

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СТЕНОГРАММА

Заседания диссертационного Совета Д.208.133.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России

Защита диссертации на соискание степени кандидата биологических наук
Шумаковой Антонины Александровны
на тему «**Влияние искусственных наночастиц минеральных веществ на токсическое действие приоритетных химических контаминантов пищевых продуктов в эксперименте**»

Специальность:
14.02.01 – Гигиена

1. Бахарева Ю. А. – председатель	14.02.01
2. Рыжова Н. П. – член диссертационного	14.02.01
3. Писарева Е. М. – член диссертационного	14.02.01
4. Валеева Г. Н.	14.02.01
5. Везюнова В. П.	14.02.01
6. Егорова Н. А.	14.02.01
7. Жданова Э. Р.	14.02.01
8. Журова В. С.	14.02.01
9. Кудрявцев Л. Ф.	14.02.01
10. Мельникова А. Г.	14.02.01
11. Мещеряков В. А.	14.02.01
12. Мухоморова Г. И.	14.02.01
13. Сидурова Н. М.	14.02.01
14. Сидурова З. В.	14.02.01
15. Сидурова О. В.	14.02.01
16. Сычева Л. П.	14.02.01
17. Урманова И. В.	14.02.01
18. Хрипачев А. И.	14.02.01

Москва – 25 июня 2019 г.

СТЕНОГРАММА

Заседания диссертационного Совета Д.208.133.01 в
Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Центр стратегического
планирования и управления медико-биологическими рисками
здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации
25 июня 2019 г.

Председательствует академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Ю.А. Рахманин

Ученый секретарь диссертационного совета – доктор биологических
наук Ф.И. Ингель

Председатель

– Уважаемые коллеги, мы начинаем заседание нашего диссертационного
Совета. Проведем переключку, чтобы определиться с кворумом.

Ученый секретарь проводит переключку членов

диссертационного Совета. На заседании Совета присутствуют:

1. Рахманин Ю.А. – председатель	д.м.н.	14.02.01
2. Русаков Н.В. – зам. председателя	д.м.н.	14.02.01
3. Ингель Ф.И. – ученый секретарь	д.б.н.	14.02.01
4. Беляева Н.Н.	д.б.н.	14.02.01
5. Бессонов В.В.	д.б.н.	14.02.01
6. Егорова Н.А.	д.м.н.	14.02.01
7. Жолдакова З.И.	д.м.н.	14.02.01
8. Журков В.С.	д.м.н.	14.02.01
9. Курило Л.Ф.	д.б.н.	14.02.01
10. Малышева А.Г.	д.б.н.	14.02.01
11. Мешков Н.А.	д.м.н.	14.02.01
12. Михайлова Р.И.	д.м.н.	14.02.01
13. Самутин Н.М.	д.м.н.	14.02.01
14. Сабирова З.Ф.	д.м.н.	14.02.01
15. Сеницина О.О.	д.м.н.	14.02.01
16. Сычева Л.П.	д.б.н.	14.02.01
17. Урываева И.В.	д.б.н.	14.02.01
18. Хрипач Л.В.	д.б.н.	14.02.01

Председатель

Уважаемые коллеги, переключка сделана, кворум есть. Нам нужно рассмотреть диссертационную работу Шумаковой Антонины Александровны, на тему «Влияние искусственных наночастиц минеральных веществ на токсическое действие приоритетных химических контаминантов пищевых продуктов в эксперименте» по специальности 14.02.01 – Гигиена на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Работа выполнена в лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва.

Научный руководитель: доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,

Гмошинский Иван Всеволодович

Официальные оппоненты:

-доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гигиены факультета профилактической медицины и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хамидулина Халида Хизбулаевна.

-кандидат биологических наук, заведующая лабораторией промышленной токсикологии отдела токсикологии и биологической профилактики Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Минигалиева Ильзира Амировна,

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (г. Пермь).

Слово предоставляется ученому секретарю, д.б.н. Ингель Ф.И. для справки о соискателе

Ученый секретарь

Уважаемые коллеги, защищается Шумакова Антонина Александровна, 1987 г рождения. В 2009 г. она окончила «Московский государственный университет прикладной биотехнологии», а в 2014 – аспирантуру при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Антонина Александровна автор 36 публикаций, в том числе по теме диссертации – 13, из них в изданиях, рекомендованных ВАК, 5 статей.

Перечисляет список документов, имеющихся в аттестационном деле. Список прилагается.

Председатель

Спасибо! Уважаемые коллеги, есть ли вопросы по справке? Вопросов нет.

Антонина Александровна, Вам предоставляется 20 минут для изложения основных положений Вашей диссертации.

Шумакова А.А.

Докладывает основные положения диссертации (автореферат прилагается).

Председатель

Спасибо, Антонина Александровна! Уважаемые коллеги, появились ли вопросы?

Русаков Н.В., д.м.н., профессор, академик РАН

Антонина Александровна, скажите пожалуйста, чем обусловлен выбор исследуемых наноматериалов?

Шумакова А.А.

В настоящее время диоксид титана, оксид кремния и оксид алюминия в макро форме представляют собой пищевые добавки, разрешенные к применению в пищевой промышленности на территории Таможенного Союза согласно действующему законодательству. Однако имеются некоторые опасения, предположения, что эти вещества также могут использоваться в наноформе. А в связи с тем, что наноматериалы остаются достаточно новым объектом для изучения, таким образом и был обусловлен выбор именно этих наночастиц для исследования.

Синицына О.О., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

1). Скажите пожалуйста, почему вы использовали разные схемы экспериментов *in vivo*? Со свинцом это были два вида наночастиц оксида кремния, наночастицы диоксида титана, оксида алюминия, а с кадмием – только один вид наночастиц оксида алюминия, наночастицы оксида алюминия и фуллеренол, которого не было со свинцом;

2). По какой причине вы отказались от изучения эффектов совместного поступления изучаемых веществ в их макроформе?

Шумакова А.А.

1). Схемы экспериментов по свинцу и кадмию совпадали в части выбора наночастиц диоксида кремния (300 м²/г), диоксида титана и оксида

алюминия. По свинцу были также добавлены в исследования наночастицы диоксида кремния (220 м²/г), по кадмию – фуллеренол. Фуллеренол был выбран в связи с предположением о его возможном связывании через гидроксильные группы с кадмием.

2). В настоящей работе основными задачами явились изучение влияния на накопление и биораспределение ряда эссенциальных и токсичных элементов при совместном поступлении наноматериалов и токсичных элементов. Исследования по изучению токсичности наноматериалов в сравнении с их макро аналогами проводились в нашей лаборатории ранее и поэтому не входили в круг задач настоящей работы.

Малышева А.Г., д.б.н., профессор

1). Для определения свинца и кадмия вы использовали метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, который является одним из самых современных методов физико-химического анализа и позволяет определять не только свинец и кадмий, но и порядка восьмидесяти элементов. Скажите пожалуйста, на чем основан выбор именно этих двух контаминантов, поскольку могут быть токсичными и другие, например ртуть, мышьяк, сурьма, свинец и другие?

2). Смотрели ли вы другие элементы, которые могли появляться?

Шумакова А.А.

1). Определение свинца и кадмия было обусловлено тем, что они явились модельными контаминантами. При проведении экспериментов по совместному воздействию свинца и наночастиц оксидов кремния (с площадью поверхности 220 м²/г), титана и алюминия использовался метод атомно-адсорбционной спектрометрии, во время остальных экспериментов - масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, открывающий намного большие возможности в плане изучения микроэлементного профиля. Отказ от определения некоторых элементов заключается в некоторых технических особенностях. Например, для определения ртути для прибора требуются крайне дорогостоящие элементы и более жесткие условия минерализации.

2). Да, благодаря масс-спектрометрии, помимо свинца, мы определяли еще двенадцать элементов, эссенциальных и токсичных, таких как серебро, алюминий, мышьяк, кадмий, кобальт, хром, медь, железо, марганец, никель, селен и цинк.

Жолдакова З.И., д.м.н., профессор

Вы проводили исследования с высокими дозами контаминантов и низкими дозами наночастиц. И настаиваете на правильности этого эксперимента, введя такое требование в методические указания. На чем основано такое требование? Не появляется ли в этом случае доминирующее действие токсичных контаминантов, и подавляется действие наночастиц?

Шумакова А.А.

В наших экспериментах дозы по свинцу были достаточно высокие – 20 мг/кг м.т./сутки. В реальности такие большие дозы не встречаются. Они

были выбраны именно для того, чтобы в короткие сроки вызвать у лабораторных животных значимые токсические эффекты.

Сычева Л.П., д.б.н., профессор

Антонина Александровна, в начале своего выступления вы говорили о том, что оксиды титана, кремния и алюминия используются в пищевой промышленности в макро-форме. В вашей работе вы использовали эти вещества в наноформе. По вашему мнению, исходя из всего объема исследований, какие варианты наночастиц можно рекомендовать для пищевой промышленности, как оптимальные ?

Шумакова А.А.

Наноматериалы по-прежнему остаются не до конца изученным объектом. В мировой литературе встречается достаточно большое количество публикаций, в которых наноматериалы проявляют себя как с положительной, так и с отрицательной стороны, поэтому рекомендовать их для использования в пищевой промышленности, на мой взгляд, является преждевременным.

Председатель

У меня есть еще вопрос: по тяжелым металлам у вас указаны концентрации в мг/массу тела, по наночастицам - отношение поверхности к объему/массе или в микроМолях. А можно ли как-то скорректировать все размерности, чтобы было в мг/л?

Шумакова А.А.

Эти величины являются сопоставимыми, и такой перевод можно сделать.

Председатель

Уважаемые коллеги, есть ли еще вопросы? (Ожидание). Вопросов нет.

Слово предоставляется научному руководителю, доктору биологических наук, ведущему научному сотруднику лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Гмошинскому Ивану Всеволодовичу.

Гмошинский И.В., д.б.н., зачитывает отзыв (отзыв прилагается).

Председатель

Спасибо, Иван Всеволодович.

Слово предоставляется Ученому секретарю совета Фаине Исааковне для оглашения отзывов.

Ученый секретарь

зачитывает отзыв организации, в которой выполнялась работа и отзыв ведущей организации (тексты отзывов прилагаются).

В отзыве ведущей организации отмечается отсутствие принципиальных замечаний к диссертационной работе, но все-таки отзыве имеется следующее замечание:

- в тексте диссертации не до конца проставлена нумерация страниц, а также автору следовало бы оформить раздел «Практические рекомендации».

Председатель

Антонина Александровна, Вам необходимо ответить на вопрос в отзыве ведущей научной организации.

Шумакова А.А.

Благодарю ведущую организацию за детальный разбор моей работы. Что касается нумерации: очевидно, произошел технический сбой при приставлении нумерации в тексте диссертации.

Что касается раздела «Практические рекомендации»: практические рекомендации представляют собой алгоритм тестирования в эксперименте на животных совместного введения наноматериалов и контаминантов, который лег в основу разработки методических документов, утвержденных главным государственным санитарным врачом Российской Федерации. Да, в тексте диссертации такая глава отсутствует, но в целом информация о внедрении имеется.

Председатель

Антонина Александровна, спасибо. Нас удовлетворяет Ваш ответ.

Ученый секретарь

На автореферат получено 5 положительных отзывов, не содержащих вопросов и замечаний (тексты прилагаются). Зачитываются авторы отзывов, их ученые степени и должности.

Уважаемые коллеги, мы переходим к заслушиванию отзывов официальных оппонентов. Слово предоставляется Хамидулиной Халиде Хизбулаевне, доктору медицинских наук, заведующей кафедрой гигиены факультета профилактической медицины и организации здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Хамидулина Х.Х., д.м.н., заведующая кафедрой гигиены
зачитывает отзыв, отзыв положительный (текст прилагается)

Вопросы, сформулированные в порядке дискуссии, а не в плане критичного отношения к работе:

1). Принимая во внимание, что наночастицы ряда веществ являются протекторами токсического действия и биоаккумуляции опасных токсикантов, планируется ли в дальнейшем разработка мероприятий по минимизации воздействия токсичных веществ на организм с использованием протекторной способности наночастиц?

2). Ваше отношение к альтернативным методам исследования токсичности наночастиц химических веществ.

Шумакова А.А.

Халида Хизбулаевна, спасибо вам за высокую оценку моей работы. Отвечая на первый вопрос, хотелось бы отметить, что в настоящее время в этом направлении в мировой литературе имеются работы по изучению

протекторной способности наночастиц. Однако пока надо понять, будет ли средство этих наночастиц к определенным токсикантам, т.к. они могут связывать сразу несколько соединений. Сейчас такие исследования проводятся и идет накопление материала. У нас в свою очередь есть определенный научно-практический задел в этом плане, и мы считаем, что эти исследования могут быть продолжены.

Что касается альтернативных моделей: да, действительно, их существует огромное множество - и культуры клеток, и беспозвоночные и другие. Они применяются в качестве предварительных экспресс-тестов, чаще всего в таких областях как парфюмерная и фармацевтическая. Однако на мой взгляд, подтверждающими методами при изучении токсичности химических веществ являются все же эксперименты *in vivo*.

Председатель

Халида Хизбулаевна, Вы удовлетворены ответом?

Хамидулина Х.Х., д.м.н., заведующая кафедрой гигиены

Да, спасибо! Полный и корректный ответ.

Председатель

Спасибо! Уважаемые коллеги, мы переходим к заслушиванию отзыва второго официального оппонента, Минигалиевой Ильзиры Амировны, кандидата биологических наук, заведующей лабораторией промышленной токсикологии отдела токсикологии и биологической профилактики Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Минигалиева И.А., к.б.н.

Зачитывает положительный отзыв. Отзыв прилагается.

В порядке дискуссии к соискателю имеется два вопроса, на один из которых (об альтернативных моделях) она уже ответила. Хотелось бы услышать ответ на мой первый вопрос:

1. Как вы считаете, с чем связано, что эффекты, обнаруженные вами в изменении профиля элементов, проявлялись в большей степени при низкой дозе и отсутствовали при высокой?

Шумакова А.А.

Ильзира Амировна, спасибо вам за интерес к моей диссертации и большую проделанную работу!

Вероятнее всего, тут в классическом виде проявляется так называемый «эффект малых доз». Это объясняется тем, что чем меньше доза, тем меньше количество индивидуальных частиц, способных оказать воздействие, в т.ч. способных к миграции через стенку ЖКТ. Чем выше доза, тем сильнее частицы агрегируют и уже представляют собой не нано, а микро- и макро-молекулы. Таким образом чем больше по размерам эта «частица», тем сильнее снижается ее способность проникать через стенку ЖКТ и другие барьера организма. Одновременно с этим у агрегированных частиц, в значительной степени снижается площадь поверхности частиц.

Председатель

Ильзира Амировна, Вы удовлетворены ответом?

Минигалиева И.А., к.б.н.

Да, удовлетворена, спасибо!

Председатель

Уважаемые коллеги, мы переходим к выступлению неофициальных оппонентов. Здесь находится Бессонов Владимир Владимирович, мнение которого по данному вопросу является очень ценным. Владимир Владимирович, Вам предоставляется слово.

Бессонов В.В., д.б.н.

Уважаемые коллеги, мне хотелось бы отметить очень интересное место этой работы в развитии системы обеспечения безопасности пищевых продуктов, потому что уже сложилась ситуация с тем, что мы считаем, что диоксид кремния, диоксид титана, окись алюминия являются безопасными пищевыми добавками, что утверждено на национальном и международном уровнях (Codex Alimentarius). Поэтому сомнения в безопасности устоявшихся пищевых добавок, связанные с тем, что в процессе их технологии могут образовываться наночастицы, нашли подтверждение в этой работе. Особенно интересно то, что по сути отсюда вырастает явное дальнейшее продолжение этой работы, связанное именно с обеспечением безопасности пищевых продуктов. Получается так, что в результате проведенного исследования сразу появляется, во-первых, необходимость такого регуляторного действия, как внесение изменений в международные спецификации на уровне Комитета по пищевым добавкам, где обязательно должен присутствовать норматив по содержанию наночастиц и, во-вторых, внесение изменений в рекомендации по использованию пищевых добавок. Как видно из этой работы, в случае того же диоксида титана или диоксида алюминия, видимо требуется пересмотр нормативов и способ использования этих пищевых добавок в дальнейшем. Подтверждением является мета-анализ, проведенный французскими учеными, который доказал, что диоксид титана не является безопасным веществом именно в наночастичной форме. Естественно, появляется еще одно дополнительное обоснование уже с точки зрения регулирования, что, по-видимому, не нужно относиться так спокойно ко всем пищевым добавкам, которые находятся в пищевых продуктах. Следует включать государственную ответственность за оценку безопасности этих продуктов. Получается так, что эта работа весьма конкретна в постановке задач и выборе объектов исследований. И она блестяще реализована с точки зрения доказательной базы. Таким образом, есть продолжение в «складывании» стены, которая защищает потребителя от опасности (дальнейшие регуляторные действия). Работа представляет собой логическое продолжение предыдущих исследований нашего института и имеет все основания для продолжения.

Соискатель заслуживает ученую степень кандидата биологических наук.

Председатель

Спасибо, Владимир Владимирович! Слово предоставляется Жолдаковой Зое Ильиничне.

Жолдакова З.И., д.м.н., профессор

Уважаемые коллеги, уважаемый председатель, я хотела бы отметить огромный объем работы – более 10 подострых экспериментов. Все, кто занимался экспериментальной работой понимают, насколько это громадная нагрузка и большой объем материала. В наших совместных исследованиях с Синициной О.О., самым сложным было найти специалиста по определению диоксида титана в органах. Здесь мы видим высококвалифицированное проведенное исследование и редчайшего специалиста. Также я хотела бы отметить, что ставя задачу иногда исследователь старается доказать свое предвидение результатов. Здесь, возможно, было естественным желание доказать вредное действие наночастиц, но автору удалось оценить полученные результаты и сделать работу объективной, доказательной и вызывающей доверие. Вместе в тем, я хотела бы добавить, что токсическое действие веществ, особенно подвергающихся биотрансформации в организме, сопровождается сложными процессами адаптации и дезадаптации. Известные ученые, например, Саноцкий, называли их первичными реакциями - первичная неспецифичная токсикологическая реакция организма. Наши исследования подтверждают, что эти процессы адаптации/дезадаптации часто имеют волнообразный характер и, особенно хотелось бы подчеркнуть, проявляются в разные временные периоды. Поэтому проведение исследований только на 30-ый день могло скрыть этот процесс адаптации/дезадаптации. На мой взгляд, методические рекомендации требуют дальнейшей доработки и исследования должны быть проведены с учетом этих особенностей. И дело не сколько в удлинении эксперимента, сколько в указании необходимости проведения повторных исследований. Также хотелось бы подчеркнуть важность исследований *in vitro* и доказательность некоторых особенностей токсического действия наночастиц. В целом, работа прекрасная, автор замечательно отвечала на вопросы.

Председатель

Спасибо, Зоя Ильинична, за очень детальную характеристику и описание существенных моментов по диссертационной работе!

Я хотел бы подчеркнуть, что данная работа представляет собой классическое экспериментальное исследование с разработанными в результате работы и утвержденными методическими документами по изучению наноразмерных материалов.

Хотел бы присоединиться к Зое Ильиничне и отметить значительный объем исследований. Все экспериментаторы знают цену таким исследованиям, которые также являются свидетельством репрезентативности данных и обоснованности выводов, которые

делаются на основании этих исследований.

Также обращаю внимание на то, что в качестве ведущей организации выступила головная организация по оценке риска в системе Роспотребнадзора. В качестве одного из оппонентов выступил один из ведущих в Российской Федерации специалистов в области обеспечения химической безопасности, а «ФИЦ питания и биотехнологии» – головное учреждение в нашей стране по данному направлению.

Я бы отметил достаточное количество публикации: 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, 1 статья в зарубежном журнале, цитированном в базе данных Scopus, а также в трудах научных конференций. И во всех публикациях первым автором идет соискатель, что подтверждает факт ее лидерства в работе.

Отмечаю четкие выводы по диссертационной работе, а также весомые внедрения на национальном уровне.

Думаю, у всех сложилось одинаковое мнение, что мы заслушали интересную работу, видно, что автор при ответе на вопросы, хорошо владеет материалом, является подготовленным научным специалистом.

Уважаемые коллеги, завершаем дискуссию.

Счетная комиссия предлагается в составе профессоров: Мешков Н.А., Синицина О.О., Сабирова З.Ф. Кто за, прошу голосовать. (Избирается единогласно). Счетную комиссию прошу приступить к работе.

Комиссия работает.

Председатель

Уважаемые коллеги, слово представляется председателю счетной комиссии, члену-корреспонденту РАН профессору Синициной Оксане Олеговне.

Председатель счетной комиссии Синицина Оксана Олеговна

Уважаемые коллеги! Счетная комиссия в составе Синициной О.О., Мешкова Н.А., Сабировой З.Ф., которая была избрана для подсчета голосов при тайном голосовании по защите диссертации Шумаковой Антонины Александровны на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Состав диссертационного Совета утвержден в количестве 24 человек. На заседании присутствовали 18 членов Совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации – 18 человек. Роздано бюллетеней – 18, осталось не розданных – 6, оказалось в урне – 18.

Результаты голосования: «ЗА» – 18, «ПРОТИВ» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

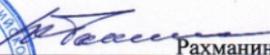
Спасибо, я попрошу проголосовать за протокол.
Единогласно.

Спасибо! Уважаемые коллеги, есть ли замечания по заключению диссертационного совета?
(идет работа по анализу и корректировке заключения).
Если больше замечаний нет, прошу проголосовать за заключение.
(Проходит голосование).
Единоголосно.

Антонина Александровна! Поздравляем Вас с успешной защитой диссертации! Желаем Вам дальнейшей плодотворной работы с учетом сделанных рекомендаций и пожеланий!

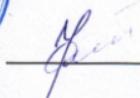
Председатель диссертационного совета
Д 208.133.01, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор





Рахманин Ю.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 208.133.01, доктор биологических наук



Ингель Ф.И.

25 июня 2019 г.