

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Рябовой Юлии Владимировны
«Токсиколого-гигиеническая оценка наночастиц оксида селена
изолированно и в комбинации с наночастицами оксида меди»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.2.1. Гигиена**

Актуальность исследования

Актуальность диссертационного исследования Рябовой Юлии Владимировны обусловлена тем, что наноразмерные частицы обладают значительным потенциалом неблагоприятного воздействия на организм. Селеносодержащие наночастицы могут присутствовать в воздухе рабочей зоны и загрязнять атмосферный воздух в составе многокомпонентных аэрозолей в связи с деятельностью металлургических и других производств. Помимо производственно-обусловленного воздействия вторичных аэрозолей, селеносодержащие наночастицы с заданными свойствами применяются в медицине, курортологии, сельском хозяйстве. Токсическое действие наноразмерного селена на клеточном и органо-системном уровне изучено недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. Особенности действия комбинации селеносодержащих наночастиц с наночастицами других металлов (в частности, меди), что характерно для загрязнения производственной и окружающей среды отдельными видами производств, не описаны в открытых источниках.

Степень обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Автором сформулирована цель диссертационного исследования: токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наночастиц оксида селена при изолированной экспозиции и в комбинации с наночастицами оксида меди в условиях лабораторного эксперимента. Диссертационная работа выполнена

на высоком методическом уровне, выбранные методы полностью соответствуют целям и задачам исследования. Дизайн исследования включает в себя последовательное проведение большого объема исследований *in vitro* и *in vivo* с применением современных физико-химических, электронно-микроскопических, токсикологических, молекулярно-генетических и математико-статистических методов исследования. Проведенные экспериментальные исследования позволили соискателю представить выносимые на защиту положения, выводы, заключение и рекомендации, которые являются аргументированными и обоснованными, соответствуют цели и задачам исследования.

Научная новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна не вызывает сомнений, так как автором впервые показаны особенности воздействия наночастиц оксидов селена в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* как изолированно, так и в комбинации с другим токсикантом – наноксидом меди. Впервые дана токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц оксида селена как производственного фактора. Полученные данные позволили установить механизм токсического действия наночастиц оксида селена, который связан со способностью снижать энергетический потенциал клеток за счет нарушения процесса β -окисления жирных кислот. Установлено, что в комбинации с наночастицами оксида меди цитотоксическое действие усиливается за счет повышения проницаемости клеточных мембран, а ведущим типом комбинированного токсического действия наночастиц оксидов селена и меди является синергизм.

Значимость полученных результатов для развития науки и практической деятельности

Проведенное исследование позволило научно обосновать способ минимизации химических рисков производственной и окружающей среды для здоровья - комплекс биопротекторов, направленный на повышение устойчивости организма к комбинированному вредному действию наночастиц оксидов селена и меди.

Результаты диссертационной работы использованы при составлении Государственного доклада Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году», подготовке учебно-методических документов учебного плана подготовки студентов медико-профилактического факультета, в отчетной документации в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России».

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования доложены на форумах и конференциях и в достаточной мере. По материалам диссертации автором опубликовано 10 печатных работ, из которых 7 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Содержание диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста, содержит введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы. Текст изложен последовательно и логично, написан на высоком научно-

методическом уровне. Список литературы представлен 222 источниками, из которых 54 отечественных и 168 иностранных. Работа проиллюстрирована 24 таблицами и 23 рисунками.

Во введении дано обоснование актуальности и степени разработанности темы исследования, указаны цель и задачи, научная новизна, теоретическая значимость, внедрение результатов исследования в практику, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, публикации, описан личный вклад автора.

В первой главе представлен обзор литературы, проведен анализ отечественных и зарубежных источников. Обобщены основные сведения об эффектах действия селенсодержащих наночастиц различного происхождения на организм по данным современной научной литературы.

Во второй главе изложены материалы и методы, представлен дизайн исследования. Охарактеризованы используемые токсиканты, методы оценки их воздействия в экспериментальных исследованиях. Комплекс методов соответствует поставленным задачам и обеспечивает их решение.

В третьей главе представлена гигиеническая характеристика производственной экспозиции к селенсодержащим наночастицам изолированно и в комбинации с наночастицами меди по материалам производственного контроля и данным отечественных источников литературы.

Четвертая глава посвящена описанию результатов собственных исследований и состоит из 8 подглав. Представлены результаты острого эксперимента *in vitro*, острого и субхронического экспериментов *in vivo*. Оценены токсические эффекты наночастиц оксида селена изолированно и в комбинации с наночастицами оксида меди, тип комбинированного действия наночастиц оксидов селена и меди.

В пятой главе научно обоснован способ минимизации химических рисков производственной и окружающей среды для здоровья. Представлено обоснование выбора биопротекторов, направленных на повышение

устойчивости организма к комбинированному вредному действию наночастиц оксидов селена и меди. Проведено испытание эффективности биопрофилактического комплекса при комбинированном воздействии наноксидов селена и меди.

В заключении диссертационной работы обобщены результаты экспериментальных исследований.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов экспериментальных исследований, полностью соответствуют поставленной цели, задачам и основным положениям, выносимым на защиту. Представленная работа имеет практическое значение и возможность последующего развития этого направления.

Диссертационная работа Рябовой Ю.В. оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями, хорошо иллюстрирована. Автореферат оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями и отражает основное содержание диссертации. Материалы автореферата и научных публикаций соответствуют основным положениям диссертационной работы.

Замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В целом, оценивая диссертационную работу положительно, в порядке научной дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. Какие метаболомные нарушения могут вызываться действием селенсодержащих наночастиц?
2. Каков предполагаемый механизм протекторного действия изученного биокомплекса?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1 – Гигиена диссертационная работа Рябовой Юлии Владимировны, выполненная под руководством доктора медицинских наук Сутунковой Марины Петровны, является самостоятельной, законченной

научной работой, содержащей решение актуальной задачи гигиенической науки – углубление знаний о воздействии наночастиц на организм (на примере наночастиц оксида селена и меди), а также о способе повышения устойчивости организма к такому воздействию.

По своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований, методологическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа Рябовой Ю.В. полностью соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1. Гигиена.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой гигиены, медицины труда
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук., профессор

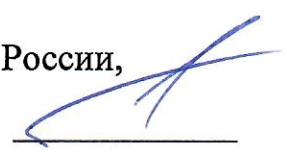
«31» марта 2023 г.  Лилия Минвагизовна Фатхутдинова

Подпись д.м.н., профессора Л.М. Фатхутдиновой ЗАВЕРЯЮ,

Ученый секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,

д-р мед. наук., профессор

 Мустафин И.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)

Адрес: 420012, Россия, Поволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Тел./факс: 8 (843) 236-06-52

Эл. почта: rector@kazangmu.ru

Сайт: <https://kazangmu.ru/>

В объединенный
диссертационный совет
99.0.055.02
При ФГБОУ ВО УГМУ
Минздрава России
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора

Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Рябовой Юлии Владимировны на тему «Токсиколого-гигиеническая оценка наночастиц оксида селена изолированно и в комбинации с наночастицами оксида меди» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.2.1 – «Гигиена» (медицинские науки)

1	Фамилия, имя, отчество	Фатхутдинова Лилия Минвагизовна
2	Ученая степень	доктор медицинских наук
3	Ученое звание	профессор
4	Отрасль науки	медицинские науки
5	Научная степень, по которой защищена диссертация	14.02.01 - Гигиена
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)
	Структурное подразделение, должность	Кафедра гигиены, медицины труда; заведующий
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты	420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49 Тел./факс: 8 (843) 236-06-52 Эл. почта: rector@kazangmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций)	1. Габидинова, Г.Ф. Оценка воздействия промышленных одностенных и многостенных углеродных нанотрубок на культуры эпителиальных клеток дыхательных путей человека [Текст] / Г. Ф. Габидинова, Г. А. Тимербулатова, А.Г. Даминова, М.А. Крючкова, Р.Ф. Фахруллин, Л.М. Фатхутдинова // Гигиена и

- санитария. – 2022. – Т. 101, № 12. – С. 1509-1520. – doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1509-1520
2. Фатхутдинова, Л.М. Характеристика загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными веществами на основе данных регионального мониторинга [Текст] / Л.М. Фатхутдинова, Г.А. Тимербулатова, Е.П. Бочаров, Е.П. Сизова, Г.Ф. Габидинова, Л.И. Яппарова, Е.С. Васильев, Р.Л. Шарифуллин, Ш.Х. Зарипов, Р.Р. Залялов // Токсикологический вестник. – 2021. – No 29(6) – С. 24-32. – doi:10.36946/0869-7922-2021-29-6-24-32
 3. Тимербулатова, Г.А. Сравнительная характеристика различных волокнистых материалов в экспериментах *in vitro* [Текст] / Г.А. Тимербулатова, П.Д. Дунаев, А.М. Димиев, Г.Ф. Габидинова, Н.Н. Хаертдинов, Р.Ф. Фахруллин, С.В. Бойчук, Л.М. Фатхутдинова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – No 102(4). – С. 501-509. – doi: 10.17816/KMJ2021-501
 4. Scala, G. Multi-walled carbon nanotubes elicit concordant changes in dna methylation and gene expression following long-term pulmonary exposure in mice [Текст] / G. Scala, M.N. Delaval, S.P. Mukherjee, B. Fadeel, A. Federico, D. Greco, T.O. Khaliullin, N. Yanamala, E.R. Kisin, A.A. Shvedova, L.M. Fatkhutdinova // Carbon. – 2021. – No 178. – P. 563-572. – doi: 10.1016/j.carbon.2021.03.045
 5. Тимербулатова, Г. А. Методологические основы обоснования безопасных уровней воздействия искусственных наноматериалов (на примере углеродных нанотрубок) (обзор литературы) [Текст] / Г. А. Тимербулатова, Л. М. Фатхутдинова // Токсикологический вестник. – 2021. – Т. 29, № 6. – С. 5-15. – doi: 10.36946/0869-7922-2021-29-6-5-15
 6. Фатхутдинова, Л.М. Риски здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными взвешенными частицами [Текст] / Л.М. Фатхутдинова, Е.А. Тафеева, Г.А. Тимербулатова, Р.Р. Залялов // Казанский медицинский журнал. – 2021. – No 102 (6). – С. 862-876. – doi: 10.17816/KMJ2021-862
 7. Khaliullin, T.O. Comparative analysis of lung and blood transcriptomes in mice exposed to multi-walled carbon nanotubes [Текст] / T.O. Khaliullin, M.S. Newman, A.A. Shvedova, N. Yanamala, E.R. Kisin, L.M. Fatkhutdinova // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2020. – No 390. – P. 114898. – doi: 10.1016/j.taap.2020.114898
 8. Анциферова, А.А. Влияние многостенных углеродных нанотрубок на поведенческие функции млекопитающих при их однократном интрафарингеальном и внутривенном введении [Текст] / А. А. Анциферова, Г. А. Тимербулатова, Г. Ф. Габидинова, Д.О. Никитин, А.М. Димиев, Ш.Ф. Галялтинов, А.В. Вершинин, П.К. Кашкаров, Л.М. Фатхутдинова // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 244-251. – doi: 10.1134/S1992722320020041
 9. Тимербулатова, Г.А. Диспергирование одностенных углеродных нанотрубок в биосовместимых средах / Г. А. Тимербулатова, А. М. Димиев, Т. Л. Хамидуллин, С.В. Бойчук, П.Д. Дунаев, Р.Ф. Фахруллин, Н.Н. Хаертдинов, Н.Н. Порфирьева, Т.О. Халиуллин, Л.М. Фатхутдинова // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 461-469. – doi: 10.1134/S1992722320040160
 10. Тимербулатова, Г.А. Оценка цитотоксичности одностенных углеродных нанотрубок на клеточной культуре макрофагов RAW 264.7 и клетках бронхиального эпителия BEAS-2B [Текст] / Г.А. Тимербулатова, П.Д. Дунаев, Л.М.Фатхутдинова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – No 9. – С. 770. – doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-770-771
 11. Antsiferova, A.A. Method for quantitative measurements of carbon nanotubes mass amount in liquid and solid media including organic materials [Текст] / A.A. Antsiferova, Yu.P. Buzulukov, V.F. Demin, P.K. Kashkarov, A.A. Gusev, L.M.Fatkhutdinova //

Заведующий кафедрой гигиены, медицины труда
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук., профессор



Фатхутдинова Л.М.

Подпись Л.М. Фатхутдиновой ЗАВЕРЯЮ,

Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук., профессор



Мустафин И.Г.

«29» марта 2023 г.