ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

руководителя Научного информационно-аналитического центра Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,

доктора медицинских наук, доцента Хамидулиной Халиди Хизбулаевны

на диссертацию Кудоярова Эльдара 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 посвящена актуальной проблеме медицины труда, связанной с совершенствованием раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств. Значимость выбранного направления определяется широким использованием химических веществ в современных технологических процессах и необходимостью своевременной оценки неблагоприятных последствий их длительного воздействия на организм работающих.

Печень является одним из основных органов биотрансформации ксенобиотиков, поэтому при профессиональном контакте с ароматическими углеводородами, органическими растворителями и иными химическими агентами она закономерно становится органом-мишенью. При этом начальные стадии хронического токсического воздействия могут протекать малосимптомно, а изменения традиционных биохимических показателей нередко остаются неспецифичными. Сходные лабораторные проявления возможны при неалкогольной жировой болезни печени, хронических вирусных гепатитах, заболеваниях гепатобилиарной системы, лекарственных и бытовых интоксикациях, что существенно осложняет установление причинной связи выявленных нарушений с условиями труда.

В этой связи поиск дополнительных критериев, отражающих ранние молекулярные эффекты химической экспозиции, представляет несомненный научный и практический интерес. Использование показателей повреждения ДНК и генетически обусловленных особенностей ее репарации в сочетании с клинико-биохимическими данными может расширить возможности оценки индивидуального риска и повысить обоснованность диагностических решений. Поэтому тема диссертационного исследования является своевременной и соответствует приоритетным задачам профилактической медицины, промышленной токсикологии и медицины труда.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Научная новизна работы определяется комплексным изучением закономерностей формирования токсического поражения печени у работников химических производств в условиях многокомпонентной химической экспозиции. Автором получены новые данные о состоянии здоровья основных профессиональных групп, показана связь признаков токсического воздействия на печень с повышением уровня фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови, определены наиболее информативные показатели анализа «ДНК-комет». Существенным результатом является установление ассоциации 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 данных автором научно обоснован алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени.

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

Работа выполнена на достаточном по объему клинико-гигиеническом и лабораторном материале с применением взаимодополняющих методов исследования. Гигиеническая оценка условий труда сочеталась с анализом

состояния здоровья, клинико-лабораторными и биохимическими исследованиями, ультразвуковой диагностикой, определением фрагментации ДНК и изучением полиморфных вариантов генов репарации. Использованный комплекс методов соответствует цели и задачам диссертации и позволяет рассматривать полученные результаты в единой системе «производственная экспозиция – биологический эффект – индивидуальная восприимчивость».

Достоверность результатов обеспечивается обоснованным формированием групп обследованных, применением современных методов статистической обработки и сопоставлением результатов с данными отечественной и зарубежной литературы. Представленные научные положения подтверждаются фактическим материалом, выводы последовательно вытекают из результатов собственных исследований и соответствуют поставленным задачам. Следует отметить корректность интерпретации автором как статистически значимых ассоциаций, так и результатов, не достигших уровня статистической значимости.

Значимость работы для науки и практики.

Научная значимость диссертационного исследования заключается в расширении представлений о молекулярно-клеточных эффектах хронического воздействия комплекса вредных химических веществ у работников химических производств. Полученные данные позволяют рассматривать повреждение ДНК как один из биологических эффектов, сопровождающих токсическое воздействие, и уточняют место показателей генотоксичности в системе комплексной оценки состояния здоровья работающих.

Заслуживает внимания установленная связь признаков токсического поражения печени с увеличением показателей фрагментации ДНК. С позиций гигиены и токсикологии эти результаты представляют интерес как подтверждение возможности использования биомаркеров раннего биологического эффекта при длительном воздействии химических факторов. В то же время автор обоснованно рассматривает указанные показатели не

изолированно, а в сочетании с профессиональным анамнезом, характеристикой экспозиции и клинико-биохимическими данными.

Отдельное научное значение имеют результаты молекулярно-генетического этапа. Выявленная ассоциация аллели G полиморфного варианта rs1052133 гена *OGG1* с риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК дополняет современные представления об индивидуальной чувствительности к действию химических веществ. Полученные данные могут служить основой для дальнейшего изучения роли генетических факторов в формировании профессионально обусловленных нарушений здоровья.

Практическая значимость исследования определяется возможностью использования биохимических и молекулярно-генетических показателей при углубленном обследовании работников химических производств. Разработанный подход ориентирован на повышение эффективности раннего выявления лиц с признаками токсического воздействия на печень и на уточнение характера выявленных изменений.

Научно обоснованный алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени может быть использован врачами-терапевтами, профпатологами и специалистами в области медицины труда при проведении периодических медицинских осмотров и последующем углубленном обследовании работников, контактирующих с вредными химическими веществами. Его практическая ценность состоит в последовательном переходе от оценки условий труда и традиционных клинико-лабораторных данных к дополнительным методам исследования при наличии соответствующих показаний.

Оценка личного вклада автора.

Личный вклад Кудоярова Э.Р. в выполнение диссертационного исследования является значительным и прослеживается на всех этапах работы.

Автором проведен анализ 207 источников отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель и задачи исследования, определены

основные направления и методические подходы. Соискатель принимал непосредственное участие в систематизации гигиенических и клинических данных, формировании исследовательской базы, анализе результатов биохимических и молекулярно-генетических исследований, статистической обработке и интерпретации полученного материала.

Автором самостоятельно обобщены результаты исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. На основании проведенного комплексного анализа разработан алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

Основные результаты диссертационной работы представлены в научных публикациях, докладывались и обсуждались на научно-практических мероприятиях, что свидетельствует о достаточной апробации выполненного исследования.

Оценка содержания диссертационной работы.

Диссертация Кудоярова Э.Р. построена в соответствии с логикой научного исследования, материал изложен последовательно, структура работы отвечает поставленной цели и задачам.

Во **введении** обоснована актуальность темы, охарактеризована степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и публикационной активности.

Поставленные задачи последовательно отражают основные этапы исследования и обеспечивают решение сформулированной научной проблемы.

Первая глава представляет аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по вопросам воздействия химических факторов производственной среды на организм работающих, механизмам токсического поражения печени и современным подходам к его диагностике. Автор уделяет

внимание особенностям клинических и лабораторных проявлений хронического токсического воздействия, а также проблемам дифференциальной диагностики с заболеваниями печени иной этиологии.

В литературном обзоре рассмотрены современные биохимические маркеры функционального состояния печени, механизмы генотоксического действия химических веществ, основные типы повреждений ДНК и системы их репарации. Представлен анализ научных данных о полиморфных вариантах генов *OGG1*, *XRCC1* и *XPC* и их возможном влиянии на индивидуальную восприимчивость к неблагоприятному воздействию ксенобиотиков.

Анализ литературы логично подводит к необходимости комплексного исследования биохимических и молекулярно-генетических показателей как возможных дополнительных критериев раннего выявления токсического поражения печени у работников химических производств.

Во **второй главе** подробно изложены дизайн исследования, характеристика обследованных групп, критерии включения и исключения, а также примененные методы, представлены подходы к оценке условий труда и состояния здоровья работников, описаны клинико-лабораторные и биохимические исследования, ультразвуковая диагностика печени, методика анализа «ДНК-комет», а также исследование полиморфных вариантов генов репарации ДНК. Отдельно охарактеризованы методы статистической обработки и критерии оценки полученных результатов.

Примененный методический комплекс соответствует задачам работы и обеспечивает возможность сопоставления данных о производственной экспозиции с клиническими, биохимическими и молекулярными эффектами. Подобный междисциплинарный подход является обоснованным для решения задач современной медицины труда.

В **третьей главе** представлен анализ условий труда работников химических производств. Показано многокомпонентное воздействие химических веществ, включая бензол, стирол, этилбензол, толуол, акрилонитрил и другие соединения. Установлено, что наиболее выраженной

химической нагрузке подвергаются аппаратчики, условия труда которых отнесены к вредным.

Автор сопоставляет особенности профессиональной экспозиции с результатами оценки состояния здоровья. Выявлена высокая распространенность болезней органов пищеварения, в том числе заболеваний гепатобилиарной системы. Представленные данные аргументируют необходимость дифференцированного подхода к оценке причин выявленных изменений у работников, имеющих контакт с химическими веществами.

В **четвертой главе** приведены результаты углубленного обследования работников. Существенный интерес представляют данные о повышении показателей фрагментации ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови при наличии признаков токсического воздействия на печень. На основании статистического анализа выделены наиболее информативные параметры анализа «ДНК-комет», в том числе процент «комет», содержащих более 5% ДНК в хвосте, и средний процент ДНК в хвосте «кометы». Результаты свидетельствуют о перспективности применения этих показателей в составе комплексной диагностической оценки.

Молекулярно-генетическая часть исследования посвящена анализу полиморфных вариантов генов репарации ДНК. Автором установлена ассоциация аллели G rs1052133 гена *OGG1* с повышенным риском токсического поражения печени и нарушением репарации ДНК. Для исследованных вариантов генов *XPC* и *XRCC1* статистически значимого прогностического значения в отношении токсического поражения печени не установлено. Корректное представление как положительных, так и отрицательных результатов является достоинством работы и повышает объективность сделанных выводов.

В **заключении** обобщены основные результаты диссертационного исследования и проведено их сопоставление с современными научными данными. Логическим итогом работы является разработка алгоритма раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения

печени, основанного на последовательной оценке профессионального маршрута, характеристик химической экспозиции, клинико-лабораторных и дополнительных молекулярно-генетических показателей.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, отражают основные закономерности, установленные в ходе исследования, и подтверждаются представленным фактическим материалом. Практические рекомендации имеют прикладную направленность и ориентированы на совершенствование медицинского наблюдения за работниками химических производств.

Апробация, внедрение и публикации по теме работы.

Материалы диссертации неоднократно представлялись на научно-практических мероприятиях, в том числе с международным участием. Результаты работы обсуждены на заседании проблемной комиссии «Научные основы медицины труда и экологии человека» ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» в 2025 г.

По теме диссертационного исследования 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 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Из 14 научных публикаций 2 статьи опубликованы в научных журналах, индексируемых в международной базе Scopus, получен 1 патент Российской Федерации.

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, а также 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.

Разработанный алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств ориентирован на практическое применение при проведении периодических медицинских осмотров и углубленного обследования. 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 научно-квалификационной работы форме и посвящена решению актуальной задачи по совершенствованию раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств.

Цель и задачи исследования соответствуют теме диссертации. Полученные результаты обладают научной новизной, теоретической и практической значимостью, прошли апробацию на научно-практических мероприятиях и отражены в рецензируемых научных изданиях. Ссылки на использованные источники оформлены корректно. Список литературы включает 207 источников, из них 83 отечественных и 124 зарубежных. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы и 6 рисунков.

Работа характеризуется логичной структурой и последовательным изложением материала. Основные положения и выводы взаимосвязаны и основаны на результатах собственных исследований. Диссертация

представляет собой завершенное исследование, результаты которого имеют перспективы применения при мониторинге состояния здоровья работников химических производств и при углубленной оценке лиц, подвергающихся воздействию вредных химических факторов.

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 порядке присуждения ученых степеней», отражает основное содержание диссертационной работы, ее структуру, научные результаты и выводы.

Диссертационная работа Кудоярова Э.Р. не вызвала принципиальных замечаний. Вместе с тем в порядке научной дискуссии хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Какие химические вещества формируют риск токсического поражения печени у работников химических производств?

2. Почему Алгоритм раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени направлен на работников со стажем работы 10 и более лет?

Заключение:

Диссертация Кудоярова Эльдара Ренатовича на тему «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 научно-квалификационной работой, в которой на основании лично выполненных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для совершенствования раннего выявления и дифференциальной диагностики токсического поражения печени у работников химических производств. Совокупность полученных научных результатов обладает внутренним единством, расширяет представления о биологических эффектах воздействия химических факторов производственной среды и свидетельствует о личном вкладе автора в развитие медицины труда. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и полноте изложения материалов диссертационная работа Кудоярова Эльдара Ренатовича полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кудояров Эльдар Ренатович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.4. Медицина труда (биологические науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,
руководитель НИАЦ РПОХБВ
ФБУН «Федеральный научный центр
гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана»

Роспотребнадзора _____ Хамидулина Халидя Хизбулаевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Хамидулиной Х.Х. заверяю:
Начальник отдела кадров
ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора _____ Плохушко Вячеслав Александрович

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: 121087, Россия, г. Москва, Багратионовский проезд, д. 8, корп. 2
Телефон: +7 (499) 145-60-23
Электронная почта: Khamidulina.KhKh@fncg.ru, rpohbv@fncg.ru

«30» октября 2026 г.