

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Кутякова Виктора Андреевича «Комплексный подход к оценке воздействия соединений свинца и цинка при судебно-химических исследованиях», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 - токсикология**

### *Актуальность исследования*

Актуальность диссертационного исследования Кутякова Виктора Андреевича обусловлена включением свинца в перечень химических веществ, вызывающих особую обеспокоенность Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По оценкам ВОЗ, с токсическим действием свинца связано более 100 тыс. смертей в год. Цинк является одним из важнейших микроэлементов для человека.

Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации» не содержит регламента проведения судебно-химических исследований на предмет обнаружения и определения массовой концентрации микроэлементов (отбор представительных объектов, выбор метода пробоподготовки и стандартных операционных процедур). Наряду с этим отсутствуют критерии оценки степени воздействия металлов на организм человека.

Тщательный анализ применяемых в настоящее время методов количественного определения металлов при судебно-химическом исследовании биологических объектов подтверждают актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

Актуальность выполненного исследования подтверждается включением свинца и цинка в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) класс «Токсическое действие металлов (Т56)» и разделов Т56.0 «Токсическое действие свинца и его соединений» и Т56.5 «Токсическое действие цинка и его соединений».

Несомненный интерес для целей судебно-медицинской экспертизы представляет исследование эффектов, обусловленных их однократным и многократ-

Вх. № 46  
«26» декабря 2016 г.  
ФГБУН ИТ ФМБА России

ным воздействием в различных дозах, поиск маркеров химической экспозиции, маркеров биологических эффектов. Например, следует отметить уровень экспрессии металлотioneина-1 (MT-1) как достоверного маркера эффекта при действии металлов.

Токсические поражения различных органов и тканей при интоксикации металлами, в частности свинцом и цинком, приводят к развитию отравлений, зачастую со смертельным исходом. Токсиколого-химическая диагностика, как правило, базируется только на результатах определения концентрации металлов в тканях, что может привести к неадекватной оценке степени токсического действия токсиканта на организм.

Отсутствие методологии оценки действия металлов на организм человека свидетельствует о необходимости разработки комплексного подхода при оценке интоксикации.

В этой связи становится очевидным, что диссертационная работа Кутякова Виктора Андреевича, посвященная решению задачи по поиску комплексного подхода к оценке действия свинца и цинка при токсиколого-химических исследованиях, отличается актуальностью и имеет важное теоретическое и практическое значение для целей токсикологии и судебно-медицинской экспертизы.

***Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность***

Достоверность полученных автором результатов и сделанных на их основании выводов, рекомендаций подтверждается использованием современных методов исследования, репрезентативным объемом выборок (экспериментальная группа животных включала 78 особей), а также соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики при проведении исследований. Приведенные в диссертации научные положения и выводы согласуются с опубликованными ранее данными отечественных и зарубежных исследований и не противоречат теоретическим принципам токсикологии.



Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций представляется достаточной, что подтверждается большим числом проведенных экспериментов с применением современных (токсикологических, гистологических, аналитических и иммуногистохимических) методов исследования, а также использованными современными методами статистической обработки полученных результатов. Высокая степень обоснованности и надежности полученных данных обеспечена разработкой адекватных задачам исследования экспериментальных моделей поражений животных соединениями свинца и цинка, воспроизведением результатов в контрольной серии эксперимента, применением высокотехнологичного современного оборудования и программного обеспечения.

***Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

В результате проведенного исследования получены новые данные о влиянии однократно вводимых различных доз соединений свинца и цинка на развитие патологических процессов, экспрессию металлотioneина-1 (MT-1), особенности распределения микроэлементов в органах и тканях экспериментальных животных.

Автором подобраны условия пробоподготовки биологических тканей и жидкостей с применением современных методов – микроволнового разложения. Установлена целесообразность анализа селезенки с целью определения металлов. Показано, что при интоксикации свинцом и цинком происходит преимущественное накопление в печени, почке и селезенке.

***Структура диссертации***

Диссертация характеризуется традиционной структурой, включает: введение, обзор научной литературы (глава 1), описание материалов и методов исследования (глава 2), описание результатов собственных исследований (главы 3-4),

заклучение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий 271 источник, из них 116 отечественных и 155 иностранных авторов, а также приложение. Работа хорошо иллюстрирована и включает 19 таблиц, 35 рисунков и 4 приложения.

Введение включает описание актуальности исследования, характеристику степени разработанности темы исследования, степени достоверности и апробации результатов, цель и задачи исследования, научную новизну, практическую и теоретическую значимость, положения, выносимые на защиту, структуру и объем диссертации. Для достижения поставленной цели автор решает четко сформулированные задачи и выносит на защиту основные положения. Указан личный вклад автора и связь исследования с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что отражает высокие требования к уровню работы.

Первая глава изложена на 35 страницах и представляет собой обзор научной литературы по анализу токсичности металлов и способам исследования её проявлений. В научном обзоре представлены данные токсичности и опасности свинца и цинка, особенностях их токсикокинетики, критериях выбора методов исследований, методов пробоподготовки образцов, биомаркерах эффекта металлов - металлотioneинах, судебно-медицинской оценке действия свинца и цинка на организм человека. В обзоре литературы содержится аналитический материал о последних экспериментальных исследованиях по рассматриваемой теме в России и за рубежом. В обзорной главе дано заключение, в котором автор формулирует предложение об адекватности создаваемой модели патологии человека задачам исследования, допустимости переноса экспериментальных данных с экспериментальной модели на человека.

Вторая глава включает подробное описание материалов и методов исследования, а также методы статистической обработки результатов исследований. Перечень методов, которые автор использовал для достижения цели и решения поставленных задач, достаточен и представлен комплексом физико-химических,



иммунохимических, гистохимических методов. Исследование выполнено с соблюдением всех правил доказательной медицины.

Результаты собственных экспериментальных исследований последовательно изложены в соответствии с задачами работы в главах 3-4.

Третья глава посвящена решению задачи по проведению комплекса исследований: валовое определение содержания микроэлементов в различных органах и тканях животных, исследование динамики распределения цинка и свинца в органах и тканях крыс, проверка правильности и воспроизводимости методики определения свинца и цинка, обзорная микроскопия, морфометрические исследования, выявление экспрессии металлотioneина иммуногистохимическим методом. Ознакомление с материалами 3 главы подтверждает высокий методический уровень и обоснованность отобранных по результатам экспериментов моделей поражений.

Четвертая глава диссертации посвящена оценке эффективности предлагаемой автором методологии на разработанных моделях. С целью повышения доказательности экспериментальных исследований автором впервые обоснована и доказана целесообразность применения комплексной оценки однократного острого воздействия соединений свинца и цинка на организм человека.

В заключении автор проводит анализ и обсуждение результатов с указанием наиболее важных данных, полученных в ходе выполненной работы. Ознакомление с материалами глав диссертации позволяет сделать вывод о том, что заявленные в работе задачи выполнены в полном объеме, а сформулированные положения, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных экспериментальных исследований.

### ***Значимость научных результатов для науки и практики***

Научная значимость результатов диссертационного исследования В.А. Кутякова очевидна. Автором получены новые данные, которые подтверждают перспективность применения предлагаемой оценки однократного воздействия свинца

и цинка на человека, и могут стать основной для разработки нормативной базы в области судебно-медицинской экспертизы. Полученные данные о функциональных нарушениях у экспериментальных животных с острыми отравлениями свинцом и цинком могут быть применены в токсикологии, судебно-медицинской экспертизе в качестве дополнительных критериев для оценки тяжести интоксикации.

Предлагаемые автором алгоритмы комплексного использования различных методов исследования позволяют повысить степень доказательности экспертных исследований и сократить сроки их проведения. Таким образом, проведенное автором исследование имеет высокую значимость для современной токсикологии при проведении токсиколого-химических исследований для целей судебно-медицинской экспертизы.

#### ***Внедрение результатов исследований и рекомендации по их дальнейшему использованию***

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, в дальнейшем целесообразно использовать специалистам, занимающимся проблемами экспертизы при действии химических веществ, в частности токсикологам, судебно-медицинским экспертам. Результаты исследования внедрены и используются в учебном процессе на кафедрах биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, судебной медицины ИПО, научном процессе НИИ молекулярной медицины и пато-биохимии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также при проведении экспертных исследований в КГБУЗ «Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы».

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 печатных работах, включая 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования материалов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата биологических наук, материалах международных, всероссийских и ведомственных научно-практических конференциях.



Материалы публикаций в достаточной степени раскрывают основные положения работы.

Автореферат отражает основные положения диссертации, его содержание позволяет получить полноценное представление о выполненном исследовании. Сформулированные в диссертации выводы достаточно аргументированы и вытекают из приведенного анализа полученных результатов.

Оформление таблиц и рисунков соответствует требованиям к оформлению диссертаций и авторефератов. Диссертация и автореферат написаны в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11 - 2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

При ознакомлении с материалами диссертации и автореферата возникли следующие вопросы, требующие обсуждения в ходе дискуссии:

1. Почему в качестве способа введения токсикантов в организм экспериментальных животных был избран парентеральный метод введения?

2. Можно ли рекомендовать предлагаемый комплекс методов исследования для определения действия других металлов?

Перечисленные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки представленной диссертации.

### ***Заключение:***

По содержанию, по цели и решенным задачам диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.04 токсикология.

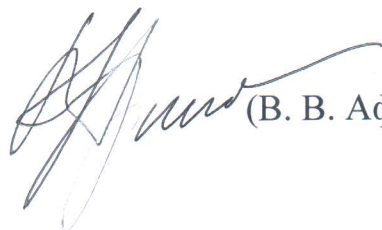
Диссертация Кутякова Виктора Андреевича «Комплексный подход к оценке воздействия соединений свинца и цинка при судебно-химических исследованиях» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение по разработке комплексной оценки воздействия соединений свинца и цинка при судебно-химическом исследовании.

По актуальности, научной новизне и научно-практической значимости работа соответствует требованиям п. 9, абз. № 2 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (редакция от 02.08.2016) и «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 17.03.2015 г. № 235, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Кутяков Виктор Андреевич - достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук специальности 14.03.04 - токсикология.

Профессор кафедры  
скорой медицинской помощи  
ФГБОУ ВО СЗГМУ ИМ. И.И.МЕЧНИКОВА  
МИНЗДРАВА РОССИИ

Д.м.н., профессор

 (В. В. Афанасьев)

Тел.: (812) 303-50-00  
Факс: (812) 303-50-35  
E-mail: rectorat@szgmu.ru  
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41

Подпись Афанасьева В.В.  
Заверяю  
ученый секретарь Университета  
Артюшкин С.А.  
«23» декабря 2016

