

На правах рукописи



КУДОЯРОВ Эльдар Ренатович

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ
У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**

3.2.4. Медицина труда

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Уфа – 2026

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель: **Бакиров Ахат Бариевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Хамидулина Халидя Хизбуллаевна**
доктор медицинских наук /
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф.
Эрисмана» Роспотребнадзора, руководитель
научно-исследовательского аналитического
центра «Российский регистр потенциально
опасных химических и биологических веществ»

Журба Ольга Михайловна
доктор биологических наук /
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Восточно-сибирский
институт медико-экологических исследований»,
заведующий лабораторией аналитической
экотоксикологии и биомониторинга

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки
«Екатеринбургский медицинский научный центр
профилактики и охраны здоровья рабочих
промпредприятий» Федеральной службы по
надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека

Защита состоится «23» ноября 2026 г., в __:__ часов на заседании диссертационного совета 24.1.176.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «НИИ МТ») по адресу: 105275, г. Москва, пр. Буденного, д. 31.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИ МТ» и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ» - <https://irioh.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Рубцова Нина Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема токсического поражения печени при хронических интоксикациях реагентами, применяемыми в химической промышленности, сохраняет высокую медико-социальную и профессионально-гигиеническую значимость (Бухтияров И.В., 2024). Профессиональное воздействие гепатотоксичных веществ в условиях химических производств сопряжено с риском развития холестатических, воспалительных и фибротических изменений в печени (Казюлин А.Н., Переяслова Е.В., 2012; Суханов Д.С. и др., 2012; Shen C. et al., 2011; Rusyn I. et al., 2014; Schlosser P.M. et al., 2015; Toyoda Y. et al., 2017; Pang Y. et al., 2018).

Профессиональные токсические поражения печени, как правило, характеризуются хроническим течением и на начальных стадиях не имеют специфической клинической картины, что затрудняет их своевременное выявление. Известные лабораторные маркеры, включая повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ₅), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), отражают наличие цитолитического и холестатического синдромов, однако их чувствительность и специфичность на ранних этапах поражения ограничены (Бакиров А.Б. и др., 2007; Валеева Э.Т., 2011; Тимашева Г.В. и др., 2007, 2011). В связи с этим в клинической практике сохраняются трудности дифференциальной диагностики токсического поражения печени с рядом сходных по клинико-лабораторным проявлениям состояний.

Таким образом, поиск дополнительных информативных показателей, позволяющих повысить точность раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств, представляет собой актуальную научную и практическую задачу. Особый интерес в этом контексте представляют молекулярно-генетические маркеры, отражающие индивидуальную чувствительность организма к химическому воздействию и ранние клеточные эффекты экспозиции.

Степень разработанности темы исследования. На ранних стадиях хронический токсический гепатит характеризуется малоспецифичными клиническими проявлениями и минимальными изменениями стандартных лабораторных показателей, сходными с таковыми при неалкогольной жировой болезни печени, что затрудняет своевременную и дифференциальную диагностику заболевания (Ивашкин В.Т. и др., 2016; Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., 2023; Cave M. et al., 2010; Joshi-Barve S. et al., 2015).

В условиях необходимости поиска дополнительных лабораторных критериев ранней дифференциальной диагностики токсического поражения печени особый интерес представляют молекулярно-генетические показатели, способные отражать общее токсическое воздействие химических факторов (Somorovská M. et al., 1999; Kumar A.K. et al., 2013; Villalba-Campos M. et al., 2016; Henkel R.R., Solomon M.C., 2019). Дополнительного изучения требует и вклад полиморфных вариантов генов репарации ДНК (в частности *OGG1*, *XRCC1* и *XPC*) в формирование индивидуальной восприимчивости к повреждающему действию химических факторов. Это позволяет рассматривать комплексное определение молекулярно-генетических и биохимических показателей как перспективное направление ранней дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств (Попов А.Ф. и др., 2015; Михайлов А.О., 2019).

Цель исследования: научное обоснование прогностической значимости биохимических и молекулярно-генетических показателей для раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств.

Задачи исследования:

1. Оценить условия труда работников химических производств по материалам анализа специальной оценки условий труда и производственного контроля;
2. Провести анализ состояния здоровья работников химических производств по результатам периодических и углублённых медицинских

осмотров с выделением клинико-лабораторных и ультразвуковых признаков патологии гепатобилиарной системы;

3. Исследовать фрагментацию ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови работников химических производств и оценить её связь с клинико-лабораторными признаками токсического воздействия на печень;

4. Изучить распределение полиморфных вариантов генов репарации *OGGI* (rs1052133), *XRCCI* (rs915927) и *XPC* (rs2607737) у работников химических производств и оценить их значение в формировании риска токсического поражения печени;

5. Разработать алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств на основе интеграции клинических, биохимических и молекулярно-генетических показателей.

Научная новизна исследования. Получены новые данные о гигиенической характеристике условий труда работников основных профессиональных групп химических производств, свидетельствующие о том, что формирование признаков токсического поражения печени у аппаратчиков ассоциировано с многокомпонентным воздействием вредных химических веществ в условиях труда класса 3.2.

Выявлены особенности состояния здоровья работников химических производств, заключающиеся в высокой распространённости патологии органов пищеварения (дискинезии желчевыводящих путей, хронического холецистита и неалкогольной жировой болезни печени).

Установлено, что при наличии признаков токсического воздействия на печень у работников химических производств статистически значимо повышаются показатели фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови. Обнаружено, что носительство аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGGI* ассоциировано с рисками токсического поражения печени и нарушения репарации ДНК у работников, контактирующих с вредными химическими веществами.

Научно обоснован алгоритм раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены представления о роли многокомпонентного воздействия вредных химических веществ в формировании патологии гепатобилиарной системы у работников химических производств.

Уточнены особенности состояния здоровья работников химических производств, включая структуру патологии органов пищеварения. Выявлено, что избыточная масса тела и ожирение I–III степеней затрудняют дифференциальную диагностику токсического поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени.

Установлено, что биохимические и молекулярно-генетические показатели (процент «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте (АК), средний процент ДНК в хвосте «кометы», носительство аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1*) могут быть использованы в комплексном обследовании работников химических производств для раннего выявления риска токсического поражения печени.

Разработанный алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств может быть использован в практике врачей-терапевтов при проведении периодических медицинских осмотров.

При выполнении диссертационного исследования разработан и зарегистрирован патент на изобретение «Способ оценки степени экспозиции работников нефтехимических производств токсичными веществами» (RU 2785267 C1, 05.12.2022).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Методология и методы исследования. В диссертации применялась общенаучная методология с формально-логическими, общенаучными и

специальными методами. Диссертационная работа представляет собой сравнительное открытое исследование с использованием клинико-лабораторных, ультразвуковых, молекулярно-генетических, статистических и информационных методов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хроническое многокомпонентное воздействие вредных химических веществ 2–4 классов опасности в условиях химических производств ассоциировано с повышенным риском формирования токсического поражения печени;
2. Установлен вклад производственного химического фактора в формирование токсического поражения печени у стажированных работников, проявляющееся клинико-лабораторными, биохимическими и ультразвуковыми изменениями;
3. Возрастание фрагментации ДНК мононуклеарных клеток периферической крови и носительство рецессивной аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* являются маркерами риска развития токсического поражения печени у работников химических производств.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования достигнута применением современных клинических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, достаточным объёмом анализируемых материалов, апробацией результатов и положений в рецензируемых журналах.

Результаты и основные положения диссертационного исследования были доложены на Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (г. Минск, 2019, 2021), X Юбилейной межрегиональной научно-практической онлайн-конференции молодых учёных и специалистов с международным участием (г. Саратов, 2020), XII и XIV Всероссийских научно-практических конференциях молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора: «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и

гигиены» (г. Ростов-на-Дону, 2020; г. Лужки, 2022), XI Межрегиональной научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора с международным участием (г. Саратов, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровая среда» (г. Уфа, 2023) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гигиены, медицины труда и токсикологии», посвящённой 70-летию Уфимского научно-исследовательского института медицины труда и экологии человека (г. Уфа, 2025).

Исследования выполнены в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» по теме «Исследование патогенетических механизмов действия химических веществ, имеющих гепатотоксические и канцерогенные эффекты и разработка новых способов защиты человека» НИОКТР № АААА-А16-116022610045-4, Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» по теме «Разработка методов персонализированной оценки риска развития неинфекционных заболеваний на основе молекулярно-генетических, производственных и социально-бытовых факторов» НИОКТР № 121062100048-9.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии «Научные основы медицины труда и экологии человека» в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» 23 апреля 2025 г.

Личный вклад автора. Доля участия автора в обзоре литературы – 100%, сборе и обработке данных – 90%, анализе и представлении материалов – 100%. Научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, аргументированы и подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представлены в таблицах и рисунках.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 2 статьи в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus, и 1 патент РФ.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 6 рисунками, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, приложения. Библиографический список содержит 207 источников, из них 83 отечественных и 124 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, раскрыта научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Аналитический обзор отечественных и иностранных публикаций посвящён современным представлениям о производственных факторах риска, патогенетических механизмах и молекулярно-генетических основах формирования токсического поражения печени у работников химических производств.

Исследование выполнено на базе химического комплекса производств Приволжского федерального округа (Рисунок 1). Основную группу составили аппаратчики производств стирола, бензола и АБС-пластика, подвергающиеся воздействию вредных химических факторов; группу сравнения – слесари КИП и А. Все исследования выполнены с соблюдением этических норм и получением информированного согласия.

В ходе выполнения данной работы проведен анализ данных по материалам специальной оценки условий труда работников и производственного контроля. Анализ данных по оценке условий труда проведены сотрудниками ФБУН

«Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Л.К. Каримовой, Бейгул Н.А., Мавриной Л.Н.

ЭТАПЫ	ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ	ОБЪЁМ ИССЛЕДОВАНИЙ
I →	Изучение материалов специальной оценки условий труда и производственного контроля	70 рабочих мест
II →	Опрос жалоб и исследование анамнеза	305 медицинских карт (Форма №025/y)
	Клинико-лабораторные исследования: - общий клинический анализ крови; - биохимический анализ крови	816 анализов
	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	124 анализа
III →	Исследование фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови	аппаратчики – 114 анализов; слесари КИП и А – 92 анализа
IV →	Исследование полиморфных вариантов генов <i>XPC</i> , <i>XRCC1</i> , <i>OGG1</i>	аппаратчики – 213 анализов; слесари КИП и А – 207 анализов

Рисунок 1 – Виды и объем исследований

При оценке класса условий труда по каждому фактору и общего класса в целом выбраны показатели с наиболее высоким классом условий труда. Общая оценка условий труда работников изучаемых производств установлена в соответствии с Руководством Р 2.2.2006–05. Периодические медицинские осмотры работников были выполнены сотрудниками ФБУН «Уфимского НИИ

медицины труда и экологии человека» в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 №302н с проведением необходимых клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. В исследование не включались лица с вирусными гепатитами В и С, инфекционными заболеваниями, злоупотреблением алкоголем и женщины. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета SPSS Statistics 25.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Изученные крупнотоннажные химические производства бензола, стирола и АБС-пластика относятся к высокоавтоматизированным производствам со схожими технологическими процессами и аппаратурным оформлением. Особенностью каждого технологического процесса изученных производств является циркуляция больших объемов вредных химических веществ 2–4 классов опасности, которые при нарушении герметичности оборудования могут поступать в воздух рабочей зоны.

К основным веществам, идентифицированным в воздухе рабочей зоны производств стирола и бензола, относились алканы, алкены, арены (стирол, бензол, этилбензол, толуол). Основными загрязнителями воздушной среды производства АБС-пластика являлись акрилонитрил, стирол и бутадиен.

Основной контингент работников изученных производств представлен профессиональными группами аппаратчиков и слесарей по ремонту и обслуживанию контрольно-измерительных приборов и автоматике (слесарей КИП и А). В рабочей зоне аппаратчиков производства бензола зафиксированы повышенные уровни бензола до 3,2 ПДК_{м.р.}, в производстве стирола – до 1,4 ПДК_{м.р.}. В производстве АБС-пластика концентрации стирола превышали до 3,4 ПДК_{м.р.}, в производстве стирола – до 1,7 ПДК_{м.р.}. Значения среднесменных концентраций соответствовали гигиеническим нормативам. Общий класс условий труда аппаратчиков по химическому фактору выставлен по наиболее высокой степени вредности: в производстве бензола и АБС-пластика – класс 3.2, в производстве стирола – класс 3.1 (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка химического фактора на рабочих местах аппаратчиков и слесарей КИП и А химических производств

Производство	Наименование вещества	ПДК, мг/м ³	Класс условий труда по максимально разовым концентрациям/среднесменным		Класс условий труда по химическому фактору	
			Аппаратчик	Слесарь КИП и А	Аппаратчик	Слесарь КИП и А
Стирола	этилбензол	150/50	2/2	2/2	3.1	2
	этилбензол (стирол)	30/10	3.1/2	2/2		
	бензол ⁺	15/5	3.1/2	2/2		
	метилбензол (толуол)	150/50	2/2	2/2		
	алкены (в пересчете на углерод) (этилен)	300/100	2/2	2/2		
Бензола	бензин (растворитель, топливный)	300/100	2/2	2/2	3.2	2
	углеводороды алифатические предельные (C ₂ -C ₁₀)	900/300	2/2	2/2		
	алкены (в пересчете на углерод)	300/100	2/2	2/2		
	бензол ⁺	15/5	3.1/2	2/2		
АБС-пластика	проп-2-енонитрил+ (акриловой кислоты нитрил; акрилонитрил)	1,5/0,5	2/2	2/2	3.2	2
	этилбензол (стирол)	30/10	3.1/2	2/2		
	бута-1,3-диен (дивинил)	100	2	2/2		

Общая оценка условий труда по химическому фактору с учетом коэффициента суммации вредных веществ со схожим химическим строением (бензол, этилбензол, метилбензол, этилбензол) для аппаратчиков производства стирола повышена до класса 3.2; для слесарей КИП и А класс условий труда не изменился (класс 2). Общая оценка условий труда аппаратчиков всех производств соответствовала вредному классу 3.2, слесарей КИП и А – классу 2 (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка условий труда работников в химических производствах

Производство	Профессия	Класс условий труда					Общая оценка
		химический	шум	микроклимат	тяжесть	напряженность	
Стирола	аппаратчик	3.2*	3.1	2	2	3.1	3.2
Бензола	аппаратчик	3.2	3.1	2	2	3.1	3.2
АБС-пластика	аппаратчик	3.2	3.1	2	2	3.1	3.2
Стирола, бензола, АБС-пластика	слесарь КИП и А	2	2	2	2	2	2

Примечание: * - класс условий труда по химическому фактору с учетом эффекта суммации

При оценке воздействия химического фактора на работников изученных производств выявлена определенная разница: у аппаратчиков класс условий труда 3.2, у слесарей КИП и А – класс 2, что дало основание при клиническом обследовании распределить работников на две профессиональные группы.

В первую группу вошли аппаратчики, подвергающиеся воздействию вредных веществ, соответствующих вредному классу 3.2, при общей оценке условий труда – класс 3.2. Вторую группу составили слесари КИП и А, подвергающиеся вредному воздействию вредных веществ в концентрациях, не превышающих ПДК (группа сравнения), с условиями труда, оцененными классом 2.

На втором этапе были проанализированы материалы периодического медицинского осмотра работников химических производств. Оценка распределения патологий в основной группе показала, что заболевания гепатобилиарной системы представлены 126 случаями у 93 человек основной группы (33,9% от общего числа случаев неинфекционных заболеваний у 55,7% работников основной группы) (Таблица 3).

Таблица 3 – Частота основных хронических неинфекционных заболеваний у работников химических производств, абс., %

№ п/п	Диагнозы по международной классификации болезней 10-го пересмотра	Основная группа (n = 167)		Группа сравнения (n = 138)	
		абс.	%	абс.	%
1	Болезни органов пищеварения, в том числе:	93	55,7%	52	37,7%
	-неалкогольная жировая болезнь печени	56	33,5%	48	34,8%
	-дискинезия желчевыводящих путей	34	20,4%	10	7,2%
	-хронический холецистит	31	18,6%	12	8,7%
	-хронический панкреатит	5	3,0%	4	2,9%
2	Болезни системы кровообращения	59	35,3%	42	30,4%
3	Болезни нервной системы	42	25,1%	21	15,2%
4	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	39	23,4%	20	14,5%
5	Болезни костно-мышечной системы и соединительных тканей	35	21,0%	25	18,1%
6	Болезни органов дыхания	27	16,2%	26	18,8%

На основании расчёта относительных рисков развития неинфекционных заболеваний у работников химических производств в основной группе при трудовом стаже 10 лет и более была определена средняя степень производственной обусловленности развития дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита (Таблица 4).

Таблица 4 – Относительные риски развития неинфекционных заболеваний печени у работников основной группы с трудовым стажем 10 лет и более

Диагноз	RR	EF, %	ДИ _{95%}		Степень производственной обусловленности
Неалкогольная жировая болезнь печени	0,91	-9,40	0,72	1,16	нулевая
Дискинезия желчевыводящих путей	1,58	36,55	1,28	1,94	средняя
Хронический холецистит	1,41	29,07	1,12	1,78	средняя

Учитывая, превалирование нарушений со стороны гепатобилиарной системы у аппаратчиков, нами были проанализированы результаты гематологических и биохимических показателей крови в группах (Таблица 5).

Таблица 5 – Основные гематологические и биохимические показатели крови у работников химических производств

Показатель	Группа	
	Основная (n = 167)	Сравнения (n = 138)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,32 $\pm$ 2,14	6,26 $\pm$ 1,83
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,01 $\pm$ 0,35	4,72 $\pm$ 0,29
Активность АЛТ, Ед/л	30,16 $\pm$ 6,04*	24,20 $\pm$ 4,52
Активность АСТ, Ед/л	32,30 $\pm$ 14,79	30,12 $\pm$ 5,42
Активность ГГТ, Ед/л	40,27 $\pm$ 7,50*	35,42 $\pm$ 2,18
Активность ЩФ, Ед/л	97,22 $\pm$ 6,89*	88,10 $\pm$ 6,29
Холестерин, ммоль/л	4,92 $\pm$ 0,85	4,66 $\pm$ 0,62
Глюкоза, ммоль/л	4,88 $\pm$ 1,27	5,61 $\pm$ 2,40
Билирубин общий, мкмоль/л	15,11 $\pm$ 4,17	13,54 $\pm$ 6,72

П р и м е ч а н и е. *Статистическая значимость различий между группами установлена при $p < 0,05$.

Наблюдаемые различия между работниками основной группы и группы сравнения указали на развитие признаков субклинических форм хронической патологии печени у чувствительных лиц, работающих в химических производствах и контактирующих с вредным химическим фактором.

На третьем этапе нами проведен анализ результатов углубленного обследования 114 из 167 работников основной группы (аппаратчики), среди которых у 29 работников выявлены признаки токсического поражения печени, и 92 из 138 работников группы сравнения (слесари КИП и А), из которых у 48 лиц была обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени. В связи с этим представилось важным обнаружение отличительных особенностей токсического поражения печени от неалкогольной жировой болезни печени при сходстве их клинических проявлений. Работники были разделены на когорты в соответствии с классифицирующими признаками (Таблица 6).

Таблица 6 – Классифицирующие признаки для включения работников в когорты

Группа	Химические факторы риска	Когорта (Абс.)	Патология печени
Основная	наличие	1 (n = 29)	признаки токсического поражения
		2 (n = 85)	отсутствует
Сравнения	отсутствие	3 (n = 48)	неалкогольная жировая болезнь
		4 (n = 44)	отсутствует

В результате наблюдения было обнаружено, что в обеих группах ожирение I–III степеней и избыточная масса тела встречались чаще в когортах работников с патологией печени, чем у когорт без неё в среднем на $45,15 \pm 15,34\%$ и на $8,90 \pm 2,97\%$, соответственно ($p < 0,05$). Частота ожирения I–III степеней имела статистически значимую ассоциацию с частотой патологии печени в обеих группах работников химических производств ($p < 0,001$). Наличие ожирения I–III степеней и избыточной массы тела у работников химических производств обуславливает сложность в определении у лиц из основной группы этиологических причин клинических признаков хронической патологии печени, которые могут быть обусловлены как токсическим воздействием химического фактора, так и/или развитием НАЖБП. Для уточнения клинического состояния печени у работников были проведены дополнительные клинико-биохимические исследования крови (Таблица 7).

Обнаруженная картина биохимических изменений крови указывает на ранние признаки цитолитических и пигментных нарушений, а также на

повреждение клеток печени у работников в когортах 1 и 3, что соответствует сведениям о ранних признаках токсического поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени из литературных источников (Измеров Н.Ф., 2011; Бухтияров И.В., 2024; EASL, 2019; Rinella M.E. et al., 2023).

Таблица 7 – Биохимические показатели крови в когортах работников химических производств

Показатель		Основная группа		Группа сравнения	
		Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Количество лиц, абс (% группы)		29 (25,4)	85 (74,6)	48 (52,2)	44 (47,8)
Аланин-амино-трансфераза	Среднее, Ед/л	32,64±8,63 ^{*,***}	26,92±4,44	28,35±12,35	27,36±5,03
	Выше нормы, абс. (%)	10 (34,5) ^{*,***}	1 (1,2)	3 (6,3)	1 (2,3)
Аспартат-амино-трансфераза	Среднее, Ед/л	28,51±3,84 ^{*,***}	24,40±3,28 ^{**}	29,08±8,72	25,16±3,36
	Выше нормы, абс. (%)	12 (41,4) ^{*,***}	2 (2,4) ^{**}	20 (41,7) [*]	3 (6,8)
Билирубин общий	Среднее, мкМоль/л	17,29±8,00 ^{*,***}	11,60±5,4 ^{**}	16,69±6,25 [*]	11,50±5,53
	Ниже нормы, абс. (%)	0 (0,0)	10 (11,8)	0 (0,0)	4 (9,1)
	Выше нормы, абс. (%)	13 (44,8) ^{*,***}	17 (20,0) ^{**}	23 (47,9) [*]	7 (15,9)

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий при сравнении когорт с помощью дисперсионного анализа Фишера с поправкой на множественность Тьюки: * – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 4, ** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, *** – $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2.

После обнаружения биохимических изменений в крови возникла необходимость в уточнении физического состояния печени и были проведены ультразвуковые исследования у 124 работников (60,2%) (Таблица 8). В ходе данного этапа исследования было обнаружено статистически значимое повышение средней частоты признаков поражения печени у нуждавшихся в обследовании работников в когортах 1 и 3 относительно когорт 2 и 4, соответственно ($p < 0,05$). У работников с признаками токсического поражения печени (когорта 1) частоты неблагоприятных изменений были ниже в 1,5–2,4 раза, чем в когорте работников с НАЖБП ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Результаты ультразвуковой диагностики печени у работников химических производств, абс. (% когорты)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Количество лиц, прошедших исследование	28 (96,6)	33 (38,8)	35 (72,9)	28 (63,6)
Количество лиц с отклонениями в ультразвуковой картине печени	17 (58,6)	6 (7,1)	31 (64,6)	2 (4,5)
Гепатомегалия	5 (17,9)*	3 (9,1)**	12 (34,3)*	2 (7,1)
Дистальное затухание эхосигнала	9 (32,1)*,***	4 (12,1)**	27 (77,2)*	2 (7,1)
Гиперэхогенность печени	11 (39,3)*,***	4 (12,1)**	29 (82,9)*	2 (7,1)
Нечёткость и обеднение сосудистого рисунка	11 (39,3)*,***	4 (12,1)**	28 (80,0)*	2 (7,1)
Наличие диффузных изменений печени	15 (53,6)*,***	3 (9,1)**	29 (82,9)*	1 (3,6)

Примечание. Статистическая значимость различий частот по показателям в когортах методом хи-квадрат Пирсона: * $p < 0,05$ при сравнении с когортой 4, ** $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, *** $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2.

Для поиска дифференциальных маркеров ранних проявлений токсического поражения печени были проведены исследования микропрепаратов «ДНК-комет» из мононуклеарных клеток периферической крови тех же работников химических производств в 4 когортах. В результате корреляционного анализа Пирсона у работников основной группы были обнаружены слабые корреляционные взаимосвязи между медианным содержанием ДНК в хвостах «комет» и активностями АЛТ и АСТ крови ($r < 0,3$; $p < 0,05$).

При проверке гипотезы о прогностической значимости состояния ДНК мононуклеарных клеток периферической крови было обнаружено, что у 31,03% работников, контактирующих во вредных условиях труда с химическими веществами и имеющих признаки токсического поражения печени, среднее содержание ДНК в хвосте «кометы» выше 5%, и такие же изменения наблюдались лишь у 6,25% работников группы сравнения с НАЖБП ($p < 0,05$). Средний индекс повреждения ДНК по Collins в 14,01 раз выше в когорте 1, по сравнению с когортой 3 (Рисунок 2) ($p < 0,05$). Также, в когорте 1 средний процент «комет» АК в 2,71 раз превышал значение аналогичного показателя в когорте 3 (Рисунок 3) ($p < 0,05$).

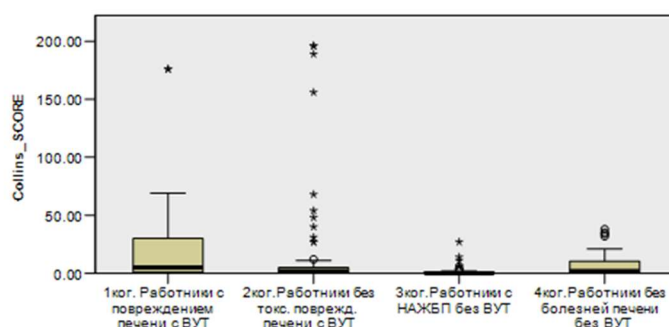


Рисунок 2 – Гистограмма индекса повреждения ДНК по Collins в исследованных когортах работников

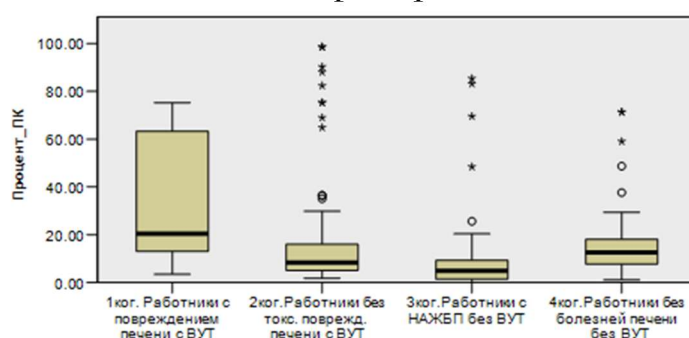


Рисунок 3 – Гистограмма значений процента «комет» АК в исследованных когортах работников

По результатам ROC-анализа статистическую значимость для дифференцирования признаков токсического поражения печени от НАЖБП имеют биохимические (активность АЛТ и АСТ, билирубин прямой, глюкоза, билирубин общий) и молекулярно-генетические показатели (процент «комет» АК, средний процент ДНК в хвосте «кометы», индекс повреждения ДНК по Collins, медианный процент ДНК в хвосте «кометы»), что позволило отнести их к предикторам токсического поражения печени ($p < 0,05$).

На четвертом этапе в результате проведённых исследований генотипов работников химических производств к группам риска по развитию токсического поражения печени отнесены лица основной группы с полиморфным вариантом rs1052133 гена *OGG1*, несущим рецессивную аллель G (генотипы G/G и C/G). Несмотря на тенденцию к повышению отношения шансов нарушения репарации ДНК у носителей некоторых генотипов, статистически значимой ассоциации генотипов исследованных полиморфных вариантов генов XPC (rs2607737) и XRCC1 (rs915927) с токсическим поражением печени выявлено не было.

На пятом этапе клинические, биохимические и молекулярно-генетические показатели здоровья были проанализированы и интегрированы в алгоритм раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств (Рисунок 4). При подозрении токсического поражения печени у работника в химическом производстве в процессе периодического медицинского осмотра целесообразно выявлять наличие следующих факторов риска: вредный химический фактор, стаж работы более 10 лет, избыточная масса тела или ожирение I–III степени, наличие в анамнезе клинических сведений о болезнях печени (дискинезия желчевыводящих путей, холециститы, НАЖБП). При выявлении вредного химического фактора в условиях труда и одного и более из других факторов риска рекомендуется исследование биохимических маркеров (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) и ультразвуковые исследования органов брюшной полости.

Повышение активности ферментов в крови и наличие изменений в ультразвуковых показателях печени позволяют провести исследование фрагментации ДНК мононуклеарных клеток крови («ДНК-комет») и полиморфного варианта rs1052133 (ген *OGGI*). Превышение пороговых значений фрагментации ДНК и носительство аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGGI* в этом случае интерпретируются как риски токсического поражения печени, на основании чего рекомендуется включить работника в группу риска по токсическому поражению печени и направить в центр профпатологии.

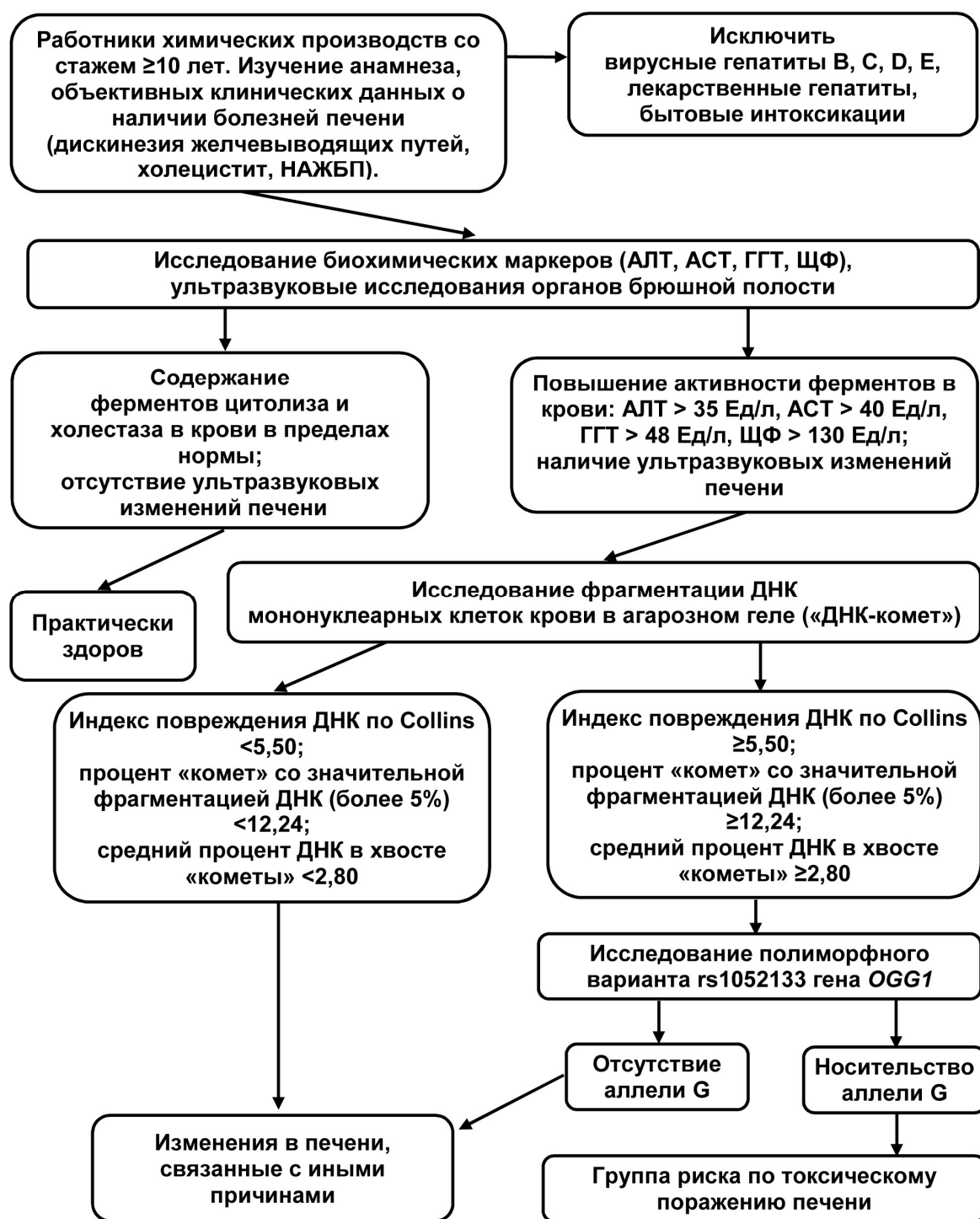


Рисунок 4 – Алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств

ВЫВОДЫ

1. Условия труда работников, занятых в химических производствах, характеризуются наличием комплекса вредных факторов производственной среды и трудового процесса, ведущим из которых является многокомпонентный химический фактор. Общая оценка условий труда аппаратчиков соответствует вредному классу второй степени (3.2).

2. Ведущей патологией в основной группе работников химических производств являлись болезни гепатобилиарной системы: неалкогольная жировая болезнь печени (33,5%), дискинезия желчевыводящих путей (20,4%) и хронический холецистит (18,6%). У работников химических производств выявлена средняя степень производственной обусловленности болезнью органов пищеварения – дискинезии желчевыводящих путей ($RR = 1,58$; $EF = 36,55\%$) и хронического холецистита ($RR = 1,41$; $EF = 29,07$) при трудовом стаже 10 и более лет.

3. Установлен относительный риск развития патологии печени у работников химических производств, имеющих избыточную массу тела ($RR = 2,44$; $EF = 59,06\%$) и ожирение I–III степеней ($RR = 5,86$; $EF = 82,94\%$).

4. Признаки токсического воздействия на печень у стажированных работников химических производств проявлялись:

1) биохимическими изменениями: повышение в крови активностей ферментов цитолиза АЛТ (> 35 Ед/л) и АСТ (> 40 Ед/л) и холестаза ГГТ (> 48 Ед/л) и ЩФ (> 130 Ед/л);

2) ультразвуковыми изменениями печени у 20,2% обследованных лиц с ранними признаками токсического поражения печени.

5. Установлено статистически значимое повышение среднего и медианного содержания ДНК в хвосте «кометы» из моноклеарной фракции клеток периферической крови у работников химических производств с признаками токсического поражения печени. Процент «комет» с повреждением более 5% ДНК является предиктором воздействия вредного химического фактора на печень.

6. Носительство рецессивной аллели G в полиморфном варианте rs1052133 гена *OGG1* при ведущем воздействии вредного химического фактора ассоциировано с рисками токсического поражения печени и нарушения репарации ДНК у основных работников (аппаратчиков) химических производств (OR = 4,041, $p < 0,001$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кудояров, Э. Р. Клинико-генетические особенности токсического поражения печени у работников химической отрасли / Э. Р. Кудояров, Д. П. Иванова, А. Б. Бакиров [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2025. – № 1. – С. 49-56.

2. Кудояров, Э. Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц трудоспособного возраста / Э. Р. Кудояров, Д. П. Иванова, А. Б. Бакиров [и др.] // Медицина труда и экология человека. – 2024. – № 2 (38). – С. 92-109.

3. Кудояров, Э. Р. Особенности воздействия вредных химических веществ на гепатобилиарную систему работников нефтехимических производств (обзор литературы) / Э. Р. Кудояров, Р. Р. Галимова, А. Б. Бакиров // Медицина труда и экология человека. – 2023. – № 2 (34). – С. 6-19.

4. Кудояров, Э. Р. Оценка риска нарушения состояния гепатобилиарной системы у работников производства бутилового каучука с учетом анализа полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, А. Б. Бакиров [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 177-185.

5. Кудояров, Э. Р. Исследования полиморфных вариантов генов в медицине труда / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, А. Б. Бакиров // Медицина труда и экология человека. – 2020. – № 3 (23). – С. 29-38.

6. Патент на изобретение 2785267 С1 Российская Федерация. Способ оценки степени экспозиции токсических веществ на работников нефтехимических производств: № 2021138456: заявл. 21.12.2021: опубл. 05.12.2022 / Э. Р. Кудояров, А. Б. Бакиров, Д. О. Каримов [и др.]

7. Кудояров, Э. Р. Здоровье работников нефтехимического производства с разной выраженностью разрывов ДНК лейкоцитов / Э. Р. Кудояров, Д. Д. Каримов, Д. О. Каримов [и др.] // Здоровая среда – 2023: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Уфа, 13–14 апреля 2023 года. – Уфа: ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 2023. – С. 216-220.

8. Кудояров, Э. Р. Влияние полиморфизма rs52607737 гена *XPC* на уровень повреждений ДНК лейкоцитов у работников производства бутилового каучука / Э. Р. Кудояров, Д. Д. Каримов, Г. Ф. Мухаммадиева [и др.] // Современные

проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, Москва, 22–24 июня 2022 года. – Москва: ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 2022. – С. 166-169.

9. Кудояров, Э. Р. Особенности фрагментации ДНК лейкоцитов в группах здоровья работников нефтехимического предприятия / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, Р. Р. Галимова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию санитарно-эпидемиологической службы Минск, 30 сентября – 1 октября 2021 года. – Минск: Издательский центр БГУ, 2021. – С. 357-359.

10. Кудояров, Э. Р. Разрывы ДНК в лейкоцитах работников нефтехимического предприятия, различающихся по состоянию здоровья / Э. Р. Кудояров, Д. Д. Каримов, Р. Р. Галимова [и др.] // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: материалы XI межрегиональной научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием: в 2 т., Саратов, 14–16 апреля 2021 года. – Саратов: Издательство «Кубик», 2021. – Т. 2. – С. 45-48.

11. Кудояров, Э. Р. Распространенное программное обеспечение для анализа изображений ДНК-комет / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, Д. Д. Каримов [и др.] // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: материалы X юбилейной межрегиональной научно-практической online-конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, Саратов, 27–29 мая 2020 года. – Саратов: Амирит, 2020. – С. 124-125.

12. Кудояров, Э. Р. Особенности обработки изображений ДНК-комет в программе ImageJ / Э. Р. Кудояров, Р. Р. Галимова, Д. Д. Каримов [и др.] // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: материалы X юбилейной межрегиональной научно-практической online-конференции молодых ученых и специалистов с международным участием, Саратов, 27–29 мая 2020 года. – Саратов: Амирит, 2020. – С. 122-124.

13. Кудояров, Э. Р. Влияние вредных химических веществ на фрагментацию ДНК лейкоцитов работников нефтехимического предприятия / Э. Р. Кудояров, Д. О. Каримов, Р. Р. Галимова [и др.] // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, 21–22 октября 2020 года. – Ростов-на-Дону: Издательство ООО «МиниТайп», 2020. – С. 194-197.

14. Кудояров, Э. Р. Влияние курения на фрагментацию ДНК лейкоцитов аппаратчиков производства этилена / Э. Р. Кудояров, Р. Р. Галимова, Д. О. Каримов [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции, Минск, 14–15 ноября 2019 года. – Минск: Государственное учреждение образования Республиканский институт высшей школы, 2019. – С. 184.

Список сокращений и условных обозначений

АК – класс «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте

ВУТ – вредные химические факторы в условиях труда

КИП и А – контрольно-измерительные приборы и автоматика

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени