации полиморфизмов генов антиоксидантной системы с повышенным артериальным давлением, риском БХПКД у работников черной металлургии. Полиморфизм rs4880 гена *SOD2* может являться одной из причин возникновения и развития БХПКД у работников конвертерного цеха.

Установлено, что риск БХПКД был увеличен у носителей мутантного генотипа ТТ полиморфизма rs4880 гена *SOD2* у работников конвертерного цеха, но не в группе сравнения, что подтверждает гипотезу о взаимодействии генетической предрасположенности и профессиональных факторов. Также обнаружено повышение риска развития БХПКД у носителей комбинации вариантов *SOD2* rs4880 и *CAT* rs1001179. Для носителей мутантного генотипа

ТТ гена *SOD2* среди рабочих конвертерного цеха был характерен статистически более высокий уровень систолического артериального давления. В группе сравнения не были обнаружены достоверные различия. При анализе комбинаций разных вариантов полиморфных генов (*SOD2*, *CAT* и *GPX4*) выявлено, что наибольшее среднее значение артериального давления было характерно для носителей комбинации генотипов с мутантным аллелем (Т) или гомозиготным мутантным генотипом (ТТ) гена *SOD2*, в то время как наименьшее значение, наоборот, выявлено у носителей нормальных генетических вариантов *SOD2* (аллель С и генотипы СС+СТ).

В основной группе статистически более высокие значения индекса массы тела были ассоциированы с полиморфизмом rs713041 гена *GPX4*, а также комбинации rs713041 с полиморфизмами генов *SOD2* и *CAT*, но не в группе сравнения.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, построен по традиционному плану, замечаний по содержанию и оформлению нет.

Принципиальных замечаний и вопросов по работе нет.

Вместе с тем, в процессе изучения данной диссертации возникло несколько вопросов для обсуждения.

1. Каковы результаты оценки вредных факторов производственной среды и трудового процесса у работников конвертерного цеха? В чем заключается вклад профессиональных факторов (химического фактора, аэрозоли преимущественно фиброгенного действия, шум, тяжесть труда) в развитие БХПКД по сравнению генетической предрасположенностью?

2. Вы обосновали выбор генов *SOD2*, *CAT*, *GPX4* и *NOS3*, вовлеченных в окислительный стресс, при формировании дизайна исследования. Предполагаете ли Вы проведение дальнейших исследований с целью создания диагностической панели генетических маркеров с использованием других

полиморфных генов (в том числе других генов, вовлеченных в окислительный стресс, например генов *CYBA*, *GST* и других)?

3. Какие дальнейшие научные и практические перспективы Вы видите в развитии профилактического направления, основанного на выявлении генетической предрасположенности к развитию БХПКД у работающих во вредных условиях труда?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Берёзы И.А. на тему: «Связь полиморфизмов генов, вовлеченных в окислительный стресс, с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, у работников конвертерного цеха», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по установлению ассоциации полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты с развитием болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, у работников конвертерного цеха для определения генетических критериев формирования групп риска, имеющей значение для развития предиктивной медицины для работников черной металлургии.

По своей актуальности, методическому уровню, научной новизне, полученным данным, внедрению в практику диссертационная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Берёза И.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Берёзы Ивана Андреевича заслушан, обсужден и одобрен на заседании

Ученого совета ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора 25 августа 2026 года протокол №10.

Отзыв составили:

Главный научный сотрудник,
заведующий отделом
генетической токсикологии
Института гигиены, токсикологии пестицидов
и химической безопасности
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора
доктор биологических наук

 Илюшина Наталия Алексеевна

Главный научный сотрудник
отделения разработки методов
восстановительного лечения и
медицинской реабилитации
Института общей и профессиональной
патологии имени академика РАМН А.И. Потапова
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук

 Сухова Анна Владимировна

Подписи д.б.н., Илюшиной Н.А. и д.м.н. Суховой А.В.
ЗАВЕРЯЮ

/ Ученый секретарь ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора, д.м.н., профессор



 Жукова В.В.

Сведения о ведущей организации

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес организации: 141014, Московская область, городской округ Мытищи, город Мытищи, ул. Семашко, дом 2

Телефон: 8 (495) 586-11-44

Адрес электронной почты: fncg@fncg.ru

Сайт: <https://www.fncg.ru>