

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Скупневского Сергея Валерьевича «**Хроноэффекты в токсико-гигиенических исследованиях и профилактика вредных воздействий на здоровье**», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена (биологические науки).

1. Актуальность выполненного исследования.

Среди рисков, представляющих угрозу безопасности нашего государства, одно из первых мест занимает риск здоровью населения. Отсюда, приоритетными задачами отечественной гигиены становится совершенствование системы социально-гигиенического мониторинга за объектами окружающей среды и состоянием здоровья человека. Изучению состояния преобразованных, в результате деятельности человека, ландшафтов на примере республики Северная Осетия – Алания, посвящена настоящая работа. Автор её наглядно показал, что для корректной оценки масштабов техногенного загрязнения необходима разработка новых подходов в системе социально-гигиенического мониторинга. Современные методы физико-химического контроля, должны определять не только валовые концентрации тяжелых металлов (ТМ), но и их конкретные химические формы, которые могут опосредовать токсические свойства.

В своей работе С.В. Скупневский убедительно показал, что методическая база гигиенического мониторинга химических загрязнителей в объектах окружающей среды ещё недостаточно проработана; отсутствуют знания о токсических свойствах продуктов трансформации ксенобиотиков, образуемых в промышленных сточных водах, и их комбинированное воздействие; отсутствуют научные сведения о модулирующей роли сезонных и годовых биоритмов; и существует острая необходимостью разработки средств профилактики воздействия вредных химических факторов на окружающую среду и здоровье человека.

Для корректной оценки масштабов техногенного загрязнения окружающей среды сегодня нужны новые подходы ведения социально-гигиенического мониторинга. Использование общепринятых в практике методов анализа тяжелых металлов – атомно-абсорбционной спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и ионообменной хроматографии, все-таки не позволяют в полном объеме выявлять конкретные химические формы, которые образуются в результате многочисленных процессов производства, переработки, хранения и пр.

Важную адаптивную роль в природе играют биологические ритмы, поскольку обеспечивают приспособление организма к окружающей среде, поддерживают его устойчивость к различным её изменениям. В процессе филогенеза человек приспособился к влиянию сезонных колебаний биоритмов на здоровье. В широтах с отчетливыми сезонными контрастами климата скорость обмена веществ больше чем летом, соответственно и зимой потребляется больше кислорода. В жаркие месяцы артериальное давление обычно ниже, чем в холодные. Считается, что летом производительность физического труда значительно выше, чем зимой. Многие хронические заболевания, инфекционного и неинфекционного характера, отмечены обострениями в определенные сезоны года. В то же время остается недостаточно изученным влияние сезонных колебаний биоритмов при воздействии техногенных факторов на здоровье человека. Это и предопределило характер настоящей работы С.В. Скупневского.

Целью настоящей работы является научное обоснование регуляторной роли сезонных биоритмов в механизме токсического действия ксенобиотиков, физико-химических методов контроля среды обитания для оптимизации гигиенического мониторинга и мер профилактики вредных воздействий на здоровье человека.

Для реализации поставленной цели автор работы решал следующие задачи: оптимизировать существующие и разработать новые методы и средства аналитического контроля ТМ в промышленных выбросах и объектах окружающей среды для проведения гигиенического мониторинга; изучить механизмы токсического действия координационных соединений тяжелых металлов с флотореагентами, а также комбинированного воздействия двух металлов в экспериментах на теплокровных животных; выявить закономерности, лежащие в основе вариативности токсических эффектов гепато- и гематотропных ядов, обусловленные сезонными и годовыми биоритмами; обосновать гигиеническую эффективность применения полимерных ионообменных материалов для очистки промышленных сточных вод от солей тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации; и разработать комплекс биопрофилактических мероприятий по снижению неблагоприятного воздействия на организм со стороны вредных химических факторов.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. Научная новизна исследования заключается в получении новых впервые разработанных высокочувствительных методов электрохимического (полярнографического) контроля 14 техногенных

загрязнителей ТМ: хрома, кадмия, молибдена, кобальта, никеля, марганца, рения, ванадия, теллурия, свинца, таллия, мышьяка, сурьмы, цинка и их соединений, обеспечивающие селективность определения за счет операций экстракционного или ионообменного разделения компонентов и позволившие усовершенствовать систему санитарно-гигиенического мониторинга и выявить приоритетные загрязнители в объектах среды обитания индустриально развитого региона – Республики Северная Осетия.

Автором работы установлены закономерности аккумуляции тяжелых металлов в тканях вечнозеленых растений и обоснована эффективность использования ели обыкновенной, ели колючей и туи западной для оценки изменений, протекающих в биоте под воздействием антропогенной нагрузки; выявлены особенности механизмов токсического действия (генотоксического, гепатотоксического, прооксидантного) для продуктов химической трансформации ионов тяжелых металлов в простоках, составившие доказательную базу по обоснованию повышенной токсичности координационных соединений в сравнении с простыми солями образующих их металлов; в условиях хронической экспозиции животных комплексными соединениями кадмия и цинка выявлен механизм аккумуляции, основанный на реакциях замещения с включением Cd(II), Zn(II) в прото-порфирин IX, определяющий высокие индексы накопления металлов в тканях; методами математического моделирования доказан аддитивный характер комбинированного воздействия растворимых солей кадмия и цинка, являющий методическую базу для корректного анализа и оценки рисков здоровью; на основе установленных зависимостей «доза-эффект» и «время-эффект» для комплекса химических веществ разработаны новые и оптимизированы существующие модели токсического поражения печени и системы гемопоза у крыс, а также выявлены управляющие звенья в механизме хронореактивности; в моделях острого токсического гепатита, острого внутripеченочного холестаза, гипофункции гемопоза определены закономерности сезонной и годовой хронореактивности млекопитающих и обоснована целесообразность учета длиннопериодических колебаний в токсикологических экспериментах для более корректной оценки допустимых уровней воздействия химических загрязнителей; показано потенцирующее действие тестостерона с гепатотоксином в разработанной модели гипертестостеронемии, раскрывающее эффекторную роль половых гормонов в механизме сезонной хронорезистентности/ хронореактивности; на основе лабораторного эксперимента доказано повышение степени очистки промышленных сточных вод от тяжелых металлов и координационных соединений при использовании

в качестве сорбентов полимерных фильтрующих материалов – катионита КН-1 и анионита АС-1, обеспечивающих снижение концентрации токсичных соединений в мультикомпонентных растворах до уровней ПДК и ниже; в разработанной модели хронической токсической гепатопатии у крыс, обусловленной введением солей кобальта, изучен механизм гепатозащитного действия мелаксена, способствующего ингибированию процессов перекисного окисления липидов и активации системы антиоксидантной защиты; научно обоснована безопасность и эффективность профилактического применения биологически активных веществ, выделенных из флоры Центрального Кавказа, на основе изученных механизмов гепатопротекторного, гематозащитного, антимуtagenного и антиоксидантного действия.

Достоверность полученных результатов определяется большим объемом собранного и проанализированного за 3 года материала, с применением современных токсикологических методов исследования, гигиенического анализа и статистической обработки данных.

Исследования проводились на территории республики Северная Осетия. Мониторингу подвергались пробы почвы, атмосферного воздуха, воздуха рабочей зоны, поверхностные, сточные и шахтные воды предприятий горнодобывающей и горноперерабатывающей промышленности, всего проанализировано около 2 400 образцов.

На территории г. Владикавказа проводился биомониторинг вечнозеленых растений (ель обыкновенная, ель колючая, туя западная), и биологические среды человека (периферическая кровь). Изучение комплексного воздействия экологических условий, воздействия инфекта и химиотерапии на геном беременных женщин осуществлялось методом учета хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови. Всего обследовано 35 женщин в возрасте 28-35 лет.

В рамках классического эксперимента токсикологические исследования проведены на 1 846 беспородных крысах и крысах линии Wistar.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации С. В. Скупневскова, определяется гигиенической эффективностью применения полиакрилонитрильных волокнистых ионообменных материалов, выпускаемых в виде катионита КН-1 и анионита АС-1, в отношении ионов тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации в виде координационных соединений с флотационными реагентами. Их использование позволяет снизить

содержание токсичных солей свинца, ртути, меди, кадмия, цинка, кобальта, никеля, а также ряда их координационных соединений с пиридином, тиомочевинной, цианидами, роданидами до уровней ПДК и ниже, обеспечивая возможность последующего полезного использования сорбированных компонентов при регенерации фильтров.

Экспериментально доказано на теплокровных животных механизмы терапевтического действия безопасных биологически активных веществ природного происхождения обосновывают целесообразность использования биопрофилактических комплексов для снижения рисков интоксикации со стороны химических поллютантов. Широкий спектр выявленной биологической активности позволяет их рекомендовать в качестве антиоксидантов, гепато-, гемато-, генопротекторов, а также мембраностабилизирующих средств.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Непрерывно возрастающее число все новых и новых веществ, (около 90 млн химических соединений), заставляет ученых вести поиск дешевых и эффективных методов обнаружения их в окружающей среде; определять степень опасности экотоксикантов для здоровья человека. Оценки рисков влияния их на здоровье человека требует комплексного подхода в решении этих сложных задач с привлечением большого числа специалистов разного профиля. Для решения этих задач автор настоящей диссертации разработал и успешно внедрил научно обоснованный аналитический лабораторный комплекс, который включает 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.

Весьма важным и значимым для науки и практики является разработка новых методов контроля низких содержаний мышьяка в атмосферном воздухе и выбросах предприятий цветной металлургии. Автору удалось повысить избирательность электрохимического определения ионов тяжелых металлов (Cr(VI), Cd(II), Mo(VI), Co(II), Ni(II), Re(VII), Mn(VII), V(V), Te(IV), Pb(II), Tl(I)) и As(III) в водных объектах, а также повысить селективность и чувствительность полярографического определения сурьмы, свинца и меди при проведении импактного мониторинга почвы.

Биомониторинговые исследования уровней накопления тяжелых металлов в тканях вечнозеленых растений и биологических средах человека позволяют на практике оценивать состояние загрязнения окружающей среды

и степень риска для человека деятельности предприятий горнодобывающей и горноперерабатывающей промышленности.

Скупневским С. В. разработан и внедрен комплекс профилактических мер, основанный на экспериментально доказанных протекторных свойствах новых биологически активных веществ, которые рекомендованы для снижения рисков здоровью человека со стороны химических факторов производства и окружающей среды. Предложены профилактические мероприятия по рекреации районов с максимальным уровнем техногенного загрязнения и защите здоровья проживающего там населения.

Всё это нашло практическое отражение во многих методах и средствах мониторинга и контроля за содержанием ТМ в окружающей среде. Результаты опубликованы в 52 научных работах, кроме того получено 2 патента на изобретение. Научно методические рекомендации внедрены в научно исследовательскую практику научно-исследовательских институтов и медицинских ВУЗов. Среди них: «Научно-методические рекомендации по учету роли сезонных и цирканнуальных биологических ритмов при создании патологических моделей на лабораторных животных»; «Методические рекомендации по учету хронореактивности организма млекопитающих при изучении профилактических и лечебных свойств новых биологически активных веществ»; Методические указания: «Определение металлов методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Микроволновая минерализация проб воздушной среды»; Методические указания: «Определение следовых количеств элементов. Методика микроволновой минерализации».

Кроме того действуют 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.

5. Оценка содержания диссертации. Диссертация Скупневского С.В. выполнена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы из 432 источников и приложения. Работа хорошо иллюстрирована 50 схемами и 86 рисунками, содержит 26 таблиц. По объему, структуре и оформлению работа полностью соответствует требованиям ВАК к докторским диссертациям.

В главе 2 приведены направления, объекты, материалы и объемы исследований. Анализ объема и методов исследований подтверждает их репрезентативность и трудоемкость. В работе использован комплекс современных методов исследования, включая биомониторинговые, цитогенетические, токсикологические. Мониторинговые исследования работы Скупневского С.В. охватывают территорию республики Северная Осетия и включают в себя химический анализ почвы, атмосферного воздуха, воздуха рабочей зоны; поверхностных, сточных и шахтных вод предприятий горнодобывающей и горноперерабатывающей отраслей (2 400 образцов).

Биомониторинговые исследования проводились с использованием тканей вечнозеленых растений (ель обыкновенная, ель колючая, туя западная), а также биологических сред организма человека (периферическая кровь) и охватывали территорию г. Владикавказа. Токсикологические исследования проводились в рамках классического эксперимента на теплокровных животных: беспородных крысах, а также крысах линии Wistar.

Несомненно, перенос результатов экспериментальных исследований с животных на человека – это одна из наиболее сложных проблем профилактической токсикологии. Различие видовых особенностей обмена веществ человека и животных порой столь велико, что прямое транспонирование результатов опытов проводимых на животных может наряду с ложноположительными, привести и к отрицательным результатам.

В главе 3 автор представил разработанные методы гигиенического мониторинга объектов окружающей среды на предприятиях горно-рудной промышленности Северной Осетии. В частности, разработана методика электрохимического контроля низких содержаний тяжелых металлов (свинца, меди, сурьмы, хрома, кадмия, молибдена, кобальта, никеля, рения, марганца, ванадия, теллура, таллия) и мышьяка в атмосферном воздухе: воздухе рабочей зоны: пылегазовых выбросах предприятий цветной металлургии; поверхностных, сточных водах и почве. Это позволяет повысить эффективность гигиенического мониторинга и выявить районы с максимальным техногенным загрязнением.

Биомониторинг тканей вечнозеленых растений позволил установить закономерности биоаккумуляции тяжелых металлов в молодой и старой хвое и оценить суммарное воздействие на биоту атмосферного загрязнения и процессов трансформации ксенобиотиков из почвы.

Кроме прочего, проведены исследования биоматериала беременных женщин, проживающих в Промышленном районе Владикавказа, что позволило выявить в крови содержание свинца и кадмия, обладающих нейротоксическими и канцерогенными свойствами, что может отразиться на

здоровье матери и плода, что является определенным риском для здоровья в системе мать – плод.

В главе 4 автор представил результаты исследования комбинированного генотоксического действия техногенных загрязнителей и продуктов их трансформации на теплокровных животных. В результате С. В. Скупневский приходит к заключению, что координационные соединения тяжелых металлов проявили более выраженный токсический эффект в сравнении с образующими их простыми солями металлов. Хроническое экспонирование животных цианидами кадмия и цинка сопровождается повышенной индукцией хромосомных aberrаций. Он объясняет механизм генотоксического действия суммацией процессов свободнорадикального мутагенеза и непосредственного взаимодействия металлов с азотистыми основаниями ДНК, сопровождаемого образованием прочных донорно-акцепторных связей. Механизм повышения степени аккумуляции в органах животных металлов, введенных в виде цианидных комплексов, объясняется реакциями включения их в протопорфирин IX с последующим переходом поллютантов в печень и селезенку. Основная выделительная роль почек, обеспечивающая длительный контакт с метаболитами, также определяет их в качестве основного органа-мишени.

По мнению автора, при комбинированном воздействии на организм теплокровных животных ионов тяжелых металлов, генотоксический эффект (оцениваемый образованием микроядер в полихроматофильных эритроцитах) носит аддитивный характер.

В главе 5 автор показывает роль хроноэффектов в токсодинамике химических ксенобиотиков. В частности, приводятся выявленные закономерности сезонной и годовой хронореактивности организма в условиях токсических поражений печени; показана роль тестостерона в механизме сезонной вариативности токсических проявлений гепатотропного яда и модулирующее действие длиннопериодических биоритмов при модельной гипофункции гемопоэза.

Это наиболее обширный раздел работы Скупневского С.В. в котором показано, что в условиях острой интоксикации животных тетрахлорметаном, осуществляемой на протяжении трех лет (с интервалами 2-3 недели), выявлена модулирующая роль биологических ритмов в гепатотропном действии яда. Эффект наблюдался в виде двух острых максимумов – в феврале и июне на кривых годового мониторинга маркеров цитолиза гепатоцитов – АлАТ и АсАТ, объективируя всплески токсичности в 6,9 раз относительно среднегодовых флуктуаций. Сходная динамика была получена для параметров,

характеризующих функциональное состояние печени: желчеотделительную, обменную (щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин).

Результаты лабораторно-клинической диагностики подтверждаются данными морфологии, раскрывая проявления модулирующего действия биоритмов на тканевом уровне. Выявлено так же, что одно из эфферентных звеньев в механизме сезонной хронореактивности/хронорезистентности опосредовано через гормональную систему.

В разработанной модели гипофункции гемопоза раскрыто модулирующее действие сезонных биоритмов, проявляемое колебанием численности клеточных популяций и изменением их морфофункциональных характеристик. Наиболее ярко эффект проявился в белом ростке, выявляя широкие границы вариативности количества лейкоцитов в августе и в октябре.

В главе 6 Скупневский С.В. дает научное обоснование практических подходов и мер профилактики по снижению негативного воздействия промышленных отходов на окружающую среду. При этом он проводит оценку эффективности очистки промышленных сточных вод от техногенных загрязнителей полимерными волокнистыми ионообменными материалами. Исследует сорбционные свойства катионита КН-1 и анионита АС-1 по отношению к солям тяжелых металлов. Дает гигиеническую оценку способа очистки промстоков от продуктов химической трансформации солей тяжелых металлов. Изучает биологически активные вещества естественного происхождения, используемые в качестве профилактических средств в условиях воздействия вредных химических факторов.

В результате этих исследований С.В. Скупневским обоснована гигиеническая эффективность применения полиакрилонитрильных волокнистых ионообменных материалов, выпускаемых в виде катионита КН-1 и анионита АС-1, в отношении ионов тяжелых металлов и продуктов их химической трансформации в виде координационных соединений с флотационными реагентами. Использование фильтров позволяет снизить содержание токсичных солей свинца, ртути, меди, кадмия, цинка, кобальта, никеля, а также ряда их координационных соединений с пиридином, тиомочевинной, цианидами, роданидами до уровней ПДК и ниже, обеспечивая возможность последующего полезного использования сорбированных компонентов при регенерации фильтров.

Экспериментально доказаны на теплокровных животных механизмы терапевтического действия безопасных биологически активных веществ природного происхождения обосновывают целесообразность использования биопрофилактических комплексов для снижения рисков интоксикации со стороны химических поллютантов.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует тексту диссертации, отражает её основные положения и выводы. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями п. 25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней».

Результаты исследования автора опубликованы в 52-х печатных работах, в том числе в 30-ти статьях в журналах, рекомендуемым перечнем ВАК РФ.

Материалы диссертации представлялись на научно-практических конференциях международного, всероссийского и регионального уровней в Москве, Пензе, Казани и Владикавказе.

Принципиальных замечаний по рассматриваемой диссертации нет.

Таким образом, содержание автореферата и опубликованных работ полностью соответствует материалам диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет. Тем не менее, хотелось бы получить некоторые пояснения по отдельным вопросам:

1. Уточните, пожалуйста, во сколько раз эффективнее разработанные вами методы электрохимического (полярографического) контроля тяжелых металлов хрома, кадмия, молибдена, кобальта, никеля, марганца, рения, ванадия, теллурия, свинца, таллия, мышьяка, сурьмы, цинка и продуктов их химических трансформаций в объектах окружающей среды, от ныне действующих методов контроля этих металлов. И есть ли сравнительные данные в долях ПДК?

2. Известно ли Вам, уважаемый Сергей Валерьевич, как отличаются показатели здоровья работников отдельных районов республики Северная Осетия – Алания, где происходят процессы добычи горной руды (с. Садон, В. Унал), её транспортировка (с. Нузал, Мизур), обогащение минерального сырья (с. Мизур, В. Фиагдон), переработка концентрата (г. Владикавказ, завод «Электроцинк») и места хвостохранилищ отходов (с. Н. Унал, В. Фиагдон), от показателей здоровья населения в районах, где нет подобного техногенного загрязнения?

Данные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на ценность и значимость проведенной работы.

Заключение. Диссертация Скупневского Сергея Валерьевича «Хроноэффекты в токсико-гигиенических исследованиях и профилактика вредных воздействий на здоровье», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена

(биологические науки) является законченной, квалификационной научно-исследовательской работой посвященной актуальной проблеме – совершенствованию системы социально-гигиенического мониторинга, оценки рисков и разработки средств профилактики воздействия вредных химических факторов на окружающую среду и здоровье человека. Диссертационная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 с учетом изменений, утвержденных постановлением Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г. и изменений, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а ее автор – Скупневский Сергей Валерьевич заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – Гигиена (биологические науки).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры социальной
гигиены и организации госсанэпидслужбы
по обеспечению санитарно-эпидемиологического
благополучия населения ФГАОУ ВО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук (14.02.01–гигиена)

Л.А. Денисов

Подпись Л.А. Денисова заверяю:

