



УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н., доцент

А.В. Платонов

«*июль*» 2023 г.

### **ОТЗЫВ ОППОНИРУЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» на диссертацию

**Долгиной Натальи Алексеевны**

**«Гигиеническая оценка контаминации пищевой продукции полиароматическими углеводородами»,**

представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена (биологические науки)

#### **Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки**

Диссертационная работа Долгиной Натальи Алексеевны посвящена гигиенической оценке контаминации пищевой продукции, потребляемой населением Республики Беларусь, приоритетными полиароматическими углеводородами (бенз(а)пирен (БП), бенз(а)антрацен (БаА), хризен (ХР), бенз(б)флуорантен (БбФ)), являющимися генотоксическими канцерогенами, а также их смесью с учетом риска здоровью населения.

Тема представленной работы, поставленная цель и определенные задачи, объекты и методы исследования, результаты имеют важное практическое значение, заключение с выводами и рекомендациями по реализации мер по снижению уровня загрязнения пищевой продукции приоритетными полиароматическими углеводородами (далее - ПАУ), в том числе с учетом низкоконтраминированных проб, повышению ее безопасности могут быть использованы как профилактическая мера, направленная не только на снижение канцерогенной нагрузки при потреблении пищевой продукции, содержащей вышеназванные вещества, но и при ее производстве.

Изучен вклад отдельных пищевых продуктов в поступление ПАУ в зависимости от уровня их фактического содержания и структуры потребления населением Республики Беларусь, что позволило провести оценку уровней алиментарной экспозиции ПАУ и формирующихся рисков здоровью нашей страны.

Проведена интегральная оценка контаминации пищевой продукции смесью ПАУ, что позволяет изучить степень токсической и мутагенной

активности отдельных соединений этой группы в эквивалентных для БП значениях для более полной характеристики безопасности пищи. В связи с тем, что для генотоксических канцерогенов в ряде экспериментальных моделей описана нелинейная зависимость «доза-эффект», в работе изучен мутагенный потенциал БП, БаА, ХР, БбФ в низких дозах, в том числе эквивалентных различным уровням алиментарной экспозиции.

Таким образом, по своему содержанию, цели, задачам и методологии диссертация соответствует отрасли биологические науки и п. 4 «нутриентный состав пищевых продуктов и их ингредиентов, пищевого сырья, биологически активных добавок, научное обоснование норм и требований, обеспечивающих их гигиеническую ценность и безопасность для здоровья человека, гигиеническая оценка структуры и режимов питания, профилактика алиментарных заболеваний и пищевых токсикоинфекций и интоксикаций (гигиена питания)» области исследования паспорта специальности 14.02.01 – гигиена, утвержденному приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23.04.2018 № 116, а также профилю совета по защите диссертаций Д 03.01.01 при Республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены», поскольку изучена безопасность пищевых продуктов, структура потребления продуктов питания и дана гигиеническая оценка влияния контаминации пищевой продукции полиароматическими углеводородами на живые организмы, что может быть использовано для разработки мер по профилактике заболеваний, связанных с алиментарным фактором.

#### **Научный вклад соискателя в решение научной задачи с оценкой его значимости**

Научный вклад соискателя заключается в получении фактических данных о количественном содержании БП, БаА, ХР, БбФ, а также их смеси в пищевой продукции; изучении биологических эффектов (мутагенного потенциала) ПАУ в низких, ранее не изученных дозах, эквивалентных отдельным уровням алиментарной экспозиции; оценке риска здоровью населения, ассоциированного с ПАУ в пищевой продукции, и обосновании мер по его снижению.

Как следует из материалов диссертации, Долгиной Н.А. проведен значительный объем исследований: на основе ретроспективных данных лаборатории химии пищевых продуктов республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» за период с 2010 по 2020 год проанализировано содержание БП в 276 пробах; осуществлялась гигиеническая оценка контаминации пищевой продукции приоритетными ПАУ, в том числе интегральная, с учетом количественного определения БП, БаА, ХР, БбФ и их смеси в 248 пробах пищевой продукции;

рационы и структура потребления изучены среди 583 респондентов старше 18 лет, проживающих в г. Минске; для оценки риска здоровью населения, связанного с ПАУ в пищевой продукции, рассчитаны индивидуальный, суммарный и популяционный риски, диапазоны экспозиции; осуществлено 170 лабораторных исследований для изучения мутагенной активности приоритетных ПАУ *in vitro* в тесте Эймса, SOS-хромостесте и *in vivo* в микроядерном тесте. Проведена статистическая обработка полученных данных. Указанное позволяет заключить, что основные научные результаты и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, являются репрезентативными, достоверными и обоснованными.

Научный вклад соискателя заключается в выполнении гигиенической оценки контаминации пищевой продукции приоритетными ПАУ, в том числе интегральной, с использованием обоснованного им метода, а также определении групп пищевой продукции с наибольшими уровнями загрязнения изучаемыми веществами. На основании полученных фактических данных о содержании ПАУ в пищевой продукции и региональных особенностей питания оценены алиментарная экспозиция и риск здоровью населения. Установлено снижение поступления БП с копченой мясной и рыбной продукцией при использовании для их изготовления коптильных ароматизаторов и холодного копчения. Экспериментально определено, что ПАУ в диапазонах ранее не изученных низких доз, эквивалентных отдельным уровням алиментарной экспозиции, оказывают мутагенное действие в скрининговых методах (тесте Эймса, SOS-хромостесте), влияют на процессы пролиферации и дифференцировки клеток крови лабораторных животных в микроядерном тесте, но не проявляют существенного мутагенного действия на тест-моделях *in vivo*. По результатам выполнения работы соискателем разработаны инструктивно-методические документы, которые позволяют выполнять гигиеническую оценку контаминации пищевой продукции ПАУ, а также могут применяться в системе профилактических мер, направленных на обеспечение безопасности пищевой продукции и снижение риска здоровью, ассоциированного с изученными веществами.

Проведенные Долгиной Н.А. исследования являются комплексными, полученные результаты характеризуются высокой научной и практической значимостью.

**Конкретные научные результаты, за которые соискателю может быть присуждена искомая ученая степень**

Искомая ученая степень кандидата биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена может быть присуждена Долгиной Н.А. за следующие новые

и актуальные научные результаты, полученные в результате выполненных соискателем исследований, к которым следует отнести:

– гигиеническую оценку контаминации пищевой продукции приоритетными ПАУ, в том числе интегральную (с учетом индивидуального вклада бенз(а)пирена, бенз(а)антрацена, бенз(б)флуорантена, хризена в суммарный уровень загрязнения пищевой продукции, доли низкоконтаминированных проб, токсических и мутагенных эквивалентов ПАУ), а также определение групп пищевой продукции с наибольшими уровнями загрязнения изучаемыми веществами;

– оценку алиментарной экспозиции и риска здоровью населения, связанного с ПАУ, на основании фактических данных о потреблении пищевых продуктов и количественном содержании приоритетных ПАУ в них;

– экспериментальное определение особенностей биологического действия ПАУ в низких, ранее не изученных дозах, эквивалентных отдельным уровням алиментарной экспозиции, включающих наличие мутагенного действия в скрининговых методах (на клеточных тест-моделях) и влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток крови лабораторных животных в микроядерном тесте, но отсутствие такового в тесте *in vivo*;

– разработку подходов по снижению поступления с рационами ПАУ, образующихся в процессе производства, включающих применение при изготовлении рыбных и мясных изделий холодного копчения и коптильных ароматизаторов, которые являются частью общей схемы по снижению риска здоровью, ассоциированного с данными веществами в пищевой продукции.

По результатам исследований получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения, 2 регистрационных свидетельства о включении в Государственный регистр информационных ресурсов (баз данных), 2 методические разработки.

### **Замечания по диссертации**

Принципиальных замечаний по диссертации не имеется. Вместе с тем, при рассмотрении текста диссертации и автореферата возникли вопросы к соискателю, требующие пояснения:

1. По каким критериям проводился отбор пищевых продуктов, если в положениях, выносимых на защиту, говорится о том, что наибольший вклад в поступление ПАУ вносят копченые мясные и рыбные продукты, масложировая, молочная продукция, хлебобулочные изделия? То есть все то, что составляет основу ежедневного рациона большинства людей.

2. Почему именно бенз(а)пирен применяется в качестве интегрального показателя для оценки токсической и мутагенной активности смеси ПАУ?

3. Каков состав копильных ароматизаторов? Какова вероятность того, что при снижении поступления указанных ПАУ может увеличиться содержание других канцерогенных веществ в готовой копченой продукции?

4. Каким образом при проведении лабораторных исследований соблюдались нормы биоэтики?

5. В автореферате в таблице 2 определена статистическая значимость различий между контаминацией ПАУ копченых изделий и пищевых продуктов, изготовленных с использованием сушки (обжаривания). Требуется уточнения, о какой пищевой продукции идет речь, что с чем сравнивали и какими критериями руководствовались в случаях, когда концентрация исследуемого вещества не достигала предела чувствительности прибора (к примеру, хризен в продуктах какао-переработки, копченых мясopодуктах и рыбных продуктах, хлебобулочных изделиях, кофе). А также способ измерения нулевого уровня содержания вещества в продукции (к примеру, хризен в копченых сырах; бенз(b)флуорантен в молочной продукции), если чувствительность прибора составляет  $<0,10$  мкг/кг.

6. В таблице 3 автореферата изучена статистическая значимость различий между нижней и верхней границами, а в таблице 3.2. диссертации между нижней границей, средним уровнем, верхней границей при определении величин контаминации исследуемыми ПАУ в отдельных видах пищевой продукции с учетом проведенного моделирования. С какой целью проводились данные расчеты и как это помогает учесть низкоконтаминированные пробы?

7. Требуется уточнения описанная в таблице 5.1. диссертации мутагенная активность бенз(a)антрацена, бенз(b)флуорантена, хризена, бенз(a)пирена в тесте Эймса с полной метаболической активацией. Каким образом определяли статистическую значимость различий между пороговым значением и количеством лунок-ревертантов?

В тексте имеются опечатки, стилистические и орфографические погрешности, но они малозначимы и не влияют на качество, научную и практическую значимость защищаемой работы. При этом считаю необходимым подчеркнуть, что сделанные замечания не носят принципиального характера, не умаляют достоинства представленной диссертационной работы, не снижают ее высокую научно-практическую значимость и не отражаются на ее положительной оценке.

#### **Рекомендации по возможному использованию результатов диссертации**

Результаты работы, которые могут быть использованы при реализации мер по снижению уровня загрязнения пищевой продукции ПАУ и повышению ее безопасности, формализованы в утвержденных Министерством

здравоохранения Республики Беларусь инструкциях по применению: «Метод гигиенической оценки содержания полиароматических углеводов в пищевой продукции» (№ 004-0618 от 22.06.2018), «Методы управления риском здоровью, ассоциированным с канцерогенными веществами в пищевой продукции» (№ 014-1118 от 23.04.2019), внедренных в деятельность практического здравоохранения и образовательный процесс учреждений образования системы здравоохранения, осуществляющих повышение квалификации врачей-гигиенистов, главных врачей, заместителей главных врачей, научных работников, преподавателей.

Результаты диссертации, использованные при разработке рационализаторских предложений «Способ интегральной оценки уровней контаминации пищевой продукции и объектов среды обитания полиароматическими углеводородами» № 2250, «Алгоритм управления рисками здоровью, ассоциированными с полиароматическими углеводородами в пищевой продукции» № 2255, а также информационных ресурсов (баз данных) «Уровни содержания нитратов, нитритов, нитрозаминов и полиароматических углеводов в отдельных видах пищевой продукции» № 1761919955, «Уровни фактического потребления продуктов, являющихся потенциальным источником нитратов, нитритов, нитрозаминов и полиароматических углеводов» № 1762022841, могут применяться при проведении научных исследований, разработке профилактических мероприятий специалистами по гигиене питания и в образовательном процессе.

#### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Соискатель Долгина Наталья Алексеевна приняла непосредственное участие в выполнении экспериментальных исследований по всем разделам диссертации, самостоятельно выполнила анализ законодательных, технических нормативных правовых актов, отечественной и зарубежной литературы, обобщение и статистическую обработку данных, в соавторстве опубликовала основные научные результаты исследований, что позволяет рассмотреть выполненную работу как самостоятельное завершённое исследование.

Диссертация Долгиной Натальи Алексеевны содержит аналитический обзор литературы, в котором обоснованы направления собственных исследований, соответствующие им цель и задачи исследования. В главе 2 диссертации подробно описаны используемые материалы и методы. Основные полученные результаты и их анализ представлены в главах 3–5 диссертационной работы. Выводы, положения, выносимые на защиту, практические разработки обоснованы и непосредственно вытекают

из результатов исследований. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь.

Основные результаты диссертационного исследования апробированы соискателем на 30 республиканских и международных конференциях, семинарах на территории Республики Беларусь и за рубежом. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах и сборниках научных трудов, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 15 статей в сборниках материалов конференций; 1 тезисы докладов. Разработаны и утверждены 2 инструкции по применению, 2 методические разработки, получено 2 удостоверения на рационализаторские предложения и 2 регистрационных свидетельства о включении в Государственный регистр информационных ресурсов (баз данных).

Объем и качество выполненных научных исследований, комплексный характер их проведения, способность интерпретировать полученные результаты, современный уровень методологии выполненной работы, логическая последовательность изложения материала свидетельствуют о соответствии научной квалификации Долгиной Н.А. требованиям к соискателям ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена.

### **Заключение**

Диссертационная работа Долгиной Натальи Алексеевны «Гигиеническая оценка контаминации пищевой продукции полиароматическими углеводородами», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, соответствует специальности 14.02.01 – гигиена (биологические науки).

Диссертационная работа является самостоятельной, законченной научно-исследовательской работой, соответствующей требованиям пунктов 24, 26 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 № 560 (в ред. Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 № 190) «Об утверждении Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Долгина Н.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена за решение научной прикладной задачи, связанной с оценкой мутагенного действия ПАУ в низких дозах, эквивалентных отдельным уровням алиментарной экспозиции; разработку, обоснование и внедрение в практику учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор, подходов и методов по снижению уровня контаминации пищевой продукции ПАУ и ассоциированного с ним риска здоровью.

Отзыв на диссертацию Долгиной Натальи Алексеевны «Гигиеническая оценка контаминации пищевой продукции полиароматическими углеводородами», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.02.01 – гигиена, в соответствии с приказом первого проректора государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» от 30.05.2023 № 158, рассмотрен на научном собрании кафедр гигиены и медицинской экологии, микробиологии и эпидемиологии, онкологии с участием работников научно-исследовательской лаборатории.

Долгина Н.А. выступила на научном собрании с докладом по результатам выполненного диссертационного исследования, эксперт Коледа А.Г. представила проект отзыва. На научном собрании состоялась дискуссия, соискатель ответила на все заданные вопросы.

На научном собрании присутствовало 16 человек, в том числе сотрудники кафедр гигиены и медицинской экологии, эпидемиологии и микробиологии, онкологии, научно-исследовательской лаборатории БелМАПО.

В голосовании приняло участие 10 сотрудников кафедр и научно-исследовательской лаборатории из числа лиц с ученой степенью, в том числе 3 доктора медицинских наук, 3 кандидата медицинских наук, 4 кандидата биологических наук.

Отзыв принят открытым голосованием членов научного собрания, имеющих ученые степени: «за» – 10, «против» – 0, «воздержались» – 0.

**Председатель научного собрания:**

заведующий кафедрой гигиены и медицинской экологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Е.О. Гузик

**Эксперт:**

доцент кафедры гигиены и медицинской экологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат биологических наук

А.Г. Коледа

**Секретарь:**

доцент кафедры гигиены и медицинской экологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Е.С. Зятиков