

## ПРОТОКОЛ № 5

заседания диссертационного совета Д 208.107.01

ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф.Эрисмана» от 25.03. 2019 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 25 человек.

Присутствовали на заседании: 17 человек.

### **Присутствовали:**

академик РАН, д.м.н., проф. РАКИТСКИЙ В.Н., д.м.н., проф. ТРУХИНА Г.М.; д.м.н., проф. ИЗМАЙЛОВА О.А.; д.м.н., проф. БЕРЕЗНЯК И.В.; д.м.н., проф. ЖЕГЛОВА А.В.; д.б.н., проф. РУМЯНЦЕВА Л.А.; д.м.н., проф. КИРЬЯКОВ В.А.; д.м.н., проф. ТУЛАКИН А.В.; д.м.н., проф. СААРКОППЕЛЬ Л.М.; д.м.н., проф. СЕРЕБРЯКОВ П.В.; д.м.н., проф. ФЕДИНА И.Н., д.б.н., ФЕДОРОВА Н.Е.; д.м.н. СУХОВА А.В.; д.б.н., проф. РЕВАЗОВА Ю.А.; д.м.н. КРЮЧКОВА Е.Н.; д.м.н., проф. СОБОЛЕВСКАЯ О.В., д.м.н., проф. ЯЦЫНА И.В.

**Председательствующий:** зам. председателя диссертационного совета д.м.н., профессор Трухина Г.М.

### **Слушали:**

1. О принятии к защите диссертации Скупневского Сергея Валерьевича на тему: «Хроноэффекты в токсиколого-гигиенических исследованиях и профилактика вредных воздействий на здоровье», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – Гигиена

### **Научные руководители:**

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Ракитский Валерий Николаевич**

### **Выступили:**

Член комиссии по предварительному рассмотрению диссертации Скупневского С.В. - д.б.н., профессор Ревазова Ю.А.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ по предварительному рассмотрению диссертации**

Скупневского Сергея Валерьевича на тему: «Хроноэффекты в токсиколого-гигиенических исследованиях и профилактика вредных воздействий на здоровье», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – Гигиена

### **Комиссия в составе:**

Председателя

Трухиной Галины Михайловны - основное место работы: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Институт комплексных проблем гигиены, заведующая отделом микробиологических методов исследования окружающей среды, доктор медицинских наук, профессор

и членов:

Ревазовой Юлии Анатольевны- основное место работы: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора Институт гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, ведущий научный сотрудник отдела генетической токсикологии, доктор биологических наук, профессор

Федоровой Наталии Евгеньевны – основное место работы: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора Институт гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, заведующая отделом аналитического метода контроля, доктор биологических наук  
провела предварительное рассмотрение диссертации и пришла к следующему заключению:

Представленная диссертация Скупневского Сергея Валерьевича по специальности 14.02.01 – Гигиена соответствует профилю диссертационного совета и требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, в ред. с изменениями, утв. Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 года № 335; постановлением Правительства РФ от 01.10 2018 № 1168), имеет непосредственное отношение к значимым задачам гигиены: мониторингу объектов окружающей среды, проведенному с использованием разработанных методов контроля химических загрязнителей, выявлению закономерностей сезонной хронореактивности теплокровных животных к действию ядов и разработке методов профилактики вредного воздействия на среду обитания и здоровье человека.

Диссертация посвящена актуальной научной проблеме – совершенствованию токсиколого-гигиенических исследований и методов профилактики негативного воздействия химических поллютантов на окружающую среду и здоровье человека.

Для достижения цели работы решен ряд задач, имеющих научно-практическое значение, позволивших определить приоритетные загрязнители окружающей среды – тяжелые металлы и продукты их химической трансформации, провести токсиколого-гигиеническую оценку выявленных в водных объектах координационных соединений тяжелых металлов с флотореагентами, изучить закономерности сезонной хронореактивности, опосредующей токсическое проявление и разработать комплекс природоохранных мер и здоровьесберегающих технологий.

Диссертантом впервые разработаны высокочувствительные методы и средства полярографического контроля техногенных загрязнителей и продуктов их химической трансформации в воздушной, водной и почвенной средах, обеспечивающие высокую чувствительность и селективность определения, сочетаемые с экспрессностью и низкой себестоимостью анализа.

Выявленные в ходе гигиенического мониторинга водных объектов продукты химической трансформации в виде координационных соединений тяжелых металлов с флотационными реагентами впервые оценены

токсикологически, что позволило обосновать их бóльшую токсичность в сравнении с солями металлов, проявляемую усилением выхода индуцированных хромосомных aberrаций, повышением индексов накопления металлов в органах и тканях теплокровных животных, прооксидантным действием, основанном на ингибировании ферментного звена антиоксидантной системы и ускоренной конверсии продуктов липопероксидации.

Изучение механизмов бионакопления тяжелых металлов тканями вечнозеленых растений позволило впервые выявить закономерности аккумуляции поллютантов в зависимости от возраста хвои, рассчитанные индексы накопления определяют степень тропности растений к различным тяжелым металлам, что дает возможность для оценки антропогенного воздействия на биоту.

Методами математического моделирования впервые изучен характер комбинированного воздействия на организм солей тяжелых металлов, что позволило расширить базу индексов для расчета рисков здоровью человека.

Установленные зависимости «доза, время – ответ» впервые позволили раскрыть эфферентные звенья механизмов гепатотоксического и гематотоксического действия химических веществ и обосновать эффективные дозы, способствующие выявлению модулирующей роли биоритмов в хронотоксикологическом профиле.

Выявленные впервые закономерности сезонной и годовой хронореактивности организма к действию ядов позволили обосновать необходимость учета хроноэффектов в токсиколого-гигиенических исследованиях, что способствует повышению точности в оценке допустимых уровней воздействия химических загрязнителей.

Впервые доказано потенцирующее действие тестостерона с гепатотоксином, раскрывающее одно из эффекторных звеньев механизма сезонной хронореактивности/ хронорезистентности.

Методами лабораторного эксперимента впервые обоснована гигиеническая эффективность применения полимерных волокнистых ионообменных материалов для увеличения глубины очистки сточных вод от ионов тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации с флотореагентами.

Впервые в условиях разработанной модели хронической кобальтовой интоксикации теплокровных животных доказан механизм гепатозащитного действия мелаксена, основанный на купировании процессов свободнорадикального окисления и повышении резистентности ферментного звена антиоксидантной защиты.

Научно обоснована эффективность комплекса мер профилактики здоровья населения, основанных на использовании безопасных биологически активных веществ природного происхождения, в основе терапевтического действия которых выявлены гепатопротекторный, гематозащитный, антимуtagenный и антиоксидантный механизмы.

Личный вклад автора в получении информации составляет 85%, в обобщении и анализе материала – 100%.

Автором диссертации обоснована актуальность, определены цель, задачи исследования, проведен сбор и анализ изданных научных работ по проблеме гигиенического мониторинга объектов окружающей среды и профилактики здоровья человека, систематизированы и унифицированы данные, проведен статистический анализ всех полученных результатов, обоснованы приоритетные загрязнители воздушной, водной и почвенной сред, выявлены особенности транслокации ксенобиотиков в растения и миграции в организм человека, проведена токсиколого-гигиеническая оценка генотоксических, прооксидантных и аккумуляционных свойств продуктов химической трансформации выявленных приоритетных загрязнителей; в разработанных моделях токсического поражения печени и системы гемопоза изучены закономерности сезонной и годовой хронореактивности организма к действию ядов; научно обоснован комплекс мер профилактики загрязнения окружающей среды и защиты здоровья человека от вредных химических факторов. Написание и оформление рукописи диссертации, публикаций по материалам исследования проведены автором лично.

Диссертант является автором научных положений работы и выводов, обоснования приоритетных факторов риска для здоровья человека и комплекса мер их профилактики.

Достоверность диссертационного исследования определяется статистической значимостью объемов выборки, используемых в ходе проводимых исследований, обработкой результатов методами вариационной статистики, расчетом корреляционных зависимостей, применением методов математического моделирования и высокой сходимостью результатов, полученных различными независимыми методами лабораторных исследований. В работе использованы стандартные методы клинико-диагностических исследований. Работа проведена на базе аккредитованного Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана и Научно образовательного центра Естественных наук Северо-Осетинского государственного университета им. К.Л. Хетагурова.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы адекватностью избранных автором методических подходов к исследованию химического загрязнения объектов окружающей среды индустриально развитого региона, выявлению хронотоксикологических закономерностей организма и методов снижения вредного воздействия на среду обитания и здоровье человека.

Исследования и сбор данных осуществлялись с 2000 по 2018 гг в рамках выполнения отраслевых программ Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (2011-2015) и «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России» (2016-2020), а также при выполнении НИР по тематикам государственных заданий: «Экспериментально-клинический анализ механизмов биологического действия солей тяжелых металлов» (2001-2007), «Биомедицинские исследования влияния на организм экопатогенных факторов среды в республике Северная Осетия – Алания» (2008-2012), «Медико-

биологические исследования органно-системных нарушений, вызванных экпатогенными факторами окружающей среды» (2013-2016), «Хрономониторинг здоровья населения РСО-А, разработка и патогенетическое обоснование применения новых хрономедицинских диагностических и восстановительных технологий его нарушений в условиях природных факторов» (2017-2018), выполняемых Институтом биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН.

Гигиенический мониторинг воздушной, водной и почвенной сред охватывал районы с максимальным антропогенным воздействием в республике Северная Осетия – Алания. Биомониторинг тканей вечнозеленых растений, биосред человека осуществлен в районах с выявленным максимальным уровнем загрязнения г. Владикавказа. Всего проведено 7800 аналитических определений техногенных загрязнителей – ионов тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации с флотационными реагентами. Для количественной оценки данных рассчитывались статистические показатели с вычислением среднего арифметического, стандартной ошибки среднего, медианы и [25 – 75] перцентилей выборки.

Токсикологические исследования проведены на теплокровных животных – крысах линии *Wistar* при неизменных условиях содержания в течение всего эксперимента, отдельные стадии которого охватывают непрерывное мониторирование параметров в течение 38 месяцев с интервалами в 2-3 недели. Всего использовано 1576 крыс, разделенных на рандомизированные группы, содержащие по 8 особей. Достоверность полученных результатов подтверждается статистической обработкой 118511 биохимических показателей, для которых рассчитаны средние значения, стандартные ошибки среднего, коэффициенты корреляции. Нормальность статистического распределения проверялась по критерию Шапиро-Уилка и в зависимости от результата сравнение гипотез осуществлялось с использованием *t*-критерия Стьюдента (нормальное распределение) или *U*-критерия Манна-Уитни (наличие тяжелых хвостов на кривых распределения).

Исследования гигиенической эффективности применения прогрессивных хемосорбентов для очистки промстоков, проводимые в рамках лабораторного эксперимента и включающие построение кинетических кривых сорбции, возможность очистки сильнозагрязненных многокомпонентных растворов, подтверждены результатами высоких величин обменной емкости и снижением концентрации ионов тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации до нормативов ПДК и ниже. Всего проведено 580 исследований, обосновывающих эффективность катионита КН-1 и анионита АС-1 в качестве инженерного способа повышения безопасности природопользования в процессе добычи и переработки руд цветных металлов.

Обоснованность и достоверность результатов изучения биопрофилактических комплексов для снижения рисков интоксикации химическими загрязнителями подтверждается выявленными механизмами терапевтического действия природных биологических активных веществ в экспериментах на лабораторных животных. Следование протоколам

доклинических испытаний новых фармакологических веществ, включающее использование статистически значимых рандомизированных групп животных – всего 270, математическую обработку полученных ключевых клинико-диагностических параметров (в количестве 2400 определений) методами вариационной статистики, позволило создать доказательную базу эффективности и безопасности рекомендованных профилактических средств.

Диссертантом в ходе выполнения мониторинговых исследований объектов окружающей среды промышленного региона выявлены уровни превышения допустимых концентраций техногенных поллютантов, позволившие обосновать приоритетные загрязнители – ионы тяжелых металлов и их координационные соединения с флотореагентами. В почве промышленной зоны (территория завода по переработке свинцово – цинковых руд ОАО «Электроцинк») содержание свинца определялось до 2000 ПДК, меди – до 1400 ПДК, цинка, кадмия – до 500 ПДК, сурьмы – до 20 ПДК; в селитебной зоне свинца до 7,5 ПДК, меди до 4,5 ПДК, цинка до 3,5 ПДК, кадмия до 8 ПДК, сурьмы до 0,7 ПДК, что выявляет широкий ареал загрязнения и определяет тяжелые металлы в качестве основного источника угрозы для здоровья человека.

В промышленных сточных водах содержание кадмия варьировало от 14 до 1600 ПДК; свинца 7–1300 ПДК; цинка 0,05–35 ПДК; меди 0,03–4,5 ПДК; кобальта 0,05–4 ПДК; вольфрама 0,1–10 ПДК; молибдена 0,2–12 ПДК; марганца 0,5–14 ПДК; мышьяка 0,05–2 ПДК; координационных соединений металлов с цианид-ионами на уровне 0,05–0,01 мг/л по кадмию, 0,8–1,1 мг/л по цинку, 0,05–0,5 мг/л по меди. В поверхностных водах выявлено кадмия 0,01–2 ПДК; свинца 2–5 ПДК; цинка 0,04–4 ПДК; меди 0,01–2 ПДК; марганца 0,1–12 ПДК; координационных соединений с цианид-ионами по цинку, кадмию, меди до 0,01 мг/л, что определяет недостаточную эффективность работы очистных сооружений и вероятность загрязнения поверхностных вод простыми солями тяжелых металлов и их координационными соединениями вследствие диффузии через защитную дамбу хвостохранилища, расположенного в пойме р. Ардон.

Анализ воды из системы городского водоснабжения не выявил превышений нормативных величин. Металлы определялись на уровнях 0,01–0,05 ПДК.

В крови беременных женщин Промышленного района были найдены и количественно оценены маркеры техногенного загрязнения – соединения свинца и кадмия. Содержание свинца превышало ПДК по верхней квартили на 16,75 мкг/л, медиана по кадмию составила 1,01 мкг/л. Коэффициент  $r_{xy}^{(Pb/Cd)}=0,30$  свидетельствует об отсутствии значимых корреляций между содержанием в крови двух поллютантов в обследуемой выборке, что определяет различие в их путях поступления (миграции) в организм человека.

Диссертантом обоснована эффективность использования вечнозеленых растений для пространственно-временного гигиенического мониторинга и оценки степени антропогенного воздействия на биоту. Выявленные закономерности биоаккумуляции тяжелых металлов в ели обыкновенной,

ели колючей, т.е. западной свидетельствуют о высокой аффинности тканей растений к тяжелым металлам, которые на основе коэффициентов накопления в старой хвое относительно молодой располагаются в ряд  $k_{Zn} 1,71 > k_{Pb} 1,58 > k_{Cd} 1,27$ . Показано, что для меди характерна обратная зависимость, а величина  $k_{Cu}$  оказывается равной 0,96.

Для совершенствования инструментально-методической базы гигиенического мониторинга объектов окружающей среды диссертантом разработаны новые методики полярнографического контроля ионов тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации. В своей основе предложенные методы содержат операции экстракционного и ионообменного разделения маскирующих компонентов пробы, включают стадии микроволновой пробоподготовки для ускоренной минерализации. Чувствительность методов определения Pb, Cu, Sb в почве; As в пылегазовых выбросах и в воздухе рабочей зоны; Cr(VI), Cd(II), Mo(VI), Co(II), Ni(II), Re(VII), Mn(VII), Mn(II), V(V), Te(IV), Pb(II), Tl(I), As(III) и их координационных соединений с флотационными реагентами в промышленных сточных и рудничных (шахтных) водах достигает уровня 0,01 ПДК. Разработанные методы и средства контроля позволили провести гигиенический мониторинг среды обитания в промышленном регионе и выявить не только валовые содержания, приоритетных загрязнителей – тяжелых металлов, но и конкретные химические формы их нахождения – в виде координационных соединений.

Выявленные в промстоках и поверхностных водах малоизученные комплексные формы тяжелых металлов с флотационными реагентами диссертантом охарактеризованы в токсиколого-гигиенических исследованиях. Им были обоснованы механизмы, раскрывающие усиление токсического действия продуктов химической трансформации ионов тяжелых металлов в сравнении с простыми солями металлов. Так, образующихся в промстоках  $[Zn(CN)_4]^{2-}$ ,  $[Cd(CN)_4]^{2-}$  проявили выраженный генотоксический эффект, увеличивая в 1,5 раза уровень хромосомных aberrаций, и прооксидантное действие, заключаемое повышением в 1,8 раза продуктов липопероксидации и достоверным снижением активности ферментов антиоксидантной защиты. Повышение аккумуляционной способности комплексных соединений кадмия с цианид-ионами при хронической интоксикации теплокровных животных основано на обменных реакциях железа гемоглобина и  $[Cd(CN)_4]^{2-}$  с образованием циангемоглобина и малорастворимого соединения  $Cd(CN)_2$ , осаждаемого интрацеллюлярно в эритроцитах. Доказательной базой выявленного механизма являются коэффициенты накопления металла в крови  $k_{Cd-CN/Cd}=2,3$  – и, как следствие, – в селезенке  $k_{Cd-CN/Cd}=15,0$ , выполняющей депонирующую функцию в отношении старых и поврежденных клеток красной крови.

Диссертантом показано, что комбинированное введение цинка и кадмия подопытным животным имеет в своей основе аддитивный механизм генотоксического действия. Результаты токсиколого-гигиенических исследований, обработанные с помощью методов математического

моделирования и представленные в виде регрессионного уравнения, свидетельствуют о схожем мутагенном действии солей кадмия и цинка, что подтверждено автором с помощью независимых цитогенетических исследований.

Автором диссертационной работы показано, что введение крысам в течение года неизменных дозировок гепатотропных или гематотропных ядов сопровождается широкой вариативностью амплитуды ответных токсических реакций. Им установлено, что колебания ключевых биохимических параметров печени в моделях острого токсического гепатита достигают 790%, в модели внутривнутрипеченочного холестаза – 770%. Значения коэффициентов  $r_{xy}$  от 0,70 до 0,99, полученные для различных независимых функций гепатоцитов, раскрывают единый управляющий временной контур в механизме сезонной хронореактивности. В условиях разработанной экспериментальной модели гипофункции гемопоэза максимальные изменения отмечены в белом ростке, что проявилось колебаниями количества лейкоцитов в крови – от  $1,0 \times 10^9$  до  $1,8 \times 10^9$ /л.

Для раскрытия управляющих звеньев в механизме сезонной хронестезии диссертантом разработана модель гипертестостеронемии, с помощью которой обоснована роль гормонального статуса в хронотоксикодинамике. На фоне повышенного содержания андрогенов наблюдается усиление гепатотропного действия тетрахлорметана, проявляемое увеличением в крови билирубина на 55%, холестерина на 19%, гидроперекисей на 29%, активности щелочной фосфатазы на 12%, АЛАТ на 17%, АсАТ на 35%.

Универсальная природа сезонных биологических ритмов, влияющих на процессы метаболизма, была раскрыта диссертантом при изучении профилактического действия суммы флавоноидов – «Карсила». В модели индуцированного острого токсического гепатита у крыс, вызываемого введением тетрахлорметана, им было показано, что выраженность лечебного эффекта определяется сезонной ритмикой и гендерными особенностями. Максимальный лечебный эффект от введения «Карсила» отмечен в весенний период, при этом у самцов снижалось содержание гидроперекисей в крови на 25% относительно модельной группы, малонового диальдегида – на 15% и повышалась активность каталазы печени на 27% (у самок выявлялась аналогичная, но менее выраженная тенденция), летом терапевтический эффект обращался в протоксический, что диагностировалось прооксидантным действием препарата, сопровождаемым ростом в крови концентрации гидроперекисей на 32% и МДА – на 28%, а также снижением активности печеночной каталазы на 28%.

Доказательная база по обоснованию гигиенической эффективности практического использования прогрессивных ионообменных материалов на основе полиакрилонитрильных волокон для очистки промышленных сточных вод построена диссертантом на результатах лабораторных исследований. Показано, что катионит КН-1 характеризуется следующей обменной емкостью для наиболее характерных загрязнителей промстоков (мг/г): Pb(II) 256,1; Hg(II) 132,9; Cu(II) 125,1; Cd(II) 121,1; Zn(II) 75,2; Co(II) 74,6; Ni(II) 53,8; Cu(II)–

пиридин 132,6; Co(II)–тиомочевина 87,8; Ni(II)–SCN<sup>-</sup> 81,9; Ni(II)–пиридин 68,2. Для анионита АС-1 изучена возможность очистки водных растворов от соединений: Ni(II)–CN<sup>-</sup> 33,3; Co(II)–CN<sup>-</sup> 27,2; Cd(II)–CN<sup>-</sup> 22,8; Co(II)–SCN<sup>-</sup> 15,4 мг/г.

Для защиты здоровья населения, проживающего в условиях негативного воздействия химических факторов, диссертантом предложен комплекс профилактических мер. На основании методических рекомендаций по доклиническому изучению для новых биологически активных веществ природного происхождения были доказаны механизмы терапевтического действия, имеющие в своей основе: коррекцию функций печени и модификацию мутагенеза (проявляемые дозозависимым снижением уровня билирубина на 70%, активностей АлАТ и АсАТ до 200%; индуцированных хромосомных aberrаций на 21% в условиях модельных патологий) – для экстракта из манжетки шелковой; антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие (проявляемое снижением в 3 раза продуктов перекисного окисления липидов, повышением осмотической резистентности клеток) – для экстракта из печени колючей акулы; гепатопротекторное и антиоксидантное действие (проявляемое снижением продуктов перекисного окисления липидов до 45%, нормализацией показателей АлАТ и АсАТ, активацией каталазы на 12%, снижением дистрофических изменений и отсутствием очагов некроза паренхимы печени, обусловленных кобальтовой интоксикацией) – для мелаксена.

Комиссия диссертационного совета подтверждает идентичность текста диссертации, представленной в диссертационный совет, тексту диссертации, размещенной на сайте организации. В диссертации отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования. Недостоверных сведений нет.

Работа отвечает паспорту заявленной специальности «Гигиена» и соответствует пункту 3 - по изучению химических факторов производственной среды, их гигиенической оценке на основе мониторинга объектов окружающей среды и биомониторинга, выявлению регуляторной роли биоритмов в проявлении токсического действия ксенобиотиков и разработке комплекса мер профилактики негативного химического воздействия на природную среду и здоровье человека.

Результаты диссертационной работы Скупневского С.В. имеют практическую направленность, что выражается в:

- разработке и внедрении научно обоснованного аналитического лабораторного комплекса, включающего высокоэффективные методы и средства мониторинга с соответствующим методическим обеспечением для экспресс-определения техногенных загрязнителей и продуктов их химической трансформации в объектах окружающей среды и промышленных выбросах предприятий цветной металлургии;
- разработке комплекса профилактических мер, основанных на экспериментально доказанных протекторных свойствах новых биологически

активных веществ, которые рекомендованы для снижения рисков здоровью человека со стороны химических факторов производства и окружающей среды;

- разработке предложений приоритетных профилактических мероприятий по рекреации районов с максимальным уровнем техногенного загрязнения и защите здоровья проживающего там населения.

Это нашло отражение в следующих формах внедрения:

1. «Методика ускоренного вольтамперометрического определения мышьяка в атмосферном воздухе и пылегазовых выбросах предприятий цветной металлургии» (акт внедрения в Отдел охраны окружающей среды ОАО «Электроцинк» от 16.12.03).

2. «Экспресс-анализатор тяжелых металлов и мышьяка в атмосферном воздухе и пылегазовых выбросах ОАО «Электроцинк» (акт внедрения законченной научно-исследовательской работы от 10.08.05).

3. «Научно-методические рекомендации по учету роли сезонных и цирканнуальных биологических ритмов при создании патологических моделей на лабораторных животных» (акт внедрения в Институт биомедицинских исследований РАН № 3 от 01.02.17).

4. Методы и средства вольтамперометрического (полярографического) контроля ионов тяжелых металлов в атмосферном воздухе, водных объектах и почве (акт внедрения в Научно-образовательный центр Северо-Осетинского государственного университета № 1 от 24.04.17).

5. «Методические рекомендации по учету хронореактивности организма млекопитающих при изучении профилактических и лечебных свойств новых биологически активных веществ» (акт внедрения в Центральную научно-исследовательскую лабораторию Северо-Осетинской государственной медицинской академии № 6 от 04.05.18).

6. Авторские курсы по программам магистратуры: «Современные технологии в изучении новых биологически активных веществ», «Химический и лекарственный мутагенез»; специалитета: «Экология», «Региональные проблемы экологии», «Патологическая физиология», внедренные на кафедрах биоаналитической химии, зоологии и экологии, общей и неорганической химии в Северо-Осетинском государственном университете (акт внедрения № 11 от 05.06.18) и патофизиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии (акт внедрения № 9 от 06.06.18).

7. Методические указания: «Определение металлов методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Микроволновая минерализация проб воздушной среды» (одобрены Ученым советом ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана № 4 от 24.04.18, направлены на утверждение в Роспотребнадзор 10.05.2018 № 01-369).

8. Методические указания: «Определение следовых количеств элементов. Методика микроволновой минерализации» (одобрены Ученым советом ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана № 4 от 24.04.18, направлены на утверждение в Роспотребнадзор 10.05.2018 № 01-370).

По материалам диссертации опубликованы 52 печатные работы, в их числе 2 патента и 30 статей в журналах из перечня, рекомендованного ВАК РФ. Основными работами являются:

1. Боровков Г.А. Повышение избирательности вольтамперометрического анализа водных растворов с применением волокнистых полимерных сорбентов [текст]/ Боровков Г. А., Монастырская В. И., Скупневский С. В. // **Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион. Естественные науки.** – 2001. – №4. – С. 88-93.
2. Боровков, Г.А. Полярографическое определение разновалентных форм марганца в технологических растворах цинкового производства [текст]/ Боровков Г.А., Монастырская В. И., Скупневский С.В. // **Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.** – 2002. – №1. – С. 64-67.
3. Скупневский, С.В. Вольтамперометрический контроль сурьмы, свинца и меди в почве [текст]/ С. В. Скупневский // **Заводская лаборатория. Диагностика материалов.** – 2006. – Т. 72. – № 9. – С. 15-17.
4. Скупневский, С.В. О возможности вольтамперометрического контроля мышьяка в железосодержащих промстоках / С. В. Скупневский // **Заводская лаборатория. Диагностика материалов.** – 2006. –Т. 72. – № 8. – С. 13-15.
5. Скупневский, С.В. Математическое моделирование генотоксических эффектов ионов цинка и кадмия [текст]/ С. В. Скупневский // **Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.** – 2007. – Т. 138. – № 2. – С. 22-25.
6. Скупневский, С.В. Комплексное исследование последствий полихимиотерапии по схеме СМФ (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) [текст]/ Скупневский С.В., Мелешин М.И., Джигоев И.Г. // **Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. С.-Пб.** – 2008. –Т. 14. – № 3. – С. 50-53.
7. Скупневский, С.В. Мутагенный эффект и изменения в системе ПОЛ-АОЗ под действием комплекса цитостатиков циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил [текст]/ С.В. Скупневский, Мелешин М.И., Чопикашвили Л.В. // **Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. С.-Пб.** – 2008.– Т. 14. – №3. – С. 48-50.
8. Мелешин, М.И. Гепатозащитное действие экстракта из плодов расторопши пятнистой «Карсил» в условиях сезонных биоритмов в модели СС<sub>14</sub> - индуцированного токсического гепатита у крыс [текст]/ Мелешин М.И., Скупневский С.В., Чопикашвили Л.В. // **Известия Горского государственного аграрного университета.** – 2010. – Т. 47. – № 2. – С. 257-259.

9. Брин, В.Б. Способ моделирования хронической токсической гепатопатии / Брин В. Б., Митциев А. К., Митциев К. Г., Скупневский С. В. // **Патент**. RUS 2440621 18.10.2010.

10. Митциев, А.К. Способ профилактики хронической токсической гепатопатии / Митциев А. К., Брин В. Б., Митциев К. Г., Скупневский С. В., Закс Т. В. // **Патент**. RUS 2468446 29.11.2010.

11. Чшиева, Ф.Т. Цитогенетическое и биохимическое обследование беременных женщин с инфекционными заболеваниями [текст]/ Чшиева Ф.Т., Скупневский С.В., Майсурадзе Л.В., Чопикашвили Л.В. // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки**. – 2011. – Т. 13. – № 1-7. – С. 1660-1663.

12. Чопикашвили, Л.В. Лекарственные препараты как фактор нестабильности генома человека [текст]/ Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Чшиева Ф.Т., С.В. Скупневский, Набокова Л.В. // **Известия Горского государственного аграрного университета**. – 2012. – Т. 49. – № 1-2. – С. 413-414.

13. Скупневский, С.В. Изучение гепатопротекторного эффекта «Скваакана» в модели  $CCl_4$ -индуцированного токсического гепатита у крыс [текст]/ С.В. Скупневский, Батагова Ф.Э., Кабоева Б.Н., Мелешин М.И. // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2012. – Т. XIV. – № 22. – С. 74-77.

14. Скупневский, С.В. О роли сезонных биоритмов при формировании модели  $CCl_4$ -индуцированного токсического гепатита у крыс [текст]/ Скупневский С.В., Мелешин М.И., Чопикашвили Л.В. // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина**. – 2012. – № 7. – С. 197.

15. Гагкаева, З.В. Поиск БАВ для коррекции индуцированного мутагенеза экополлютантов [текст]/ Гагкаева З.В., Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Бобылева Л.А., Скупневский С.В. // **Аллергология и иммунология**. – 2013. – Т. 14. – №2. – С. 162.

16. Чопикашвили, Л.В. Оценка мутагенного эффекта «Немозола» на фоне ацетата свинца (II) в тест-системе *Drosophila melanogaster* и его коррекция извлечением из листьев гинкго билоба [текст]/ Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Руруа Ф.К., Фарниева Ж.Г., Скупневский С.В. // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2013. – Т. 16. – № 24-25. – С. 51-55.

17. Цугкиев, Б.Г. Хроматографический анализ экстрактов некоторых представителей семейства *Crassulaceae DC* [текст]/ Цугкиев Б.Г., Гревцова С.А., Наниева Л.Б., Правдюк М.Ф., Скупневский С.В. // **Вестник Новосибирского государственного аграрного университета**. – 2014. – № 4 (33). – С. 59-65.

18. Батагова, Ф.Э. Антиоксидантные свойства стабилизированного водного экстракта печени колючей акулы (*Squalus Acanthias*) в условиях применения цитостатика [текст]/ Батагова Ф.Э., Албегова

Ж.С., Скупневский С.В., Джигоев И.Г. // **Фундаментальные исследования**. – 2014. – № 10-10. – С. 1897-1901.

19. Скупневский, С.В. Изучение прооксидантных свойств цианидных комплексов цинка (II) в эксперименте [текст] / С.В. Скупневский, Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Руруа Ф.К. // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2015. – Т. 21. – № 32. – С. 23-27.

20. Скупневский, С.В. Антиоксидантный эффект водного извлечения гингкобилоба, интродуцированного в условиях РСО-А [текст] / С.В. Скупневский, Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Руруа Ф.К. // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2016. – Т. 23. – № 36. – С. 61-64.

21. Скупневский, С.В. Оптимизация модели гипофункции гемопоза у крыс с помощью комплекса цитостатиков (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) [текст] / С.В. Скупневский, Джигоев И.Г., Батагова Ф.Э., Кабоева Б.Н. // **Владикавказский медико-биологический вестник**. – 2016. – Т. 22. – № 35. С. 26-30.

22. Chopikashvili, L.V. Genetic health of the human population as a reflection of the environment: cytogenetic analysis/ Chopikashvili L.V., Tsidaeva T.I., Skupnevsky S.V., Pukhaeva E.G., Bobyleva L.A., Rurua F.K. // *Temperate Crop Science and Breeding. Ecological and Genetic Studies Oakville*. – 2016. – P. 287-302.

23. Чопикашвили, Л.В. Цитогенетические последствия комплексного воздействия на организм лекарственных препаратов и генотоксикантов окружающей среды и возможность их антимуtagenной коррекции [текст] / Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Руруа Ф.К., Фарниева Ж.Г., Скупневский С.В. // **Гигиена и санитария**. – 2017. – Т. 96. – № 5. – С. 446-451.

24. Скупневский, С. В. Гигиеническая эффективность очистки сточных вод при использовании полимерных ионообменных материалов [текст] / С. В. Скупневский // **Здоровье населения и среда обитания**. – 2019. – Т. 311. – № 2. – С. 40-44.

25. Гаглоева, Э.М. Влияние хлорида никеля на показатели гемокоагуляции и липопероксидации у крыс в эксперименте [текст] / Э. М. Гаглоева, В. Б.Брин, С. В.Скупневский, Н. В. Боциева, Т. В. Молдован // **Патологическая физиология и экспериментальная терапия**. – 2019. – Т. 63. – № 1. – С. 83-90.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По актуальности, научной новизне, объему и методическому уровню, обоснованным выводам и научно-практической значимости диссертация Скупневского Сергея Валерьевича на тему: «Хроноэффекты в токсиколого-гигиенических исследованиях и профилактика вредных воздействий на здоровье» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение задач повышения эффективности гигиенического

