

EDN: <https://elibrary.ru/uazmvy>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-1-49-56>

УДК 616.36-003.826:613.6

© Коллектив авторов, 2025

Кудояров Э.Р.¹, Иванова Д.П.¹, Бакиров А.Б.^{1,2,3}, Калимуллина Д.Х.², Галиуллина Д.М.¹, Миронова Г.Р.¹**Клинико-генетические особенности токсического поражения печени у работников нефтехимических предприятий**¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора,

ул. Степана Кувыкина, 94, Уфа, 450106;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, 3, Уфа, 450008;³Академия наук Республики Башкортостан, ул. Кирова, 15, Уфа, 450008

Введение. В нефтехимическом производстве часто используются вредные химические вещества, что обуславливает их нахождение в воздухе рабочей зоны. Проникая в организм работников, химические соединения могут способствовать нарушениям здоровья организма. Образование химически активных метаболитов при биотрансформации ксенобиотиков приводит к повреждению органов брюшной полости и обуславливает изменения показателей периферической крови, которые могут быть использованы для поиска новых диагностических маркеров воздействия вредных факторов на состояние здоровья.

Цель исследования — изучить прогностические возможности биохимических и генетических показателей для ранней диагностики токсического повреждения печени у работников в химической отрасли.

Материалы и методы. Проведено исследование состояния здоровья 114 работников нефтехимических предприятий, среди которых у 29 работников обнаружено токсическое поражение печени (когорта 1). В группу сравнения вошли 92 работника предприятий других отраслей, не контактирующие с производственными химическими факторами риска, из которых у 48 человек обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени (когорта 3). Клинические исследования состояния организма у работников проведены с использованием биохимических, инструментальных и генетических методов.

Результаты. Исследование прогностических возможностей предикторов токсического повреждения печени продемонстрировали хороший потенциал у биомаркеров: процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК (cut-off=12,24%, Sen=79,3%, Spe=66,7%, AUC ROC=0,711; $p<0,001$), средний процент ДНК в хвосте «кометы» (cut-off=2,95%, Sen=79,3%, Spe=60,5%, AUC ROC=0,727; $p<0,001$), аспартатаминотрансфераза (cut-off=25,5 Ед/л, Sen=86,2%, Spe=48,6%, AUC ROC=0,707; $p<0,001$), билирубин прямой (cut-off=3,05 мкмоль/л, Sen=72,4%, Spe=75,7%, AUC ROC=0,752; $p<0,001$).

Ограничения исследования. Полученные результаты ограничены числом участников (223 работника) и возможностями применённых методов исследования (клинические, сонографические, электрофорез одиночных клеток в агарозном геле, статистические, ROC-анализ).

Выводы. Результаты проведённого исследования свидетельствуют о высоких прогностических возможностях определённых генетических биомаркеров (процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК, средний процент ДНК в хвосте «кометы») для дифференцирования случаев производственно обусловленного токсического поражения печени от случаев неалкогольной жировой болезни печени на ранних этапах формирования патологии.

Этика. Исследование выполнено в соответствии с основополагающими документами Российской Федерации и международных принципами этики научных исследований (протокол заседания биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора № 01-09 от 30.09.2024).

Ключевые слова: токсическое поражение печени; неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз; ретроспективное исследование; диагностическое исследование; повреждения ДНК; химическая промышленность; биомаркер воздействия

Для цитирования: Кудояров Э.Р., Иванова Д.П., Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Галиуллина Д.М., Миронова Г.Р. Клинико-генетические особенности токсического поражения печени у работников нефтехимических предприятий. *Мед. труда и пром. экол.* 2025; 65(1): 49–56. <https://elibrary.ru/uazmvy> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-1-49-56>

Для корреспонденции: Кудояров Эльдар Ренатович, e-mail: e.kudoyarov@yandex.ru

Участие авторов:

Кудояров Э.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Иванова Д.П. — сбор и обработка данных;

Бакиров А.Б. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Калимуллина Д.Х. — редактирование;

Галиуллина Д.М. — сбор и обработка данных;

Миронова Г.Р. — сбор и обработка данных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 15.11.2024 / Дата принятия к печати: 02.12.2024 / Дата публикации: 07.02.2025

Eldar R. Kudoyarov¹, Dinara P. Ivanova¹, Akhat B. Bakirov^{1,2,3}, Dilara Kh. Kalimullina², Dinara M. Galiullina¹, Gulnara R. Mironova¹

Clinical and genetic features of toxic liver damage in workers of petrochemical enterprises¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94, Stepana Kuvykina St, Ufa, 450106;²Bashkir State Medical University, 3, Lenina St, Ufa, 450008;³Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, 15, Kirova St, Ufa, 450008

Introduction. Harmful chemicals are often used in petrochemical production, which causes them to be in the air of the work area. Penetrating into the body of workers, chemical compounds can contribute to disorders of the body's health. The formation of chemically active metabolites during the biotransformation of xenobiotics leads to damage to the abdominal

organs and causes changes in peripheral blood parameters, which can be used to search for new diagnostic markers of the effects of harmful factors on health.

The study aims to consider the prognostic possibilities of biochemical and genetic indicators for the early diagnosis of toxic liver damage in workers in the chemical industry.

Materials and methods. The experts conducted a study of the health status of 114 workers of petrochemical enterprises and they found toxic liver damage in 29 workers (cohort 1). The comparison group included 92 employees of enterprises in other industries who are not in contact with industrial chemical risk factors, of which 48 people were found to have non-alcoholic fatty liver disease (cohort 3). Scientists conducted clinical studies of the body in workers using biochemical, instrumental and genetic methods.

Results. A study of the prognostic capabilities of predictors of toxic liver damage demonstrated a good potential for biomarkers: the percentage of "comets" with fragmentation of more than 5% of DNA (cut-off=12.24%, Sen=79.3%, Spe=66.7%, AUC ROC=0.711; $p<0.001$), the average percentage of DNA in the tail of the "comet" (cut-off=2.95%, Sen=79.3%, Spe=60.5%, AUC ROC=0.727; $p<0.001$), aspartate aminotransferase (cut-off=25.5 U/L, Sen=86.2%, Spe=48.6%, AUC ROC=0.707; $p<0.001$), direct bilirubin (cut-off=3.05 mmol/L, Sen=72.4%, Spe=75.7%, AUC ROC=0.752; $p<0.001$).

Conclusion. The results of the study indicate the high prognostic capabilities of certain genetic biomarkers (the percentage of "comets" with fragmentation of more than 5% of DNA, the average percentage of DNA in the tail of the "comet") to differentiate cases of production-related toxic liver damage from cases of non-alcoholic fatty liver disease in the early stages of pathology formation.

Ethics. The study was carried out in accordance with the fundamental documents of the Russian Federation and the international principles of research ethics (minutes of the meeting of the bioethical commission of the Ufa Scientific Research Institute of Occupational Health and Human Ecology of Rospotrebnadzor No. 01-09 dated 30.09.2024).

Limitations. The results obtained are limited by the number of participants (223 workers) and the capabilities of the research methods used (clinical, sonographic, single-cell agarose gel electrophoresis, statistical, ROC analysis).

Keywords: toxic liver damage; non-alcoholic fatty liver disease; steatosis; retrospective study; diagnostic study; DNA damage; chemical industry; biomarker of exposure

For citation: Kudoyarov E.R., Ivanova D.P., Bakirov A.B., Kalimullina D.Kh., Galiullina D.M., Mironova G.R. Clinical and genetic features of toxic liver damage in workers of petrochemical enterprises. *Med. truda i prom. ekol.* 2025; 65(1): 49–WS6. <https://elibrary.ru/uzmvy> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2025-65-1-49-56> (in Russian)

For correspondence: Eldar R. Kudoyarov, e-mail: e.kudoyarov@yandex.ru

Contributions:

Kudoyarov E.R. — research concept and design, data collection and processing, text writing;

Ivanova D.P. — data collection and processing;

Bakirov A.B. — research concept and design, editing;

Kalimullina D.Kh. — editing;

Galiullina D.M. — data collection and processing;

Mironova G.R. — data collection and processing.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 15.11.2024 / Accepted: 02.12.2024 / Published: 07.02.2025

Введение. Работники современных химических предприятий при выполнении рабочих операций испытывают на себе воздействие вредных факторов рабочей среды и трудового процесса, в том числе и химических веществ, которое может приводить к ранним взаимосвязанным изменениям во внутренних органах и крови [1–11]. При исследовании состояния здоровья у работников сложные биомолекулы, форменные элементы в составе крови и различные рассчитываемые показатели рассматриваются в качестве биомаркеров, отражающих состояние тканей организма [12]. Для оценки состояния органов брюшной полости наряду с клиническими показателями периферической крови могут применяться инструментальные методы диагностики, среди которых важное значение имеют ультразвуковые исследования (сонография) [13].

Актуальной задачей является разработка полезных инструментов для дифференцировки токсического поражения печени от неалкогольной жировой болезни печени при сходстве клинических проявлений [14]. В данном случае представляется интересным провести сравнение клинических проявлений токсических поражений печени, наблюдающиеся у работников при воздействии производственных химических факторов риска и клинической картины неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, не контактирующих с вредными химическими веществами на рабочем месте. Это позволит изучить прогностические возможности основных биохимических и некоторых генетических показателей.

Цель исследования — изучить прогностические возможности биохимических и генетических показателей для ранней диагностики токсического поражения печени у работников в химической отрасли.

Материалы и методы. Исследование выполнено в терапевтическом профпатологическом отделении и в лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных исследований ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». На основании добровольного информированного согласия в настоящем исследовании участвовало 223 человека, из которых было выбрано 206 человек (*табл. 1*). По результатам опроса жалоб и исследования анамнеза в публикуемое исследование не включены результаты медосмотра 17 лиц, подходящих под критерии исключения (выявление фактов наличия у работника употребления алкоголя в умеренном количестве).

Проведено проспективное исследование состояния здоровья в выборке работников, разделённой на когорты в соответствии с классифицирующими признаками (*табл. 2*). Информация о наличии вредных условий труда у лиц, участвовавших в исследовании, получена из направления на периодический медицинский осмотр или из копии результатов специальной оценки условий труда в соответствии с нормативными актами.

Структура когорт по возрасту, стажу и полу представлены в *таблице 3*.

Оценка состояния здоровья работников проводилась медицинскими специалистами путём опроса жалоб, иссле-

Таблица 1 / Table 1

Абсолютное и относительное количество работников в исследуемых группах
Absolute and relative number of workers in the study groups

Группа	Химические факторы риска	Мужчины	Женщины	Итого
1	Наличие	103 (90,35%)	11 (9,65%)	114 (100%)
2	Отсутствие	67 (72,83%)	25 (27,17%)	92(100%)

Таблица 2 / Table 2

Классифицирующие признаки для включения работников в когорты
Classifying characteristics for including workers in cohorts

Группа	Химические факторы риска	Когорта	Патология печени
1	Наличие	1	Токсическое поражение печени
		2	Отсутствует
2	Отсутствие	3	Неалкогольная жировая болезнь печени
		4	Отсутствует

Таблица 3 / Table 3

Характеристика когорт работников по возрасту, стажу и полу
Characteristics of worker cohorts by age, experience and gender

Характеристика	Группа 1		Группа 2	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Средний возраст, лет	48,69±1,69	43,22±1,22	56,08±1,71	45,70±1,59
Средний стаж, лет	22,18±2,03	17,29±1,26	27,39±1,48	18,69±1,78
Количество мужчин	27 (93,10%)	76 (89,41%)	33 (68,75%)	34 (77,27%)
Количество женщин	2 (6,90%)	9 (10,59%)	15 (31,25%)	10 (22,73%)
Общее количество человек	29 (100%)	85 (100%)	48 (100%)	44 (100%)

дования анамнеза из историй болезни и медицинских карт и путём проведения лабораторных исследований. Диагностические критерии заболеваний печени для установления токсического поражения печени в группе 1 и диагноза «неалкогольная жировая болезнь печени» у работников в группе 2 соответствовали национальному руководству по профессиональной патологии [1, 14] и клиническим рекомендациям [15].

Диагностика ожирения осуществлялась на основании клинических рекомендаций КР28 и КР748. При проведении генетических исследований оценена фрагментация ДНК с помощью метода электрофореза одиночных клеток в агарозном геле и программ MS Excel 2016 и ImageJ 1.54g рассчитывали средний процент ДНК в хвосте «кометы» [16, 17]. Индекс повреждения ДНК по Collins рассчитывали по методу [18]. Статистическая обработка результа-

тов исследования и оценка прогностических показателей выполнена в программе SPSS 25 [19, 20].

Результаты. Вследствие исследования информации из карт специальной оценки условий труда работников химических производств было выявлено наличие вредных факторов: химического, физического, тяжести труда и неблагоприятных условий микроклимата у работников группы 1 (класс 3.1). В условиях труда работников группы 2 (класс 2) отсутствовал химический фактор, а физический фактор и тяжесть труда находятся на допустимом уровне. Основные результаты исследования представлены в **таблицах 4–8**.

Обсуждение. Работники всех когорт находились в зрелом трудоспособном возрасте (средний возраст 47,52±0,84 года). Средний стаж работников всех когорт равен 20,63±0,83 года. Частоты встречаемости лиц

Таблица 4 / Table 4

Основные физические показатели здоровья работников в когортах
Basic physical indicators of worker's health in cohorts

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Индекс массы тела, кг/см ²	28,75±0,95 [^]	25,08±0,34 ^{**}	29,80±0,82 [*]	24,06±0,36
Лица с избыточной массой тела, %	34,48 [^]	23,53 ^{**}	25,00 [*]	18,18
Лица с ожирением, %	41,38 [^]	7,06 ^{**}	58,33 [*]	2,27

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, ^{*} — $p < 0,05$ при сравнении с когортой 3, [^] — $p < 0,05$ при сравнении с когортой 2.

Note: * — $p < 0.05$ when compared with cohort 4; ^{*} — $p < 0.05$ when compared with cohort 3; [^] — $p < 0.05$ when compared with cohort 2.

Таблица 5 / Table 5

Основные биохимические показатели крови у работников исследуемых групп
Basic biochemical blood parameters of workers in the study groups

Показатель		Группа 1		Группа 2	
		Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Аспартатами-но-трансфераза	Среднее, Ед/л	28,51±3,84*^	24,40±3,28**	29,08±8,72	25,16±3,36
	Выше нормы, %	41,38*^	2,35*	41,67*	6,82
Аланинамино-трансфераза	Ед/л	32,64±8,63*^	26,92±4,44	28,35±12,35	27,36±5,03
	Выше нормы, %	34,48**^	1,18	6,25	2,27
Билирубин прямой	Среднее, мкМоль/л	3,46±1,63*^	1,43±1,37*	3,53±1,69*	1,16±1,02
	Выше нормы, %	51,72^	11,76*	58,33	0,00

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении с когортой 4, * — $p<0,05$ при сравнении с когортой 3, ^ — $p<0,05$ при сравнении с когортой 2.
Note: * — $p<0.05$ when compared with cohort 4; * — $p<0.05$ when compared with cohort 3; ^ — $p<0.05$ when compared with cohort 2.

Таблица 6 / Table 6

Основные результаты ультразвукового исследования печени у работников
Basic results of liver ultrasound examination in workers

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Количество участников	28	33	35	28
Гепатомегалия, % лиц	17,86*	9,09*	34,29*	7,14
Дистальное затухание эхосигнала, % лиц	32,14**^	12,12*	77,214*	7,14
Гиперэхогенность печени, % лиц	39,29**^	12,12*	82,86*	7,14
Нарушение сосудов печени, % лиц	39,29**^	12,12*	80,00*	7,14
Диффузные изменения печени, % лиц	53,57**^	9,09*	82,86*	3,57

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении с когортой 4, * — $p<0,05$ при сравнении с когортой 3, ^ — $p<0,05$ при сравнении с когортой 2.
Note: * — $p<0.05$ when compared with cohort 4; * — $p<0.05$ when compared with cohort 3; ^ — $p<0.05$ when compared with cohort 2.

Таблица 7 / Table 7

Показатели повреждения ДНК у работников исследуемых групп
Indicators of DNA damage in workers of the study groups

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	Когорта 1	Когорта 2	Когорта 3	Когорта 4
Средний процент ДНК в хвосте «кометы»	4,95±0,56	3,75±0,35	2,44±0,25	3,29±0,22
Процент лиц со средним содержанием ДНК выше 5% в хвосте «кометы»	31,03**^	11,76*	6,25	9,09
Средний индекс повреждения ДНК по Collins	24,79±8,59**^	14,14±4,34*	1,77±0,68*	7,64±1,58
Средний процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК	30,61±4,81**^	17,58±2,60*	11,29±2,86*	17,37±2,52

Примечание: * — $p<0,05$ при сравнении с когортой 4, * — $p<0,05$ при сравнении с когортой 3, ^ — $p<0,05$ при сравнении с когортой 2.
Note: * — $p<0.05$ when compared with cohort 4; * — $p<0.05$ when compared with cohort 3; ^ — $p<0.05$ when compared with cohort 2.

с избыточным весом и лиц с ожирением в когортах 1 и 3 не имеют статистически значимых различий при сравнении методом хи-квадрат Пирсона ($p>0,05$), но при сравнении с значениями этих же показателей в когортах 2 и 4, в которых работники не имеют заболеваний печени, они выше в среднем на 8,89±2,07% и 45,19±10,87% соответственно ($p<0,05$) (табл. 4).

В совокупности обнаруженные биохимические изменения крови указывают на снижение синтетической функции и повреждения печени у работников в когортах 1 и 3, что соответствует сведениям о ранних эта-

пах заболеваний печени, описываемых в литературе (табл. 5) [21, 22]. При том, что у работников когорты 1 имеются статистически значимые отличия по отдельным сонографическим показателям печени от работников когорты 3 ($p<0,05$), наблюдаемые признаки не несут специальных дифференцирующих черт, позволяющих определить причины, вызвавшие различия (табл. 6). Для проверки гипотезы о диагностической значимости состояния ДНК мононуклеарных клеток периферической крови были оценены повреждения ДНК у всех работников и проанализировано их распределение в исследуемых

Результаты ROC-анализа предикторов токсического повреждения печени
Results of ROC analysis of predictors of toxic liver damage

Биомаркер	Порог отсечения (cut-off)	Площадь под ROC-кривой AUC (ДИ95%)	Чувствительность (Sen), %	Специфичность (Spe), %	Статистическая значимость p	Индекс Юдена
Индекс повреждения ДНК по Collins, %	5,50	0,658 (0,547; 0,769)	48,3	78,0	0,006	0,260
Процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК, %	12,24	0,711 (0,612; 0,810)	79,3	66,7	<0,001	0,460
Средний процент ДНК в хвосте «кометы», %	2,95	0,727 (0,634; 0,821)	79,3	60,5	<0,001	0,400
Аспартатамино-трансфераза, Ед/л	25,5	0,707 (0,610; 0,804)	86,2	48,6	<0,001	0,348
Аланинамино-трансфераза, Ед/л	31,5	0,667 (0,542; 0,792)	55,2	78,5	0,004	0,337
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,05	0,752 (0,658; 0,845)	72,4	75,7	<0,001	0,481

когортах (табл. 7). Средний индекс повреждения ДНК по Collins в 14,01 раза выше в когорте 1 по сравнению с когортой 3 (рис. 1) ($p<0,05$). Также в когорте 1 сред-

ний процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК в 2,71 раза выше по сравнению с когортой 3 (рис. 2) ($p<0,05$).

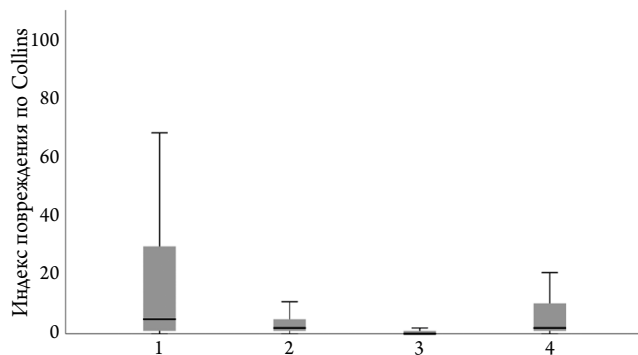


Рис. 1. Гистограмма по индексу повреждения ДНК по Collins в когортах
Fig. 1. Histogram of the Collins DNA damage index in cohorts

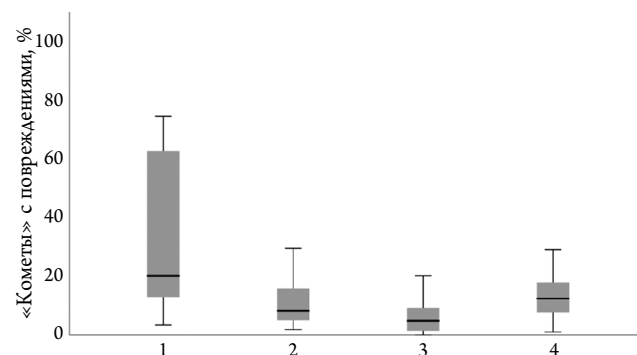


Рис. 2. Гистограмма по частоте «комет» с повреждениями (фрагментация более 5% ДНК) в когортах
Fig. 2. Histogram of the frequency of "comets" with damage (fragmentation of more than 5% of DNA) in cohorts

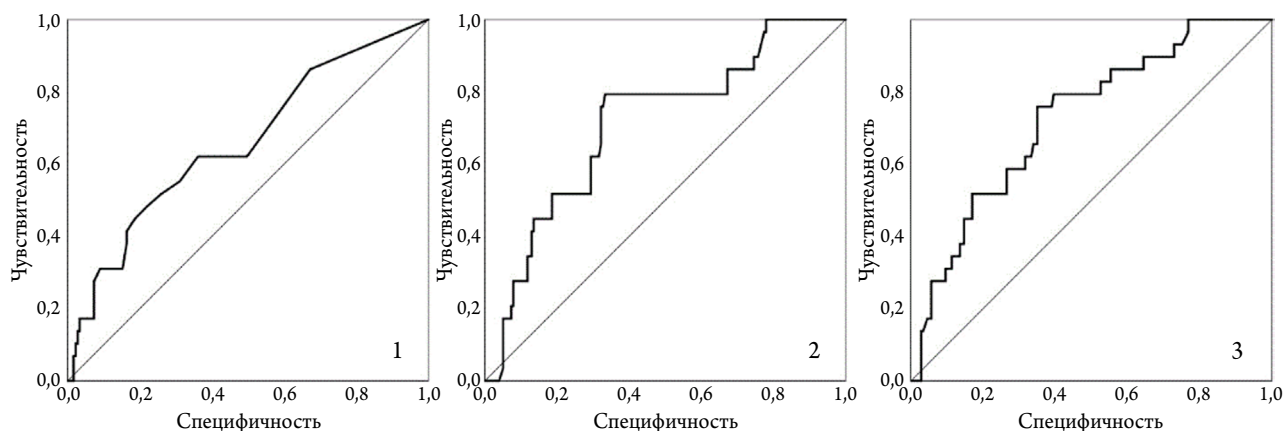


Рис. 3. ROC-кривые значимых генетических предикторов развития токсического повреждения печени: 1. индекс повреждения ДНК по Collins; 2. процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК; 3. средний процент ДНК в хвосте «кометы»

Fig. 3. ROC curves of significant genetic predictors of toxic liver injury development: 1. collins DNA damage index; 2. percentage of "comets" with fragmentation of more than 5% DNA; 3. average percentage of DNA in the "comet" tail

Для исследования прогностических возможностей биохимических и генетических биомаркеров был проведён ROC-анализ предикторов развития токсического повреждения печени (**табл. 8, рис. 3**).

По результатам ROC-анализа статистическую значимость для ранней диагностики токсического повреждения печени имеют три генетических биомаркера ($p < 0,05$). Наибольшие значения индекса Юдена среди генетических биомаркеров обнаружены для процента «комет» с фрагментацией более 5% ДНК и среднего процента ДНК в хвосте «кометы» (**табл. 8**). Таким образом, результаты ROC-анализа подтверждают предположение о пригодности оценки фрагментации ДНК для дифференцировки токсического повреждения печени от остальных случаев, упомянутых в настоящем исследовании.

Выводы:

1. Клинические изменения состава крови у работников

когорт 1 и 3 характеризуются повышением частоты проявления признаков повреждения печени по ряду показателей (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, глюкоза, фракции билирубина), что свидетельствовало о наличии цитолитического синдрома ($p < 0,05$) при отсутствии значимых различий между когортами 1 и 3 ($p > 0,05$).

2. Средний индекс повреждения ДНК по Collins в 14,01 раза выше в когорте 1 по сравнению с когортой 3 ($p < 0,05$). Также в когорте 1 средний процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК в 2,71 раза выше, по сравнению с когортой 3 ($p < 0,05$).

3. Высокую статистическую значимость для ранней диагностики токсического повреждения печени имеют процент «комет» с фрагментацией более 5% ДНК (cut-off=12,24%, Sen=79,3%, Spe=66,7%, AUC ROC=0,711; $p < 0,001$) и средний процент ДНК в хвосте «кометы» (cut-off=2,95%, Sen=79,3%, Spe=60,5%, AUC ROC=0,727; $p < 0,001$).

Список литературы (пп. 2–7, 9–11, 17, 18, 21, 22 см. References)

1. Профессиональная патология: национальное руководство. Под ред. Измерова Н.Ф. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
8. Мулдашева Н.А., Каримов Д.О., Каримова Л.К., Бейгул Н.А., Шаповал И.В. Потенциальные риски химического воздействия на здоровье работников в условиях нефтехимических производств. *Медицина труда и экология человека*. 2024; 2: 32–45.
12. Галимова Р.Р., Каримова Л.К., Мулдашева Н.А., Валеева Э.Т., Газизова Н.Р. Обоснование профилактики профессиональной заболеваемости работников нефтехимических производств. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(9): 967–71.
13. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и её основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94(2): 216–53.
14. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Бухтиярова И.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
15. Неалкогольная жировая болезнь печени. Клинические рекомендации. 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/748_1 (дата обращения: 15.04.2024)
16. МР 4.2.0014–10 «Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет in vitro»: Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011.
19. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(1): 52–9.
20. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(4): 36–45.

References

1. *Occupational pathology: national guidelines*. Edited by N.F. Izmerov. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
2. Döring B., Petzinger E. Phase 0 and phase III transport in various organs: combined concept of phases in xenobiotic transport and metabolism. *Drug Metab. Rev.* 2014; 46: 261–82. <https://doi.org/10.3109/03602532.2014.882353>
3. Joshi-Barve S., Kirpich I., Cave M.C., Marsano L.S., McClain C.J. Alcoholic, nonalcoholic, and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 1(4): 356–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.05.006>
4. Idilman I.S., Ozdeniz I., Karcaaltincaba M. Hepatic steatosis: etiology, patterns, and quantification. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2016; 37(6): 501–10. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2016.08.003>
5. Mezale D., Strumfa I., Vanags A., Mezals M., Fridrihsone I., Strumfs B., et al. Chapter 1. Non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: The molecular pathways. *Liver Cirrhosis Update and Current Challenges*. London: InTech; 2017. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68771>
6. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004; 44(1): 27–42. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704>
7. McGillicuddy F.C., de la Llera Moya M., Hinkle C.C., Joshi M.R., Chiquoine E.H., Billheimer J.T., et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation*. 2009; 119(8): 1135–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721>
8. Muldasheva N.A., Karimov D.O., Karimova L.K., Beigul N.A., Shapoval I.V. Potential chemical risks for workers' health in petrochemical productions. *Meditsina Truda i ekologiya cheloveka*. 2024; 2: 32–45 (in Russian).
9. Pérez Fernández T., López Serrano P., Tomás E., Gutiérrez M.L., Lledó J.L., Cacho G. et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2004; 96(1): 60–73. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082004000100008>
10. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(25): 7683–708. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7683>
11. Jansen P.L.M., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F.G., Hampe J. et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(2): 722–38. <https://doi.org/10.1002/hep.28965>
12. Galimova R.R., Karimova L.K., Muldasheva N.A., Valeeva E.T., Gazizova N.R. The foundation of the prevention of occupational morbidity in workers of petrochemical plants. *Gigiena i Sanitariya*. 2019; 98(9): 967–71. (in Russian).
13. Mayevskaya M.V., Kotoyskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022; 94(2): 216–53 (in Russian).
14. *Occupational pathology: national guidelines*. Edited by I.V. Bukhtiyarov. M.: GEOTAR-Media; 2024 (in Russian).

15. *Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical guidelines*. 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1 (date of access: 15.04.2024) (in Russian).
16. MR 4.2.0014–10 "Evaluation of genotoxic properties by the method of DNA comets in vitro": Methodological recommendations. M.: Federal'nyy centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2011. (in Russian).
17. Singh N.P., McCoy M.T., Tice R.R., Schneider E.L. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp. Cell Res.* 1988; 175: 184–191.
18. Collins A.R., Ma A.G., Duthie S.J. The kinetics of repair of oxidative DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimidines) in human cells. *Mutation Research*. 1995; 336(1): 69–77.
19. Don E.S., Tarasov A.V., Epshtein O.I., Tarasov S.A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62(1): 52–9. (in Russian).
20. Grigoryev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task. *Jurnal Infektologii*. 2016; 8(4): 36–45 (in Russian).
21. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D. et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023; 77: 1797–835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000032>
22. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on management of occupational liver diseases. *J. Hepatol.* 2019; 71: 1022–37.

Сведения об авторах:

Кудояров Эльдар Ренатович

младший научный сотрудник лаборатории генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора.

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>

Иванова Динара Петровна

врач-терапевт, врач-гастроэнтеролог терапевтического-профпатологического отделения клиники ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора.

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0009-0009-4819-1356>

Бакиров Ахат Бариевич

советник директора ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»; заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор; академик Академии наук Республики Башкортостан.

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>

Калимуллина Дилара Хатимовна

профессор кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д-р мед. наук.

E-mail: dilaramd@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7187-2533>

Галиуллина Динара Маратовна

заведующий терапевтическим-профпатологическим отделением клиники ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора.

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6659-3983>

Миронова Гульнара Рафаэлевна

заведующий консультативно-поликлиническим отделением, врач-профпатолог клиники ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора.

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9873-7611>

About the authors:

Eldar R. Kudoyarov

Junior Researcher, Genetics Laboratory, Toxicology and Genetics Department with Experimental Clinic of Laboratory Animals (Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology).

E-mail: e.kudoyarov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>

Dinara P. Ivanova

General Practitioner, Gastroenterologist, Therapeutic and Occupational Pathology Department (Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology).

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0009-0009-4819-1356>

Akhat B. Bakirov

Advisor to the Director (Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology), Head of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the Course of Additional Professional Education (Bashkir State Medical University), Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan.

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3510-2595>

Dilara Kh. Kalimullina

Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the Course of Additional Professional Education (Bashkir State Medical University), Dr. of Sci. (Med.).

E-mail: dilaramd@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7187-2533>

Профпатологам

Dinara M. Galiullina

Head of the Therapeutic and Occupational Pathology Department of the Clinic (Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology).

<https://orcid.org/0000-0002-6659-3983>

E-mail: fbun@uniimtech.ru

Gulnara R. Mironova

Head of the Consultative and Outpatient Department, Occupational Pathologist of the Clinic (Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology).

E-mail: fbun@uniimtech.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9873-7611>
