ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

ведущего научного сотрудника, заведующей лабораторией аналитической экотоксикологии и биомониторинга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,

доктора биологических наук Журба Ольги Михайловны

на диссертацию Кудоярова Эльдар Ренатовича «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

Актуальность темы диссертационного исследования.

Диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича является актуальным научным исследованием, направленным на совершенствование дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

В условиях химических производств профессиональное воздействие ароматических и хлорированных углеводородов, органических растворителей и иных гепатотоксичных агентов сопряжено с риском развития холестатических, воспалительных и фибротических изменений в печени. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой распространённости болезней органов пищеварения, в частности неалкогольной жировой болезни печени и дискинезии желчевыводящих путей у работников химических производств бензола, стирола и АБС-пластика.

Актуальность диссертационного исследования определяется сохраняющейся сложностью раннего выявления токсических поражений печени у работников химических производств, что обусловлено малосимптомным течением патологического процесса на начальных стадиях и ограниченной диагностической информативностью традиционно используемых лабораторных показателей. В этой связи научно и практически

значимым представляется поиск новых молекулярно-биохимических маркеров и предикторов, способных повысить эффективность ранней диагностики и дифференциальной оценки профессионально обусловленных поражений печени.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в получении новых данных о закономерностях формирования токсического поражения печени у работников химических производств в условиях многокомпонентного воздействия вредных химических факторов. Автором установлены особенности состояния здоровья обследованных работников, выявлена взаимосвязь признаков токсического поражения печени с повышением уровня фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови, определены наиболее информативные показатели «комет»-анализа для ранней диагностики данной патологии. Впервые показана ассоциация носительства аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК у работников, контактирующих с вредными химическими веществами. На основании совокупности полученных результатов научно обоснован алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов соискателя, сформулированных в диссертации.

Исследование выполнено на достаточном по объёму клинико-гигиеническом и лабораторном материале с использованием комплекса современных методов гигиенической оценки условий труда, клинико-лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов исследования, адекватных поставленным цели и задачам.

Достоверность полученных результатов обеспечивается корректным формированием обследованных групп, использованием современных

подходов к статистической обработке данных и сопоставлением полученных результатов с имеющимися научными данными. Сформулированные автором научные положения и выводы логически вытекают из представленных результатов, аргументированы фактическим материалом и соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Значимость работы для науки и практики.

Научная значимость диссертационного исследования состоит в расширении представлений о механизмах формирования токсического поражения печени у работников, подвергающихся длительному воздействию комплекса вредных химических веществ.

Полученные данные дополняют существующие представления о роли генотоксических эффектов производственных химических факторов в развитии профессионально обусловленных нарушений состояния здоровья. Установленная взаимосвязь токсического поражения печени с повышением уровня фрагментации ДНК свидетельствует о перспективности использования молекулярно-клеточных показателей в качестве дополнительных критериев оценки неблагоприятного воздействия производственной среды.

Определенное научное значение имеют результаты исследования полиморфных вариантов генов репарации ДНК. Выявленная ассоциация аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК позволяет расширить представления об индивидуальной чувствительности работников к воздействию химических факторов.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования предложенного комплекса биохимических и молекулярно-генетических показателей для повышения эффективности раннего выявления токсического поражения печени.

Разработанный автором диагностический алгоритм может быть использован специалистами в области медицины труда и профпатологии при

проведении периодических медицинских осмотров работников химических производств, а также при решении вопросов дифференциальной диагностики заболеваний печени различного генеза.

Оценка личного вклада автора.

Личный вклад Кудоярова Э.Р. в выполнение диссертационного исследования является существенным. Автором проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по рассматриваемой проблеме, определены цель и задачи исследования, сформирована методология работы. Соискатель принимал непосредственное участие в систематизации клинико-гигиенических данных, анализе результатов лабораторных и молекулярно-генетических исследований, формировании базы данных и статистической обработке полученных результатов.

Автором самостоятельно проведены анализ и интерпретация результатов исследования, сформулированы основные научные положения, выводы и практические рекомендации, разработан алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени.

Результаты диссертационной работы отражены автором в научных публикациях и представлены на научных мероприятиях.

Оценка содержания диссертационной работы.

Диссертация Кудоярова Э.Р. выполнена в традиционной для научного исследования форме, изложена последовательно и логично.

Во **введении** автором обоснована актуальность выбранной темы, представлена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, личный вклад диссертанта теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, публикации и апробация результатов исследования.

Поставленные задачи логично вытекают из цели исследования и последовательно раскрываются в последующих разделах диссертации.

Первая глава посвящена анализу отечественной и зарубежной литературы по проблеме воздействия вредных химических факторов на состояние здоровья работников химических производств и формированию токсического поражения печени. Особое внимание уделено современным представлениям о клинических и лабораторных особенностях токсического поражения печени, сложностях его ранней и дифференциальной диагностики.

Автором проанализированы данные о современных биохимических маркерах функционального состояния печени, механизмах повреждения ДНК под влиянием химических веществ и роли систем репарации ДНК. Отдельный интерес представляет анализ исследований, посвященных полиморфным вариантам генов *OGG1*, *XRCC1*, *XPC* и их возможному участию в формировании индивидуальной чувствительности к неблагоприятному воздействию производственных химических факторов.

Литературный обзор завершается обоснованием необходимости комплексного изучения биохимических и молекулярно-генетических показателей для совершенствования раннего выявления токсического поражения печени.

Во **второй главе** подробно представлен дизайн исследования, охарактеризованы обследованные группы работников, критерии их формирования и применявшиеся методы.

Дано описание гигиенической оценки условий труда, клинического и лабораторного обследования работников. Представлены методы определения биохимических показателей, проведения анализа «ДНК-комет», исследования полиморфных вариантов генов репарации ДНК.

Примененный комплекс лабораторных и молекулярно-генетических методов соответствует поставленным задачам и позволяет получить объективную характеристику исследуемых процессов. Использованные методы статистического анализа являются адекватными структуре полученных данных и задачам исследования.

В **третьей главе** представлен анализ гигиенических условий труда работников химических производств. Показано наличие многокомпонентного воздействия химических веществ, в том числе бензола, стирола, этилбензола, толуола, акрилонитрила и других соединений.

Установлено, что наиболее выраженному воздействию комплекса химических факторов подвергаются работники основной профессиональной группы (аппаратчики). Представленный анализ позволил автору аргументированно связать формирование признаков токсического поражения печени с особенностями профессиональной экспозиции. Важным разделом исследования является анализ состояния здоровья обследованных работников. Автором выявлена значительная распространенность патологии органов пищеварения, в том числе заболеваний гепатобилиарной системы.

В **четвертой главе** представлен анализ результатов углубленного обследования, включающего дополнительные клинико-биохимические исследования крови и ультразвуковую диагностику печени, у работников химических производств. Особого внимания заслуживают результаты молекулярно-генетического исследования. У работников с признаками токсического воздействия на печень установлено статистически значимое увеличение фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови. На основе сравнительного и статистического анализа определены показатели анализа «ДНК-комет», обладающие наибольшей информативностью в отношении токсического поражения печени. Полученные данные свидетельствуют о возможности рассматривать показатели повреждения ДНК не только в качестве характеристики генотоксического эффекта профессионального воздействия, но и как дополнительный лабораторный инструмент при оценке риска и ранней диагностике токсического поражения печени.

Отдельный раздел работы посвящен исследованию полиморфных вариантов генов репарации ДНК. Автором выявлена ассоциация аллели G rs1052133 гена *OGG1* с повышенным риском токсического поражения печени

и нарушением репарации ДНК. Вместе с тем для исследованных полиморфных вариантов генов *XPC* и *XRCC1*, несмотря на отдельные тенденции изменения показателей риска, статистически значимого прогностического значения в отношении токсического поражения печени установлено не было. Представление автором как положительных, так и отрицательных результатов следует оценить как достоинство исследования, свидетельствующее об объективном подходе к интерпретации полученных данных.

В **заключении** диссертации подведены и проанализированы основные итоги диссертационной работы. Анализ полученных результатов позволил сопоставить их с актуальными научными исследованиями по изучаемой проблеме, что позволило разработать алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств. Предложенный автором подход основан на последовательной оценке профессионального маршрута, характера химической экспозиции, клинико-лабораторных показателей и дополнительных молекулярно-генетических критериев. Разработанный алгоритм раннего выявления токсического поражения печени обладает практической направленностью и может быть использован в деятельности врачей-терапевтов, осуществляющих периодические медицинские осмотры работников, контактирующих с вредными химическими веществами.

Выводы диссертационной работы логически следуют из поставленных цели и задач и полученных результатов собственных исследований. Они сформулированы конкретно, содержат количественные и качественные характеристики выявленных закономерностей и в целом отражают основное содержание работы.

Апробация, внедрение и публикации по теме работы.

Материалы диссертации прошли неоднократную апробацию в ходе научно-практических мероприятий, в том числе с международным участием. Материалы работы обсуждены на заседании проблемной комиссии «Научные

основы медицины труда и экологии человека» в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» 23 апреля 2025 г.

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 научных публикаций в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, из которых 2 статьи в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus, и 1 патент РФ.

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.

Разработан алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств, который может быть использован в практике врачей-терапевтов при проведении периодических медицинских осмотров. Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Оценка содержания диссертации, её завершенность.

Диссертация выполнена в традиционной для научного исследования форме и посвящена совершенствованию дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

Цель и задачи исследования соответствуют теме диссертационного исследования. Полученные результаты обладают научной новизной, теоретической и практической значимостью, апробированы на международных и всероссийских научно-практических мероприятиях, опубликованы в ведущих рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК. Ссылки на цитируемые и использованные источники оформлены корректно. Список литературы включает 207 источников (83 отечественных и 124 зарубежных). Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, иллюстрирована 6 рисунками.

Исследование четко структурировано и последовательно изложено. Выводы и основные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования. Диссертация представляет собой завершенное исследование, которое имеет перспективы применения при осуществлении мониторинга состояния здоровья работников химических производств, у которых профессиональная деятельность связана с воздействием вредных химических веществ.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Автореферат соответствует требованиям п.25 Положения о присуждении ученых степеней, в нем отражено основное содержание диссертационной работы, сохранена структура и последовательность изложения.

Диссертационная работа Кудоярова Э.Р. не вызвала принципиальных замечаний, однако хотелось бы уточнить у автора следующие вопросы:

1. Насколько корректно экстраполировать генотоксические эффекты (разрывы ДНК), обнаруженные в циркулирующих иммунокомпетентных клетках крови, на реальные патологические процессы в паренхиме печени?

2. Существуют ли фундаментальные данные, подтверждающие синхронность процессов фрагментации ДНК в лимфоцитах и гепатоцитах при хронической интоксикации?

Заключение:

Диссертация Кудоярова Эльдара Ренатовича на тему: «Молекулярно-биохимические предикторы токсического поражения печени у работников химического производства», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании лично выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых надлежит считать квалифицированным решением научной задачи, имеющей существенное значение для повышения эффективности мониторинга состояния здоровья работников химических производств. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутренне единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику. Диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича на тему: «Молекулярно-биохимические предикторы токсического поражения печени у работников химического производства», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полноте изложения материалов полностью соответствует требованиям пп. 9 – 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013

г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Э.Р. Кудояров заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

Официальный оппонент:
Ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией аналитической экотоксикологии и биомониторинга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», доктор биологических наук

_____ Журба Ольга Михайловна

Подпись доктора биологических наук Журба О.М. заверяю:
Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», кандидат биологических наук

_____ Гуськова Татьяна Михайловна

«26» октября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»
Адрес: 665827 Российская Федерация, Иркутская область, город Ангарск, 12 «А» микрорайон, строение 3. Телефон: +7 (3955) 586-910 (доб. 1112)
Электронная почта: info@vsimei.ru

Подпись О.М. Журба, Т.М. Гуськова
Заверяю:
Начальник ОК