

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.107.01  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ ИМ. Ф.Ф. ЭРИСМАНА»  
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ  
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 23 октября 2019 года, протокол №16  
О присуждении Минигалиевой Ильзире Амировне, гражданке России, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Характеристика типов комбинированной токсичности металлов и металлоидов как основа гигиенической оценки многокомпонентного загрязнения среды», по специальности 14.02.01 - Гигиена принята к защите 26 июня 2019 г. протокол №9 диссертационным советом Д 208.107.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (141014, Московская область, г. Мытищи, ул. Семашко, д.2, приказ ВАК Минобразования Российской Федерации от 04.06.2004 г. №197-в, приказ Министерства образования и науки Российской Федерации №2059-2019 от 05.10.2009 г., приказ Минобрнауки России №293/нк от 29.05.2014 г., приказ Минобрнауки России № 626/нк от 03.06.2016 г., приказ Минобрнауки России №50/нк от 03.08.2018).

Соискатель Минигалиева Ильзира Амировна, 1977 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Разработка подходов к биологической профилактике вредных эффектов некоторых органических соединений и их комбинаций с токсичными металлами» защитила в 2009 году в диссертационном совете, созданном на базе Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана.

Работает в ФБУН Екатеринбургском Медицинском научном центре профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора в должности заведующего лабораторией промышленной токсикологии.

Диссертация выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), профессор заслуженный деятель науки РФ **Кацнельсон Борис Александрович**, Федеральное бюджетное учреждение науки «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, зав. отделом токсикологии и биопрофилактики;

академик РАН, доктор медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), профессор **Ракитский Валерий Николаевич**, Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, и.о. директора.

**Официальные оппоненты:**

**Зайцева Нина Владимировна** - доктор медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, 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, научный руководитель

**Хамидулина Халидя Хизбулаевна** - доктор медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), профессор, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор

**Чашин Валерий Петрович** - доктор медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), профессор, заслуженный деятель науки РФ, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, сотрудник кафедры гигиены условий воспитания, обучения, труда и радиационной гигиены -

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа в своем положительном отзыве, подписанным доктором медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), профессором, главным научным сотрудником отдела гигиены и физиологии труда Каримовой Лилией Казымовной и кандидатом медицинских наук (по специальности 14.02.01 – Гигиена), старшим научным сотрудником отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных Репиной Эльвирой Фаридовной, указала, что «...Автор диссертационного исследования поставила перед собой цель совершенствования и развития теории комбинированного действия на базе обобщения результатов большого числа собственных новых экспериментов. Следует подчеркнуть, что все задачи, намеченные для достижения этой цели, И.А. Минигалиева успешно решила и внесла существенный вклад в развитие

теории и в понимание практических аспектов рассматриваемой проблемы. Этот вклад ею сформулирован как в виде общих выводов, так и нескольких защищаемых положений, обоснованность и новизна которых не вызывает сомнения.»

Ведущая организация отмечает, «...что разработан и апробирован новый принцип анализа характеристики трёхфакторной комбинированной токсичности, основанный на двухэтапном подходе, позволяющий расширить возможность классифицировать трехфакторную комбинированную токсичность». Доказано, что «...комбинированное токсическое действие подчиняется общим принципам и критериям оценки как для растворимых солей, так и для элементарно-оксидных наночастиц. Установлены закономерности и критерии оценки комбинированной токсичности для сочетанного действия химических и физических вредных факторов производственной среды (фторид натрия и постоянное магнитное поле). Выявлено неполное соответствие типологии комбинированной токсичности в экспериментах «*in vivo*» и «*in vitro*» при действии наночастиц  $Mn_3O_4+NiO$ . Научно обоснован биопрофилактический комплекс, направленный на защиту организма от вредного влияния изученной комбинированной токсичности. Экспериментально доказана эффективность биопрофилактического комплекса при влиянии комбинаций наночастиц и растворимых солей на организм.

Наряду с этим, ею убедительно обоснованы такие важные аспекты проблемы комбинированной токсичности как: - новый риск-ориентированный подход к классификации трёхфакторной комбинированной токсичности; - общность всех принципиальных закономерностей комбинированного токсического (в том числе, генотоксического) действия металлов и металлоидов не только в ионно-молекулярном, но и в нано-состоянии; сложные соотношения между токсикодинамическими и токсикокинетическими феноменами комбинированного действия; - возможность существенного повышения устойчивости организма к действию бинарных и тройных комбинаций токсичных солей или наночастиц с помощью комплексов биопротекторов. Важную роль играет использование автором вышеупомянутого математического моделирования комбинированного токсического действия, результаты которого используются как ценное дополнение к логическому анализу экспериментальных данных».

По мнению ведущей организации, «...диссертация Минигалиевой Ильзиры Амировны на тему «Характеристика типов комбинированной токсичности металлов и металлоидов как основа гигиенической оценки многокомпонентного загрязнения среды», представленная на соискание учёной степени доктора биологических наук, является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей разработку научных основ выбора типа комбинированной токсичности неорганических загрязнителей производственной среды при многофакторном воздействии как основы гигиенической оценки многокомпонентного загрязнения. По своей актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне, методическим подходам диссертационная работа соответствует критериям п.9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Минигалиева Ильзира Амировна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 - «Гигиена»».

Соискатель имеет 31 работу по теме диссертации, общим объемом 13,5 печатных листа, 14 статей в отечественных журналах, рекомендованных ВАК, и 17 – в международных (англоязычных) и 2 патента на изобретение. Объем публикаций в научных журналах и сборниках трудов составляет от 1 до 28 страниц. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Minigaliyeva I.A.** Toxicodynamic and toxicokinetic descriptors of combined chromium (VI) and nickel toxicity / Minigaliyeva I.A., Katsnelson B. A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Panov V. G., Varaksin A.N., Makeyev O. H., Sutunkova M.P., Loginova N.V., Kireyeva E. P., Grigoryeva E.V., Slyshkina T. V., Ganebnykh E. V., Grebenkina S. V.// *International Journal of Toxicology*.- 2014.- V.33(6).- P. 498-505.
2. **Минигалиева, И.А.** Некоторые токсикодинамические и токсикокинетические особенности комбинированной субхронической интоксикации шестивалентным хромом и никелем/ И.А. Минигалиева, Е.П. Киреева, Е.В. Григорьева // *Медицина труда и промышленная экология*. - 2014. - №6. - С. 35-39.
3. **Minigaliyeva I.A.** Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II,III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors / Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Panov V.G., Varaksin A.N., Grigoryeva E.V., Meshtcheryakova E.Y. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2015. - V.16(9). - P. 22555-22583.
4. **Минигалиева И.А.** Комбинированная субхроническая токсичность наночастиц оксидов никеля и марганца и её ослабление от комплекса биопротекторов / Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Шур В.Я., Валамина И.Е., Макеев О.Г., Панов В.Г., Григорьева Е.В. // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2016.- №10. - С.25-28.
5. **Minigaliyeva I.A.** Attenuation of adverse health effects of metallic nanoparticles with innocuous bioprotectors: mechanistic hypotheses and experimental results / Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Valamina I.E., Shur V.Ya.,

Shishkina E.V. // Journal of Clinical Toxicology. - 2016. - V.6. - № 6. - P.156.

6. **Минигалиева И.А.** Некоторые закономерности комбинированной токсичности металлооксидных наночастиц / Минигалиева И.А. // Токсикологический вестник. – 2016. - №6(141). - С.18-24.
7. **Minigalieva I.A.** In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors / Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Valamina I.E., Zubarev I.V., Makeyev O.H., Meshtcheryakova E.Y., Klinova S.V. // Toxicology. - 2017. -V.380. – P.72-93
8. **Minihalieva I. A.** Experimental study and mathematical modeling of toxic metals combined action as a scientific foundation for occupational and environmental health risks assessment (a synthesis of results obtained by the Ekaterinburg research team, Russia) / Minihalieva I. A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Klinova S.V. // Toxicology Reports. – 2017. – V.4. - P.194-201
9. **Minigalieva I.A.** Are in vivo and in vitro assessments of comparative and combined toxicity of the same metallic nanoparticles compatible, or contradictory, or both? A juxtaposition of data obtained in some experiments with NiO and Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles / Minigalieva I.A, Bushueva T.V, Fröhlich E., Meindl C., Panov V.G, Varaksin A.N, Shur V. Ya, Shishkina E.V., Gurvivh V.B., Katsnelson B.A. // Food and Chemical Toxicology. – 2017. - 109(1). – P. 393-404

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от доктора биологических наук, профессора, заведующей лабораторией генетической токсикологии с группой цитогистологии ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения РФ г. Москва Фаины Иссаковны Ингель; от доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой гигиены и экологии ФКБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» Галии Максutowны Насыбуллиной; от доктора медицинских наук, доцента, главного специалиста-эксперта отдела организации и обеспечения деятельности Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, профессора кафедры гигиены и медицинской экологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет Минздрава России» Татьяны Николаевны Унгурану; от доктора биологических наук, профессора ФИЦ института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН Михаила Павловича Мошкина.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается содержанием диссертационной работы, формулой паспорта научной специальности «14.02.01 - Гигиена», компетентностью официальных оппонентов и ведущей организации в данной сфере, подтвержденной наличием публикаций по соответствующей тематике в рецензируемых научных журналах.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**Диссертация выполнена** на тему, отличную от кандидатской диссертации;

**Разработан** новый метод анализа характеристики трёхфакторной комбинированной токсичности, основанный на принципе выявления изменений типа двухфакторной токсичности на фоне влияния третьего фактора, положенный в основу предложенной новой классификации трёхфакторной комбинированной токсичности.

**Доказаны:**

- комбинированное токсическое действие подчиняется общим принципам и критериям оценки, как для растворимых солей, так и для элементно-оксидных наночастиц;
- единые закономерности комбинированной токсичности характерны для сочетанного действия химических и физических вредных факторов производственной среды ( на примере совместного воздействия на крыс фторида натрия и постоянного магнитного поля);
- неполное соответствие типологии комбинированной токсичности при действии наночастиц NiO и Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, определенные в опытах «*in vitro*» и экспериментальных исследованиях «*in vivo*»;
- Токсикодинамические взаимовлияния при изучении комбинации растворимых солей никеля и хрома являются основными по сравнению с токсикокинетическими.

**Предложены** для повышения резистентности организма к комбинированному токсическому действию химических веществ новые эффективные биопрофилактические комплексы, содержащие яблочный пектин, глютамат натрия, глицин, N-ацетилцистеин, витаминно-микроэлементные добавки (витамины А, Е и С, селен, йод, кальций), а также препарат рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**Доказано** комбинированное воздействие приоритетных веществ промышленных предприятий цветной и черной металлургии, загрязняющих производственную и окружающую среду, во многих случаях носит аддитивный или более, чем аддитивный характер. Каждая изученная бинарная и трехчленная комбинация не имеет однозначно определенного

типа комбинированной токсичности, который зависит от эффекта токсического действия, выраженности этого эффекта и соотношения доз.

**Разработана** новая классификация трёхфакторной комбинированной токсичности, основанная на двухэтапном подходе к этой оценке, позволяющая осуществлять оценку изменения типа двухфакторной токсичности на фоне влияния третьего фактора.

**Раскрыто**, что предложенный принцип анализа трёхфакторной комбинированной токсичности при субхроническом воздействии трёх бинарных ( $MnCl_2+K_2Cr_2O_7$ ,  $NiCl_2+K_2Cr_2O_7$ ,  $MnCl_2+NiCl_2$ ) и трёхфакторной комбинации ( $K_2Cr_2O_7+NiCl_2+MnCl_2$ ) позволил определить - 4 эффекта из 32 показателей, которые становятся более неблагоприятными (класс А) при рассмотрении в качестве фоновой экспозиции к любому из этих трёх металлов; 5 эффектов становятся менее неблагоприятными (класс Б); 6 эффектов не изменяются (класс В). Вероятность того, что такая трёхкратная воспроизводимость случайна, чрезвычайно низка ( $p \ll 0,001$ ).

**Выявлены** единые закономерности комбинированной токсичности в сериях субхронических экспериментов с наночастицами  $PbO$ ,  $TiO_2$ ,  $SiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $CuO$ ,  $Mn_3O_4$ ,  $NiO$  и  $ZnO$  и растворимыми солями.

**Изложены доказательства** высокой эффективности биопрофилактических комплексов, ослабляющих генотоксический эффект.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

- Результаты диссертационной работы используются при оценке рисков для здоровья и контроле за соблюдением гигиенических нормативов на основе экспериментально установленных типов комбинированной токсичности.
- Установлены основные типы комбинированной токсичности в отношении приоритетных загрязнителей для металлургии и машиностроения.
- На основании полученных исследований разработано информационно-методическое письмо «Об оценке и ограничении рисков для здоровья, связанных с комбинированной токсичностью химических загрязнителей производственной среды и среды обитания» утверждено Руководителем Федеральной службы Роспотребнадзора А.Ю. Поповой 15.06.2017 № 01/7746-17-32.
- Обосновано и апробировано в токсикологических экспериментах применение ряда биопротекторов, повышающих устойчивость организма к комбинированной токсичности (патенты Российской Федерации на изобретение № 2597157 и №2642674).
- Разработан и апробирован новый принцип к анализу характеристики трёхфакторной комбинированной токсичности (патент Российской Федерации на промышленный образец № 98409).
- Результаты исследований внедрены в практическую деятельность учреждений Роспотребнадзора в Свердловской области в системе социально-

гигиенического мониторинга (справка о внедрении от 27.03.19 № 66-00-09/05-8999-2019).

– Материалы диссертационной работы используются при подготовке учебно-методических документов по дисциплинам «Социально-гигиенический мониторинг», «Управление рисками для здоровья населения» учебного плана подготовки студентов медико-профилактического факультета на кафедре социальной гигиены, организации санитарно-эпидемиологической службы и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (справка о внедрении от 21.09.2018 г.).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- результаты получены по информативным показателям в субхронических и острых экспериментах на крысах при действии нескольких двухфакторных и трехфакторных токсичных комбинаций в форме растворимых солей и наночастиц, а также в экспериментах на клеточных культурах;

- теория построена на работах отечественных и зарубежных ученых, рассматривающих вопросы оценки токсичности по нанотоксикологии, которые проведены на клеточных культурах «in vitro» при явном недостатке исследований на целостном организме и тем более по определению типа комбинированной токсичности;

- идея базируется на необходимости установления особенностей типа комбинированной токсичности для комбинаций приоритетных металлов и металлоидов, в том числе, для наночастиц и сочетанного действия магнитного поля и фтора, а также разработки способов повышения резистентности организма к вредному действию комбинированной токсичности;

- использованы современные методы оценки токсичности и цитотоксичности комбинированного действия токсичных веществ, а также адекватные методы ортогонального математического моделирования с помощью прикладных компьютерных программ.

Достоверность результатов обусловлена логичной схемой построения исследования, аргументированным выбором методов исследования, полностью соответствующих целям и задачам диссертационной работы и необходимым для адекватной интерпретации полученных результатов.

**Личный вклад соискателя** состоит в том, что автором самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, осуществлен сбор и анализ материала по теме диссертации.

Автор лично организовывала и участвовала в экспериментах и анализе полученных данных. Проводила статистическую обработку данных и оценку комбинированной токсичности по построенным изоболограммам.

Автор диссертации разработала и апробировала новый принцип анализа характеристики трёхфакторной комбинированной токсичности, основанный



