

ОТЗЫВ

официального оппонента Кима Александра Иннокентьевича на диссертацию Илюшиной Наталии Алексеевны «Системная оценка генотоксичности пестицидов в Российской Федерации», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – Гигиена

Актуальность темы диссертационного исследования Илюшиной Наталии Алексеевны очевидна, поскольку безопасность использования высокоактивных химических веществ в среде обитания человека была и остается приоритетной в общей проблеме охраны окружающей среды и здравоохранении всех стран. Особое место в качестве загрязнителей среды занимают пестициды, в том числе и их возможное действие на генетические структуры. Существуют отечественные регламенты, вполне гармонизированные с международными требованиями, по проведению подобных исследований. Тем не менее, несмотря на то, что в настоящее время при разработке новых действующих веществ пестицидов происходит тщательный отбор молекул-кандидатов и исключение мутагенных и канцерогенных веществ, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о проявлении в ряде случаев генотоксической, а иногда и возможной канцерогенной активности пестицидов. Это может быть связано с применением пестицидов предыдущих поколений или присутствием потенциально опасных примесей, а также с использованием препаративных форм, содержащих несколько действующих веществ, или смесей пестицидов, а прогнозирование генотоксичности смесей пока не представляется возможным. Наконец, необходимым представляется проведение эпидемиологических исследований воздействия пестицидов на биообъекты и, в первую очередь, на человека, а такие работы в нашей стране практически не проводятся.

Диссертационная работа Илюшиной Наталии Алексеевны посвящена научному обоснованию и разработке современной системы оценки генотоксичности пестицидов как одного из важнейших компонентов их токсиколого-гигиенической характеристики, необходимой для

государственной регистрации пестицидов в Российской Федерации и направленной на обеспечение генетической безопасности здоровья населения.

Автор поставил перед собой задачу не только оптимизировать методологию комплексной оценки генотоксической активности пестицидов в условиях ее применения в нашей стране, и гармонизировать методы тестирования с международными требованиями, но и провести сравнительное исследование токсичности технических продуктов в разных тест-системах, исследовать генотоксическую активность комбинаций действующих веществ пестицидов и препаративных форм, наиболее часто встречающихся в сельскохозяйственной практике, а также провести пилотное исследование цитогенетических повреждений в соматических клетках у проживающих в сельской местности работников сельского хозяйства (операторов) и исследователей (токсикологов).

Научная новизна

Автором впервые в Российской Федерации научно обоснована и разработана современная система оценки генотоксической активности пестицидов, определяющая выбор оптимального набора методов тестирования, тест-объектов, включающей в себя этап оценки эквивалентности пестицидов-дженериков, учитывающей возможное комбинированное действие компонентов препаративных форм, определяющей четкие критерии для интерпретации экспериментальных данных и вынесения заключения о генотоксичности и предполагающей проведение эпидемиологических исследований.

Впервые установлены закономерности токсического действия пестицидов триазолового ряда на процесс эритропоза в зависимости от их химической структуры. Показано, что активность молекул зависит от наличия определенных функциональных групп (4-галогенфенила, (2-1H)-1,2,4-триазолэтанола, атомов галогенов), систем сопряжения и хиральности. Полученные результаты являются концептуальной основой для изучения

механизмов токсического действия пестицидов.

На основании анализа и синтеза результатов собственных исследований анеугенного действия карбендазима и имеющихся в литературе сведений впервые предложен общий механизм нарушений процессов кариокинеза, цитокинеза и экструзии ядер из клеток.

Научно обоснована и экспериментально доказана необходимость изучения генотоксичности комбинаций действующих веществ пестицидов на примере ряда модельных комбинаций действующих веществ и препаративных форм.

Практическая значимость работы

Автором разработана гармонизированная с международными требованиями комплексная система оценки генетической активности действующих веществ и препаративных форм пестицидов, она апробирована, внедрена в практическую деятельность ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора и использована при проведении комплексной токсиколого-гигиенической оценки пестицидов, на основании которой вынесены решения о возможности государственной регистрации 204 пестицидов, вошедших в Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации.

Автором разработан алгоритм проведения исследований генотоксических свойств технических продуктов действующих веществ пестицидов для оценки их эквивалентности оригинальным веществам по критерию «мутагенность», необходимый в условиях возросшего объема поставок в Российскую Федерацию пестицидов-дженериков. Алгоритм применен при проведении оценки эквивалентности 79 технических продуктов действующих веществ пестицидов и предложен в качестве составной части национального положения об эквивалентности пестицидов.

Автором установлены ограничения стандартных тестов на генотоксичность, обусловленные цитотоксичностью пестицидов разных химических классов в условиях *in vitro*, а также их общей токсичностью и

токсичностью по отношению к органу мишени *in vivo*, что позволяет осуществлять выбор методов тестирования технических продуктов соответствующих пестицидов.

На основе выполненных исследований разработаны методические указания МУ 1.2.3364-16 «Оценка мутагенной активности пестицидов».

Оценка общего содержания работы и ее завершенности

Диссертационная работа изложена на 291 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающие материалы и методы исследования, 11 глав с результатами исследований, заключения, выводов, списков используемых в тексте сокращений и цитируемой литературы, приложений. Библиографический указатель включает 266 источников до 2020 года включительно, из них 63 ссылки на отечественных и 203 – зарубежных авторов.

Диссертационная работа прекрасно иллюстрирована 46 таблицами и 29 рисунками и фотографиями.

Во *введении* автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, описывает научно-практическую значимость работы. Этот раздел не имеет замечаний.

Тематика *обзора литературы* соответствует исследованиям, проведенным диссертантом. В данной главе автор приводит критический анализ работ по генотоксичности и канцерогенности пестицидов, методологию их оценки, а также излагает проблемы оценки генотоксических эффектов комбинированных препаратов. Замечаний к разделу нет.

В разделе «*Материалы и методы*» очень подробно описаны использованные в работе методы, что допускает воспроизведение использованных методик другими авторами. Методы исследования современны, информативны и адекватны цели и задачам работы. Объем выполненных исследований крайне велик ((215 технических продуктов пестицидов, 21 препаративная форма, 7 комбинаций действующих веществ и

180 человек, у которых исследованы цитогенетические повреждения). Данные, полученные в ходе выполнения работы, подвергнуты необходимой современной статистической обработке. Замечаний к разделу нет.

В разделе **«Результаты исследования»** приведены результаты собственных исследований в логической последовательности – начиная с изучения генотоксичности технических продуктов в тестах *in vitro* и *in vivo*. Отдельное внимание и отдельные главы посвящены особенностям оценки генотоксичности пестицидов из класса триазолов, карбеназиму, глифосату и ряду других соединений, требующих нестандартных подходов в реализации экспериментальных исследований. Пилотное исследование цитогенетических нарушений у человека предвещает и обосновывает возможность проведения широких эпидемиологических работ в стране для оценки реального генетического риска применения и использования пестицидов. В главах 13 и 14 автор продемонстрировал способность к обобщениям и адекватной трактовке не только результатов эксперимента, но и общего видения проблемы, а также путей её реализации путем этапности функционирования системы оценки генотоксичности пестицидов и экспертной оценки. По этой главе можно сделать заключение об очень большой, хорошо продуманной и тщательной работе, проведенной автором.

В разделе **«Заключение»** содержится полный и глубокий анализ и обсуждение полученных данных, которые полностью обобщают многочисленные данные, составляющие содержание диссертации.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование проведено в полном соответствии с действующими регламентами с использованием современных и верифицированных генетических методов, достаточного количества экспериментальных объектов и проанализированных цитогенетических препаратов, работа

проведена на очень высоком методическом уровне. Статистическая обработка полученных результатов выполнена корректно.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 31 печатная работа, в том числе 18 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, а также в тезисах докладов в материалах российских и международной конференций, изданы Методические указания.. Результаты работы обсуждены и доложены на большом количестве отечественных и зарубежных форумов.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Вопросы и замечания.

Принципиальных замечаний ни один из разделов диссертации, ни диссертация в целом не вызывают. Возникает один единственный вопрос о том, как диссертант видит дальнейшее развитие работ по оценке генотоксичности пестицидов и генетической токсикологии в перспективе.

Диссертационная работа написана хорошим научным языком и производит очень хорошее впечатление.

Заключение

Диссертационная работа Илюшиной Наталии Алексеевны «Системная оценка генотоксичности пестицидов в Российской Федерации» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена, представляет собой самостоятельную завершенную научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной научной задачи гигиены и генетической токсикологии по научному обоснованию, разработке и апробации современной системы оценки генотоксичности пестицидов как одного из важнейших компонентов их токсиколого-гигиенической характеристики, необходимой для государственной регистрации пестицидов в Российской Федерации и направленной на

обеспечение генетической безопасности здоровья населения.

По актуальности темы, методическим подходам к решению поставленных задач, новизне и научно-практической значимости результатов, серьезным публикациям диссертация полностью отвечает критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук действующим «Положением о присуждении ученых степеней п. 9», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2014 г. № 842 в редакции от 01.10.2018 г., а ее автор Илюшина Наталия Алексеевна заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры генетики

биологического факультета

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный университет

имени М.В.Ломоносова»,

доктор биологических наук, профессор

Александр Иннокентьевич Ким

Федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

биологический факультет

119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

Телефон: +7(495)939-59-43

e-mail: aikim57@mail.ru

подпись А.И.Кима заверяю

Декан биологического факультета

ФГБОУ ВО «Московский государственный

университет имени М.В.Ломоносова»

академик РАН

И. Кирпичников

02.11.2020