

ОТЗЫВ

официального оппонента **Хамидулиной Халиды Хизбулаевны** на диссертацию **Ланина Дмитрия Владимировича** на тему: «**Научные основы гигиенической оценки воздействия химических факторов окружающей и производственной среды на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции**» по специальностям **14.02.01 – Гигиена и 14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология,** представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность исследования. Диссертационная работа Ланина Д.В. посвящена актуальной проблеме обеспечения благоприятных условий жизни российских граждан и качества производственной и окружающей среды. Сегодня, когда по данным Всемирной организации здравоохранения жители городов подвергается воздействию более 63000 химических веществ, активно развивающаяся в настоящее время в мире система обеспечения химической безопасности требует совершенствования научных и методических подходов к анализу и прогнозу реакции организма на комбинированные хронические воздействия техногенных химических факторов среды обитания. Сложность оценки воздействия экспозиции химических веществ обусловлена недостаточно разработанными теоретическими представлениями о патогенезе нарушений, прежде всего тонких регуляторных механизмов нейроэндокринной и иммунной систем, проблематичностью подходов к комплексной оценке взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем. Требуют совершенствования методы оценки иммунных и нейроэндокринных нарушений и подходы к профилактике нарушений адаптивных систем при экспозиции химических факторов.

Это определило актуальность работы, выполненной Ланиным Д.В.

Поставленная автором цель - разработать научно-методические основы гигиенического анализа и профилактики последствий воздействия химических производственных и внешнесредовых факторов риска на

состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции, достигнута последовательным решением логически обусловленных задач, которые успешно реализованы в результате проведенных исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации всесторонне обоснованы значительным объемом и качеством проведенных исследований, включающих комплекс эпидемиологических, санитарно-гигиенических, химико-аналитических и статистических методов исследования и подтверждены как материалами собственных исследований, так и современных релевантных источников информации. Их достоверность обусловлена также адекватным выбором статистических методов обработки.

Научно-исследовательская работа Ланина Д.В. логична, наименование диссертации, ее цели и задачи соответствуют новым полученным результатам.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений. Проведенный автором анализ многочисленных отечественных и зарубежных научных данных показал, что тема комплексной гигиенической оценки взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем организма в условиях воздействия химических факторов до настоящего времени разработана недостаточно. Научный аспект работы Ланина Д.В. заключается в углублении и расширении теоретических основ гигиенического анализа влияния химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции. Автором научно обоснованы основные направления медико-профилактических мероприятий по снижению негативных последствий воздействия внешнесредовых и производственных химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции.

Научные положения, выводы и рекомендации основываются на результатах большого объема исследований и базируются на принципах доказательной медицины.

Практическая значимость. Результаты исследований Ланина Д.В. являются основой для доказательства причиненного вреда здоровью населения и работников на основе выявленных причинно-следственных связей при проведении экспертиз, расследований, исследований последствий экспозиций внешнесредовых и производственных химических факторов (компонент нейроэндокринной и иммунной регуляции); методов и способов диагностики, алгоритмов оценки, обоснование контроля техногенной нагрузки, проведения плановых и внеплановых надзорных мероприятий, разработки направлений гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий. Полученные результаты могут быть использованы в практике углубленных исследований населения и работающих для обоснования дальнейшей тактики ведения лиц с нарушенными функциональными показателями нейроэндокринноиммунной регуляции.

Диссертационная работа является частью исследований в рамках федеральной целевой программы "Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009-2014 годы)", утвержденной постановлением правительства РФ от 27.10.2008 № 791. Материалы использованы для выполнения государственных заданий в рамках отраслевой ведомственной программы «Гигиеническая безопасность России: проблемы и пути обеспечения (на 2006-2010 гг.)» (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 31.12.2005 г.) и отраслевой научно-исследовательской программы «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России» (на 2011-2015 гг.) (утв. руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека Российской Федерации 21.12.2010 г.). Часть исследований проведена в рамках ведомственных целевых программ Пермского края: «Профилактика массовых неинфекционных заболеваний, обусловленных влиянием факторов среды обитания человека в Пермском крае» (Гигиена и здоровье) и «Модернизация и обеспечение деятельности

системы государственного санитарно-эпидемиологического надзора («Санитарный щит») в Пермском крае» в 2009-2011 гг. и на период до 2014 года (утв. Гл. гос. санитарным врачом по Пермскому краю 28.12.2008 г.).

Результаты исследований использованы при подготовке нормативно-методических документов: информационно-методических писем управления Роспотребнадзора по Пермскому краю «Маркеры техногенно опосредованных нарушений нейрогуморальной регуляции иммунной системы» (утв. Приказом зам. руководителя № 161 от 04.10.2013 г.), «Моделирование процессов нейроэндокринноиммунной регуляции при воздействии на здоровье техногенных химических факторов» (утв. Приказом зам. руководителя № 55 от 14.03.2014 г.); методических рекомендаций «Особенности иммунной регуляции и их диагностика в условиях влияния на здоровье внешнесредовых техногенных химических факторов» (утв. Приказом зам. руководителя № 56 от 14.03.2014 г.), «Критерии регуляции жизненного цикла клетки в условиях влияния техногенных химических факторов на население» (утв. Приказом зам. руководителя № 56 от 14.03.2014 г.). Результаты исследования использованы при разработке трех патентов: «Способ диагностики вторичных иммунодефицитных состояний человека, связанных с химическим контаминантом» (Патент РФ на изобретение № 2452963 от 10.06.2012); «Способ количественного определения специфических иммуноглобулинов G к конъюгату формальдегид-сывороточный человеческий альбумин в сыворотке крови» (Патент РФ на изобретение № 2473908 от 27.01.2013); «Способ прогнозирования популяционных нарушений биотрансформации чужеродных веществ, обусловленных воздействием техногенных химических факторов среды обитания» (Патент РФ на изобретение № 2497120 от 27.10.2013).

Материалы диссертационной работы используются при преподавании дисциплин «Техногенно-обусловленная патология человека» и «Оценка последствий воздействия техногенной среды на человека» магистерской программы 022000.68 «Окружающая среда и здоровье человека» и

использованы при подготовке учебного пособия по дисциплине «Большой практикум по диагностике техногенно-обусловленной патологии» для студентов специальности 020801.65 Экология биологического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета.

Оценка содержания и завершенности диссертации. Структура диссертации Ланина Д.В. общепринятая. Диссертационная работа изложена на 267 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 111 отечественных и 201 зарубежный источник, 2 приложения. Диссертация иллюстрирована 62 таблицами, 29 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, а также цели, задачи, теоретическая значимость, научную новизну, практическую значимость и внедрение результатов работы, положения, выносимые на защиту, апробацию материалов диссертации, соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Первая глава «**Обзор литературы**» посвящена влиянию химических факторов на иммунную и нейроэндокринную системы и характеристике взаимосвязей иммунной и нейроэндокринной систем. На основании анализа многочисленных актуальных литературных данных обоснованы и сформулированы цели и задачи исследований.

Во второй главе «**Материал и методы**» приведены объем и комплекс эпидемиологических, санитарно-гигиенических, клинико-anamnestических, клинико -anamnestических, химико-аналитических и статистических методов исследования, адекватных решению поставленных задач.

Третья глава посвящена гигиенической оценке качества производственной среды и процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции у человека в условиях воздействия химических факторов производственной среды (текстильного, металлургического и нефтегазового

производств). Как показано исследованиями на всех трех видах производства, при воздействии химических факторов производственной среды обнаружены изменения, свойственные для всех экспонированных групп: дисбаланс и напряженность про- и противooksидантных систем. Также имеется тенденция к повышению неспецифической сенсibilизации организма работающих в условиях экспозиции химических факторов производственной среды. Со стороны врожденных механизмов иммунной системы наблюдается тенденция к угнетению фагоцитарной активности лейкоцитов. Вместе с тем, в каждой из экспонированных групп имеются свои особенности статусов нейроэндокринной и иммунной систем, которые отражены в выводах диссертационной работы.

Четвертая глава содержит гигиеническую оценку качества окружающей среды и процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции у детей в условиях воздействия химических факторов окружающей среды. Как и во всех группах наблюдения промышленных рабочих, у детей, проживающих под воздействием техногенных химических факторов, происходит реаранжировка, изменение взаимодействий внутри нейроэндокринной и иммунной систем.

Пятая глава посвящена экспериментальным моделям нейроэндокринной регуляции некоторых механизмов врожденного иммунитета. Полученные автором результаты подтверждают участие адренергических механизмов в реализации иммуномодулирующего действия глюкокортикоидов и тироксина.

Завершающий раздел собственных исследований посвящен разработке математической модели, позволяющей описывать механизм регуляции элементов нейроэндокринной и иммунной систем в ответ на бактериальную инвазию, с учётом эволюции функциональных нарушений элементов под воздействием факторов среды обитания. Разработанная Ланиным Д.В. концептуальная модель достаточно адекватно описывает процессы развития бактериальной инфекции с учетом воздействия химических факторов

окружающей среды и является логическим завершением проведенных исследований.

Аналитическому осмыслению полученных результатов исследования посвящена глава **«Обсуждение»**.

Значительный и достаточный объем проведенных современными методами исследований, статистическая обработка материалов с использованием различных методов, базирующаяся на принципах доказательной медицины, позволяли автору сделать обоснованные выводы, положения и рекомендации. Они логичны и согласуются с анализом результатов выполненной работы.

По материалам собственных исследований, представленных в 4 главах диссертации, сделано 8 выводов, вынесено 4 положения на защиту, которые подтверждают решение поставленных задач диссертации.

Оформление и стиль написания диссертации не вызывают замечаний, она изложена логично, литературным языком, носит заверченный характер.

Апробация результатов. По материалам диссертации опубликовано 69 научных работ, в т.ч. 27 в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены и обсуждены на I конференции иммунологов Урала (Екатеринбург, 2001), V Международной конференции «Проблемы загрязнения окружающей среды» (Волгоград - Пермь, 2001), региональной конференции молодых ученых «Современные проблемы экологии, микробиологии и иммунологии» (Пермь, 2002), II конференции иммунологов Урала (Пермь, 2002), Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти профессора Н.Н. Кеворкова «Иммунитет и аллергия: от эксперимента к клинике» (Пермь, 2006), научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения в промышленно развитых регионах» (Пермь, 2010), IX Российской конференции иммунологов Урала (Челябинск, 2011 г.), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровью населения» (Пермь, 2011), XIV Всероссийском Форуме с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2011), I Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием "Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии", (Пермь, 2011), XI Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей (Москва, 2012), IV-ой Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2012), Всероссийской научно-практической интернет-конференция «Актуальные проблемы и инновационные технологии в гигиене» (Пермь, 2012), Всероссийской научно-практической конференция с международным участием «Актуальные направления развития социально-гигиенического мониторинга и анализа риска здоровью» (Пермь, 2013), Объединенном иммунологическом форуме (Н.-Новгород, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания» (Пермь, 2014).

Апробация и внедрение в практику представляются достаточными.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации. К достоинствам работы Ланина Д.В. следует отнести установленные ассоциированных с экспозицией химическими факторами закономерности изменений комплекса показателей регуляторных систем, заключающиеся в напряженности функционирования механизмов врождённого и приобретенного иммунитета, повышении аллергической настроенности организма, а также сдвигах нейроэндокринной системы, свидетельствующих о включении и напряженности стрессовых и компенсаторно-приспособительных механизмов. Диссертантом научно обоснованы основные направления медико-профилактических мероприятий по снижению негативных последствий воздействия внешне средовых и

производственных химических факторов на состояние процессов иммунной и нейроэндокринной регуляции.

Результаты диссертационной работы Ланина Д.В. являются значительным вкладом в дальнейшее развитие системы санитарно-гигиенического контроля и мониторинга безопасности населения, совершенствования диагностики, доказательности и проведения комплекса профилактических мероприятий негативных последствий воздействия химических факторов среды обитания человека.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и рекомендации:

1. Какие модели логистической регрессии «маркер экспозиции - маркер эффекта» использованы в работе?
2. Как при факторном анализе учитывалась разнонаправленность изменений одних и тех же маркеров эффекта при комбинированном воздействии химических веществ?
3. Диссертационная работа Ланина Д.В. имеет значимую теоретическую и научную новизну, но, вместе с тем, помимо рекомендаций по совершенствованию социально-гигиенического мониторинга, хотелось бы, чтобы результаты исследований были направлены на разработку эффективных мероприятий по минимизации риска воздействия химических факторов на здоровье населения городов Пермского края, в том числе работающих, занятых в текстильном, металлургическом, нефтегазовом производстве.

