Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Федеральное бюджетное учреждение науки
«Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
(ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора)

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, д-р мед. наук

_____М.П. Сутункова
«28» октября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертации

Кудоярова Эльдара Ренатовича

на тему: «Молекулярно-биохимические предикторы токсического поражения печени у работников химических производств», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки) в Диссертационный совет 24.1.176.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «НИИ МТ»)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича посвящена актуальной для медицины труда и профилактической медицины проблеме

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича посвящена актуальной для медицины труда и профилактической медицины проблеме раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств. Значимость выбранного направления определяется сохраняющейся распространенностью профессионального контакта с комплексами химических веществ, способных оказывать общетоксическое, гепатотропное и генотоксическое действие, а также необходимостью своевременного выявления начальных нарушений здоровья до формирования выраженной клинической картины заболевания.

Печень является одним из основных органов биотрансформации ксенобиотиков, поэтому длительное профессиональное воздействие ароматических углеводородов, органических растворителей и других химических соединений закономерно может сопровождаться функциональными и структурными изменениями гепатобилиарной системы. При этом хроническое токсическое поражение печени на ранних стадиях характеризуется малоспецифичными клиническими проявлениями, а изменения традиционных лабораторных показателей нередко имеют умеренную выраженность и не позволяют однозначно определить этиологию выявленных нарушений.

Особую сложность представляет дифференциальная диагностика токсического поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени, поскольку оба состояния могут сопровождаться сходными биохимическими и ультразвуковыми изменениями. Дополнительное значение приобретают избыточная масса тела, ожирение, метаболические нарушения, заболевания желчевыводящей системы и другие сопутствующие факторы, способные модифицировать функциональное состояние печени и затруднять оценку вклада производственной химической экспозиции.

В этой связи научно обоснованный поиск дополнительных лабораторных критериев, отражающих ранние биологические эффекты хронического воздействия химических веществ, является перспективным направлением. Использование показателей повреждения ДНК в клетках периферической крови и изучение генетически обусловленных особенностей систем репарации позволяет расширить возможности оценки индивидуальной восприимчивости работников и повысить обоснованность ранней дифференциальной диагностики.

Таким образом, тема диссертационной работы Кудоярова Э.Р. является своевременной, имеет выраженную научную и практическую направленность и соответствует современным задачам медицины труда, ориентированным на сохранение профессионального здоровья, формирование групп риска и развитие персонализированных профилактических подходов.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки

Исследование выполнено в рамках отраслевых научно-исследовательских программ Роспотребнадзора, направленных на гигиеническое обоснование минимизации рисков здоровью населения, изучение патогенетических механизмов действия химических веществ с гепатотоксическими и канцерогенными эффектами, а также разработку методов персонализированной оценки риска развития неинфекционных заболеваний на основе молекулярно-генетических, производственных и социально-бытовых факторов.

Тематика диссертации непосредственно связана с задачами развития риск-ориентированной модели медицины труда, раннего выявления производственно обусловленных нарушений здоровья, совершенствования биомониторинга и научного обоснования профилактических мероприятий для работников химической промышленности.

Оценка научной новизны исследования

Научная новизна диссертационного исследования заключается в получении новых данных о закономерностях формирования токсического поражения печени у работников химических производств при многокомпонентном воздействии вредных химических веществ. Автором показано, что у аппаратчиков, работающих в условиях, соответствующих вредному классу 3.2, формирование признаков токсического воздействия на печень происходит на фоне комплексной химической нагрузки.

Получены новые сведения о структуре патологии органов пищеварения у работников исследованных производств. Показана высокая распространенность неалкогольной жировой болезни печени, дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита. Автором отдельно рассмотрена роль избыточной массы тела и ожирения I-III степеней как факторов, затрудняющих дифференциальную оценку хронической патологии печени.

К числу значимых научных результатов относится выявление повышения показателей фрагментации ДНК в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у лиц с признаками токсического воздействия на печень. Определены наиболее информативные параметры анализа «ДНК-комет», в том числе процент «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте, и средний процент ДНК в хвосте «кометы». Проведенный ROC-анализ позволил количественно охарактеризовать их прогностические возможности.

Впервые для обследованной профессиональной группы установлена ассоциация носительства аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК.

На основании совокупности клинических, биохимических, ультразвуковых и молекулярно-генетических данных научно обоснован

алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

Достоверность результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом фактического материала, последовательным дизайном исследования, использованием данных специальной оценки условий труда и производственного контроля, применением клинико-лабораторных, биохимических, ультразвуковых, молекулярно-генетических и статистических методов.

Исследование выполнено поэтапно. Проведена гигиеническая оценка условий труда основных профессиональных групп, проанализировано состояние здоровья работников, сформированы клинические когорты с учетом наличия или отсутствия вредного химического фактора и патологии печени, выполнен анализ фрагментации ДНК и изучены полиморфные варианты генов репарации.

Обоснованность статистических выводов обеспечена предварительной оценкой характера распределения данных, применением параметрических и непараметрических критериев, корреляционного анализа, расчетом относительного риска и этиологической доли, оценкой отношения шансов и ROC-анализом. Представленные результаты согласуются между отдельными этапами исследования и логично дополняют друг друга.

Особого внимания заслуживает формирование четырех когорт, позволившее сопоставить работников с признаками патологии печени при наличии вредной химической экспозиции и при допустимых условиях труда, а также соответствующие когорты без патологии. При сравнении работников с признаками токсического поражения печени и работников с неалкогольной жировой болезнью печени не было выявлено статистически значимых различий по основным антропометрическим показателям, что позволило уменьшить

влияние алиментарно-конституционального фактора на интерпретацию результатов.

Обоснованность научных положений и выводов

На защиту вынесены три положения, соответствующие поставленной цели и задачам исследования. Они отражают значение многокомпонентного хронического воздействия вредных химических веществ, вклад производственного химического фактора в формирование нарушений гепатобилиарной системы и прогностическую роль показателей фрагментации ДНК и полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1*.

Выводы диссертации сформулированы конкретно, основаны на результатах собственных исследований и содержат количественные характеристики выявленных закономерностей. Автор последовательно связывает данные гигиенической оценки условий труда с клиническими и биохимическими изменениями, результатами ультразвукового обследования, показателями повреждения ДНК и генетическими особенностями системы репарации.

Практические рекомендации являются логическим продолжением полученных данных и направлены на совершенствование медицинского наблюдения за работниками химических производств, выделение групп риска и определение последовательности углубленного обследования.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертационной работы соответствует научной специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки). Исследование включает оценку действия факторов производственной среды на состояние здоровья работающих, изучение закономерностей формирования производственно обусловленных нарушений, анализ профессионального риска,

исследование ранних биологических эффектов химической экспозиции и разработку критериев раннего выявления нарушений здоровья.

Молекулярно-генетический компонент работы не выходит за рамки специальности, поскольку показатели повреждения и репарации ДНК исследованы в непосредственной связи с условиями труда, профессиональной химической экспозицией и состоянием здоровья работников. Полученные результаты использованы для решения прикладной задачи медицины труда, связанной с совершенствованием раннего выявления токсического поражения печени.

Значимость результатов исследования для науки и практики

Теоретическая значимость диссертации состоит в расширении представлений о сочетании клинико-биохимических и генотоксических изменений при хроническом воздействии комплекса вредных химических веществ. Показана возможность рассмотрения повреждения ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови как дополнительного маркера раннего биологического эффекта профессиональной химической экспозиции.

Полученные данные уточняют значение индивидуальной генетической восприимчивости к неблагоприятному воздействию химических факторов. Выявленная ассоциация аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК может служить основой для дальнейших исследований персонализированной оценки риска и расширяет представления о роли индивидуальной эффективности репарационных процессов в формировании различий биологического ответа работников при сопоставимой по характеру химической экспозиции.

Практическая значимость работы определяется разработкой алгоритма раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств. Алгоритм предусматривает последовательный учет стажа и характера химической экспозиции, анамнестических факторов риска,

биохимических и ультразвуковых данных, а при наличии соответствующих изменений - исследование фрагментации ДНК и полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1*.

Предложенный подход может использоваться при углубленном обследовании стажированных работников химических производств, формировании групп риска и определении показаний к направлению в центр профессиональной патологии. Практическая направленность диссертации подтверждается получением патента Российской Федерации RU 2785267 C1 «Способ оценки степени экспозиции работников нефтехимических производств токсичными веществами».

Внедрение результатов исследования

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

Разработанный алгоритм может быть рекомендован для дальнейшей апробации в медицинских организациях, осуществляющих периодические медицинские осмотры работников, и в центрах профессиональной патологии при обследовании лиц, контактирующих с гепатотропными химическими веществами.

Зарегистрирован патент Российской Федерации RU 2785267 C1 «Способ оценки степени экспозиции работников нефтехимических производств токсичными веществами».

Представляется перспективным дальнейшее накопление данных о применении молекулярных показателей в различных химических производствах и внешняя валидация предложенных пороговых значений на независимых профессиональных выборках.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы и 6 рисунков. Список литературы включает 207 источников, из них 83 отечественных и 124 зарубежных. Работа построена традиционно и включает введение, обзор литературы, главу «Объекты, объем и методы исследования», главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология, положения, выносимые на защиту, сведения о достоверности, апробации, личном вкладе автора и публикациях.

Оценка содержания основных разделов диссертации

Первая глава представляет аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный воздействию вредных химических факторов на организм работающих, современным представлениям о токсическом поражении печени, возможностям его ранней диагностики и дифференциального разграничения с заболеваниями печени иной этиологии. Рассмотрены биохимические маркеры функционального состояния печени, механизмы генотоксического действия химических веществ, повреждение ДНК и системы репарации. Отдельно проанализирована роль полиморфных вариантов генов *OGG1*, *XRCC1* и *XPC* в индивидуальной чувствительности к неблагоприятным воздействиям.

Во второй главе подробно описаны объекты, объем и методы исследования. Основную группу составили аппаратчики производств стирола, бензола и АБС-пластика, группу сравнения - слесари КИПиА. Представлены этапы исследования, методы гигиенической оценки условий труда, клинического и лабораторного обследования, ультразвуковой диагностики,

анализа «ДНК-комет», исследования полиморфных вариантов генов репарации и статистической обработки данных. Примененный комплекс методов соответствует поставленным задачам.

В третьей главе дана гигиеническая характеристика условий труда работников исследованных производств. У аппаратчиков установлено многокомпонентное воздействие химических веществ, включая бензол, стирол, этилбензол, толуол, акрилонитрил и другие соединения. Итоговый класс условий труда аппаратчиков соответствовал классу 3.2. Слесари КИПиА контактировали с аналогичным комплексом химических веществ, однако их уровни не превышали гигиенических нормативов, а условия труда были отнесены к допустимому классу 2. Такой градиент экспозиции обоснованно использован при формировании профессиональных групп.

В четвертой главе представлен комплексный анализ состояния здоровья работников. Показана высокая распространенность заболеваний органов пищеварения. Частота неалкогольной жировой болезни печени в основной и сравнительной группах была сопоставимой, тогда как для дискинезии желчевыводящих путей и хронического холецистита при стаже 10 лет и более установлена средняя степень производственной обусловленности. Автором отдельно проанализировано влияние избыточной массы тела и ожирения на риск патологии печени.

Для решения задачи дифференциальной диагностики сформированы когорты с наличием и отсутствием патологии печени при вредной химической экспозиции и при допустимых условиях труда. Когорты работников с признаками патологии печени были сопоставимы по основным антропометрическим показателям. Выявлены различия в биохимических и ультразвуковых характеристиках токсического поражения печени и неалкогольной жировой болезни печени, однако показана ограниченность

традиционных показателей для надежного этиологического разграничения ранних изменений.

Наиболее значимый раздел работы посвящен анализу фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови. У работников с признаками токсического поражения печени средний индекс повреждения ДНК по Collins был примерно в 14 раз выше, чем у работников с неалкогольной жировой болезнью печени в группе сравнения. Средний процент «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте, был выше в 2,71 раза. По результатам ROC-анализа наибольший интерес представляют процент «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте, и средний процент ДНК в хвосте «кометы». Полученные данные позволяют рассматривать эти параметры как дополнительные критерии раннего биологического эффекта.

При исследовании полиморфных вариантов генов репарации установлено, что наличие аллели G rs1052133 гена *OGG1* ассоциировано с риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК. Для вариантов генов *XPC* и *XRCC1* статистически значимых ассоциаций не выявлено.

В заключении автор обобщает результаты отдельных этапов исследования и обосновывает алгоритм раннего выявления токсического поражения печени. Предложенная последовательность диагностических действий логично объединяет данные об условиях труда, стаже, факторах риска, биохимических и ультразвуковых изменениях и дополнительных молекулярных показателях.

Публикации и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 публикаций в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований. Две статьи

опубликованы в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus. Получен 1 патент Российской Федерации.

Основные результаты диссертационного исследования представлены на международных, всероссийских и межрегиональных научно-практических конференциях. Объем и характер апробации свидетельствуют о достаточной профессиональной обсужденности результатов работы.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы, ее структуру, цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные результаты и выводы. Материал изложен последовательно и соответствует данным, представленным в диссертации.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научно-квалификационным работам данного уровня.

Личный вклад автора

Личный вклад Кудоярова Э.Р. является существенным. Автор участвовал в планировании и реализации основных этапов исследования, выполнил анализ научной литературы, формирование базы данных, статистическую обработку и интерпретацию результатов, подготовку научных публикаций и докладов.

В диссертации указано, что доля участия автора составила 100% при выполнении литературного анализа, 90% при сборе и обработке данных и 100% при анализе и представлении материалов, что соответствует характеру самостоятельной научно-квалификационной работы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний, способных повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы, не имеется. Вместе с тем, по

содержанию и оформлению работы у ведущей организации возник следующий вопрос научно-дискуссионного характера:

1. Как в Вашем исследовании обосновано преимущество комплексного использования биохимических и молекулярно-генетических показателей для раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств по сравнению с традиционными клинико-лабораторными критериями, и какие ограничения предлагаемого алгоритма Вы считаете наиболее значимыми для его практического внедрения?

Высказанный вопрос имеет дискуссионный характер и не снижает научной и практической значимости выполненного исследования.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть использованы при разработке программ углубленного медицинского наблюдения работников химических производств, контактирующих с веществами гепатотропного действия.

Предложенный алгоритм целесообразно апробировать в центрах профессиональной патологии и медицинских организациях, осуществляющих периодические медицинские осмотры, с последующей оценкой его диагностической эффективности на независимых профессиональных контингентах.

Материалы исследования могут использоваться в образовательном процессе при подготовке специалистов по медицине труда, профпатологии, гигиене труда, токсикологии и медицинской биологии, а также при проведении научных исследований по проблемам молекулярных биомаркеров профессионального риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича «Молекулярно-биохимические предикторы токсического поражения печени у работников химических производств», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки), является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для медицины труда, связанная с совершенствованием раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

Совокупность полученных научных результатов обладает внутренним единством. В работе представлены новые данные о биологических эффектах профессиональной химической экспозиции, определены дополнительные молекулярные показатели, обладающие прогностической значимостью, выявлена ассоциация полиморфного варианта гена *OGG1* с риском токсического поражения печени и научно обоснован алгоритм раннего выявления данной патологии.

По актуальности, научной новизне, объему и методическому уровню выполненных исследований, достоверности и обоснованности полученных результатов, теоретической и практической значимости, полноте публикации основных результатов диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации заслушан, обсуждён и одобрен на заседании Учёного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора). Присутствовало на заседании 25 членов Учёного совета, из них 10 докторов наук, 9 кандидатов наук (протокол № 8/2026 от «27» октября 2026 г.).

Отзыв составил:
доктор медицинских наук, заведующая отделом
организации медицины труда,
ведущий научный сотрудник ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Роспотребнадзора

_____ В.Г. Газимова

Подпись доктора медицинских наук Газимовой Венеры Габдрахмановны
ЗАВЕРЯЮ:
Начальник отдела кадров
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора _____ Т.В. Борсук

Сведения о ведущей организации:
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
620014, Российская Федерация, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Попова, д. 30
Телефон: +7 (343) 312-87-34
Электронная почта: info@ymrc.ru
Официальный сайт: www.ymrc.ru