

ОТЗЫВ  
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Шарафутдиновой Люции Ахтямовны** «Морфофункциональные изменения нервной, иммунной и репродуктивной систем при воздействии наноразмерного диоксида титана в форме рутила (экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

**Актуальность темы диссертационного исследования**

Диоксид титана ( $TiO_2$ ) широко используется в последние 100 лет в технике, промышленности, в том числе при производстве различных видов потребительской продукции. Благодаря своей уникальной способности интенсивно рассеивать электромагнитное излучение всех длин волн видимого диапазона данное «радикально» белое вещество получило распространение в качестве пигмента («титановые белила») в лакокрасочной промышленности, при изготовлении косметической продукции, лекарственных препаратов, а также в роли популярной пищевой добавки - красителя E171. Использование этой пищевой добавки разрешено в России в составе кондитерских изделий (включая жевательную резинку), рыбной продукции, биологически-активных добавок, напитков. Как правило, норматив безопасного использования E171 не устанавливается, и данная пищевая добавка может использоваться в количестве, диктуемом соображениями технологии («закладка по ТД»). Отношение к E171, как к безопасной добавке, обусловлено представлениями об этом веществе, как о биологически инертном и не абсорбируемом в желудочно-кишечном тракте. Однако, в последние 10-15 лет широкое распространение получило производство рутильной и анатазной модификаций  $TiO_2$  в наноформе, то есть в виде наночастиц (НЧ) диаметром менее 100 нм (типично 20-60 нм). НЧ благодаря своим малым размерам обладают рядом особых свойств, включая повышенную растворимость, химическую и каталитическую активность, способность захватываться клетками. Основными областями применения наноразмерного  $TiO_2$  являются фильтры и очистители воздуха, фотохимические катализаторы, солнцезащитные кремы и мази. Вместе с тем, имеются данные, что и  $TiO_2$  «пищевых» градаций может содержать значительное количество НЧ. В научной литературе был получен большой объём информации о том, что  $TiO_2$  в наноформе не является биологически инертным, и может оказывать различные виды токсического действия на живые организмы. В связи с этим, различные международные организации, отвечающие за безопасность пищевой продукции, на протяжении 2017-2019 годов подняли вопрос о полном запрете использования содержащего наноформу  $TiO_2$  в пищевой продукции и косметике. Потенциальные риски наноразмерного  $TiO_2$  широко обсуждается в настоящее время и в России. Однако, учитывая большие объёмы использования этой добавки и её

важные технологические характеристики, обоснование её запрета может потребовать дополнительной научной аргументации. В этой связи, тема диссертационной работы Л.А. Шарафутдиновой, в которой с помощью морфологических, иммуногистохимических и физиологических методов охарактеризовано влияние наиболее распространенной рутильной модификации нано-TiO<sub>2</sub> на морфофункциональное состояние интегрирующих систем организма – иммунной, нервной, а также репродуктивной, является **высоко актуальной** и представляет большой интерес как для формирования общей теории воздействия наночастиц на живые системы (известной как проблема «нанотоксичности»), так и для практики контроля и санитарно-гигиенического нормирования TiO<sub>2</sub>, содержащегося в потребительской продукции.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Л.А. Шарафутдиновой, вытекает, во-первых, из проведенного автором детального анализа большого числа источников, отвечающих критериям научной достоверности и полноты, опубликованных в российских и зарубежных рецензируемых научных журналах и изданиях. Во-вторых, научные положения, выводы и рекомендации диссертации обоснованы результатами собственных исследований автора, выполненных на достаточном объеме экспериментального биологического материала с использованием как классических (методы гистохимии, эмбриологии и оценки репродуктивной токсичности), так и современных высокотехнологичных морфологических методов, включая иммуногистохимические, электронно-микроскопические методы и атомно-силовую микроскопию), а также таких информативных в отношении оценки деятельности ЦНС методов физиологии, как изучение поведенческих реакций и электроэнцефалография. Наноформа использованного в исследовании TiO<sub>2</sub> подтверждена данными физико-химического анализа. Все эксперименты проведены автором с постановкой соответствующих контролей, в соответствии с действующими нормативно-методическими документами по оценке безопасности наноматериалов, все положения и выводы сформулированы на основе статистически достоверных результатов морфометрических определений и других количественных тестов. Автором сформулирована обладающая внутренним единством, непротиворечивая концепция воздействия TiO<sub>2</sub> на использованные биологические тест-системы, хорошо согласующаяся с существующими научными представлениями в области влияния НЧ на морфологию организма животных, и являющаяся их дальнейшим логически обоснованным развитием. Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Л.А. Шарафутдиновой, не вызывает сомнений.

**Научная новизна.** В диссертационной работе Л.А. Шарафутдиновой впервые охарактеризованы морфофункциональные изменения органов лимфоидной, нервной и репро-



дуктивной систем крыс при воздействии рутильной формы  $\text{TiO}_2$  в виде частиц с размером в нанодиапазоне, вводимых внутрижелудочно или интраназально в экспериментах продолжительностью до 30 суток. При этом показано, что НЧ  $\text{TiO}_2$  в дозах, приблизительно соответствующих их потреблению человеком, при внутрижелудочном введении вызывают опустошение коркового вещества в тимусе, редукцию белой пульпы в селезенке, снижение пролиферативной активности клеток в сочетании с увеличением числа гибнущих клеток по механизму апоптоза. В лимфатических узлах в этих условиях наблюдалась гиперплазия В- и Т-зон, макрофагальная реакция в синусах. При воздействии НЧ  $\text{TiO}_2$  на нейтрофилы периферической крови в модельной системе *in vitro* с использованием атомно-силовой микроскопии впервые установлено, что при действии НЧ на клетки происходят изменения морфологии их поверхности и реологических свойств (жесткости) мембран, что указывает на возможность уменьшения скорости миграции клеток, их задержке и агрегации в микроциркуляторном русле. В печени животных, получавших  $\text{TiO}_2$  внутрижелудочно, на фоне дистрофических изменений и повышения активности циркулирующих аминотрансфераз выявлено увеличение численности CD68+ макрофагов, повышение пролиферативной активности гепатоцитов.

При интраназальном введении крысам НЧ  $\text{TiO}_2$  автором выявлены дегенеративные изменения нейронов, явления активации астроцитов и процессов ангиогенеза. Установленная по данным морфологического исследования нейротоксичность  $\text{TiO}_2$  получила независимое подтверждение в изменениях биоэлектрической активности нейронов фронтальной и теменной областей коры головного мозга крыс, а также в повышении тревожности и уровня ориентировочно-исследовательской активности животных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

Впервые получены данные о репродуктивной токсичности НЧ  $\text{TiO}_2$  для самцов и беременных самок крыс. На фоне перорального введения НЧ  $\text{TiO}_2$  в сперматогенном эпителии определялись дистрофические изменения: уменьшение его толщины, дезорганизация слоев, появление клеток с признаками дегенерации, снижение пролиферативной активности, сокращение числа c-kit+ стволовых клеток. В течение беременности были выявлены увеличение показателей предимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной смертности, а также признаки снижения скорости роста и морфофункционального развития потомства в период раннего постнатального онтогенеза. Таким образом, как следует из анализа работы, результаты диссертационного исследования Л.А. Шарафутдиновой обладают существенной научной новизной.

**Теоретическая** значимость результатов работы Л.А.Шарафутдиновой заключается в обосновании единого подхода к морфофункциональной оценке действия искусственных НЧ на показатели лимфоидной, нервной и репродуктивной систем крыс, то есть интегрирующих систем, обеспечивающих выживание как индивидуального организма, так и вида

в целом. В результате проведенных исследований получены представляющие большое значение для теории нанотоксикологии (в её цитологическом и морфологическом аспекте) данные о системном характере воздействия металлооксидных НЧ при естественном пути поступления. Результаты работы Л.А. Шарафутдиновой открывают новые перспективы углубленных исследований специальных и отдаленных эффектов, оказываемых искусственными наночастицами на жизнедеятельность на организменном и популяционном уровнях.

**Практическая** значимость результатов диссертационного исследования Л.А. Шарафутдиновой состоит в обосновании эффектов системного токсического действия НЧ  $\text{TiO}_2$ , содержащихся в различных видах потребительской продукции, при их поступлении в организм пероральным и ингаляционным/интраназальным путем. Выявленные морфофункциональные изменения в ключевых, в том числе и регуляторных, системах показали, что при длительном воздействии НЧ  $\text{TiO}_2$  те его дозы, которые могут (с поправкой на применяемую биологическую модель) поступать в организм человека с пищевыми продуктами, косметическими средствами, лекарственными препаратами, и с учетом возможности аккумуляции, способны создавать угрозы для здоровья существующего и будущих поколений. Полученные данные о влиянии длительного воздействия рутильной формы нанодисперсного  $\text{TiO}_2$  на иммунную, нервную и репродуктивную системы могут стать основой для дальнейших исследований по установлению безопасных уровней его содержания в продовольственных товарах, лекарственных препаратах, средствах гигиены и т.д., где их используемые количества не регламентируются нормативными документами. Результаты работы могут быть использованы при уточнении оценок рисков, создаваемых НЧ  $\text{TiO}_2$  для здоровья человека и при разработке рекомендаций по управлению рисками. Научные факты, представленные в работе, могут быть использованы в качестве аргументации при разработке изменений и дополнений к Техническим регламентам, регулиующим использование  $\text{TiO}_2$  в потребительской продукции в России и странах ЕАЭС.

**Достоверность** данных, полученных в работе Л.А. Шарафутдиновой, определяется репрезентативностью проведенного биологического эксперимента (271 крыса обоих полов, не считая их потомства, плюс 20 донорских образцов для *in vitro* тестов), высоким методическим уровнем исследований, проведенных с использованием современных, специфичных, чувствительных, высокоинформативных морфологических, иммуногистохимических, биохимических, физиологических и функциональных методов и тестов, количественным характером полученных данных морфометрических определений, проведенной по всем ключевым показателям эксперимента статистической обработкой с применением адекватных методов математической статистики. Исследования на животных осуществлялись автором в контролируемых условиях вивария, с участием всех надлежащих контролей; дизайн эксперимента получил одобрение Этического комитета. Таким обра-



зом, достоверность полученных в работе Л.А.Шарафутдиновой данных не вызывает сомнения.

**Личный вклад соискателя** в разработку научной проблемы состоит в планировании исследования, постановке цели и задач, выборе методов исследования и подборе адекватных маркеров, проведении экспериментов, заборе материала для исследования, анализе экспериментального материала, статистической обработке, теоретическом обобщении результатов исследования, подготовке и сопровождении публикаций.

#### **Соответствие работы паспорту специальности**

Тематика исследований, представленных в диссертационной работе Л.А.Шарафутдиновой, соответствует следующим разделам паспорта специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология:

- «исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов;
- молекулярные, иммунологические и физиологические аспекты изучения клеток многоклеточных, малоклеточных и одноклеточных организмов в норме и патологии;
- разработка экспериментальных моделей, методов цитологической диагностики, морфометрии, маркерной гисто- и цитохимии и др.».

#### **Публикации по теме работы**

Результаты, представленные в диссертационной работе Л.А.Шарафутдиновой, опубликованы в общей сложности в 40 печатных работах, в том числе в 14 статьях в рецензируемых журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов диссертационных работ по специальности 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология». Результаты проведенных исследований представлены автором (самостоятельно и в соавторстве) на 16 Международных и Всероссийских научных съездах и конференциях. Тематика всех публикаций автора, представленных в автореферате, соответствует специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология и содержанию проделанных исследований, все результаты, полученные автором в работе, получили отражение в научных публикациях.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Л.А.Шарафутдиновой по своей структуре, объёму, содержанию соответствует современным требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 257 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», главы «Результаты собственных исследований», «Обсуждения результатов», заключения, восьми выводов и списка цитируемой литературы. Работа сопровождается 69 рисунками и 14 таблицами. Список литературы включает 584 наименования (100 на русском и 484 на иностранных языках). Автором сформулированы 5 положений работы, выносимых на защиту.

Во введении сформулирована проблема исследования и обоснована её актуальность, поставлены цель и задачи, отражены новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с большим интересом и демонстрирует в целом хорошее знание автором вопроса о типах искусственных НЧ, их применении в медицине и в потребительской продукции, токсических эффектах, оказываемых НЧ  $\text{TiO}_2$  и родственными нанообъектами, включая проявления иммунотоксичности, органотоксичности, нейротоксичности и репродуктивной токсичности. Данные, собранные автором в обзоре литературы, органично использованы при обосновании цели, задач и методов исследования, логично учтены при последующем обсуждении собственных результатов.

В разделе «Материалы и методы» приведены сведения об объеме исследования (использованном биологическом материале), дизайне экспериментов на животных, дана физико-химическая характеристика использованной рутильной формы  $\text{TiO}_2$  как наноматериала со средним диаметром частиц 40-60 нм, изложены в логической последовательности методы исследования, включая гистохимические, иммуногистохимические (окраска иммунопероксидазным методом на специфические клеточные биомаркеры CD68, Ki-67, c-kit+, VEGFR-1/Flt), электронно-микроскопические, АСМ, биохимические, физиологические (ЭЭГ, Вейвлет-анализ, поведенческие тесты), эмбриологические, методы оценки репродуктивной токсичности.

В главе собственных исследований представлены полученные автором данные об изменениях, вызываемых введением НЧ  $\text{TiO}_2$  в морфофункциональных параметрах иммунной системы, печени, миндалевидного комплекса головного мозга, семенников лабораторных животных, результаты оценки влияния НЧ на нейтрофилы периферической крови в модельных системах *in vitro*, данные эмбриологических, биохимических, нейрофизиологических и поведенческих тестов на животных, обработанных наноразмерным  $\text{TiO}_2$ .

В частности, автором показано, что пероральное введение рутильной модификации  $\text{TiO}_2$  в наноразмерной форме приводит к выраженным морфофункциональным изменениям лимфоидных органов (тимуса, селезенки, поверхностных шейных лимфатических узлов), которые сопровождаются нарушением процессов пролиферации, повышением интенсивности апоптоза клеток. В тимусе выявлена морфологическая картина акцидентальной инволюции, приводящей к гипотрофии органа, в селезенке обнаружена редукция белой пульпы с опустошением Т- и В-зависимых зон, в поверхностных лимфатических узлах шеи определяется гиперпластическая реакция лимфоидной ткани. Эффекты НЧ  $\text{TiO}_2$  в отношении нейтрофилов периферической крови проявились в значительном изменении морфологии клеток и повышении ригидности (жесткости) их плазматических мембран, что косвенно указывает на нарушение миграционной способности лейкоцитов. Следстви-



ем интраназального поступления НЧ  $TiO_2$  явились морфофункциональные нарушения в гиппокампе и центральном ядре миндалевидного комплекса головного мозга, заключающиеся в повреждении нейронов, изменении нейро-глиального соотношения, активации процессов ангиогенеза и сопровождающиеся нарушением функциональных характеристик ЦНС (изменение биоэлектрической активности головного мозга, снижение ориентировочно-исследовательской активности, нарастание негативно-эмоционального состояния). Значительные изменения у животных, подвергшихся воздействию наноматериала, происходили в репродуктивной сфере самцов, что проявилось деструктивными изменениями сперматогенного эпителия и интерстициальной ткани семенников, уменьшением количества c-kit<sup>+</sup> стволовых клеток и снижением их пролиферативной активности. Действие НЧ  $TiO_2$  на беременных самок крыс сопровождалось повышением уровня эмбриональной смертности, нарушением как антенатального, так и раннего постнатального развития потомства, что свидетельствует об эмбриотоксическом влиянии наночастиц. При оценке раздела собственных исследований нельзя не отметить тщательность и высокое качество оформления работы, наглядность иллюстраций и, особенно, превосходное качество цветных микрофотографий и электронных микрофотографий.

В заключении к работе данные, полученные в собственных исследованиях, обобщены и сопоставлены с текущим уровнем научной литературы в мире по вопросу оценки влияния искусственных наночастиц на организм человека и теплокровных животных.

Выводы к диссертационной работе Л.А.Шарафутдиновой сформулированы в 8 пунктах. Выводы информативны, конкретны, соответствуют поставленным задачам исследования, и отражают все основные полученные результаты.

В автореферате диссертации Л.А.Шарафутдиновой излагаются основные идеи и выводы диссертации, показывается вклад автора в проведенное исследование, степень новизны и практическая значимость полученных результатов, содержатся сведения об организации, в которой выполнялась диссертация, об оппонентах и ведущей организации, о научном консультанте соискателя, приводится список публикаций автора, в которых отражены научные результаты диссертации. Автореферат содержит все необходимые разделы и полностью соответствует диссертации по содержанию.

#### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Несмотря на высокую оценку диссертационной работы Л.А.Шарафутдиновой в целом, к работе имеются некоторые второстепенные замечания и вопросы.

В главе «Обзор литературы» автор излагает большой объем материала об исследованиях токсических эффектов самых различных наноматериалов и наночастиц для человека и животных. При этом много внимания уделяется таким видам наночастиц и наноматериалов, которые, за исключением своей принадлежности к нанодиапазону размеров, имеют мало общего по своим физико-химическим свойствам и механизмам действия с

наночастицами диоксида титана. В особенности это относится к углеродным нанотрубкам, наночастицам металлов (серебро и золото) и частицам промышленных и дизельных «выхлопов». На взгляд оппонента было бы целесообразно сместить внимание в обзоре на оценку токсического действия собственно  $TiO_2$  и сходных по свойствам оксидных НЧ.

При изложении литературного материала автором допущен ряд фактических неточностей. Так, например, на с.23 обзора ошибочно указано, что фуллерены состоят «исключительно из 60 атомов углерода». На с.27 автор пишет, что «производство нанодисперсного  $TiO_2$  составляет 70% от общего объема производства пигментов во всем мире». Анализ содержания данной при этом ссылки (№ 123 по списку литературы), показывает, что речь идет в действительности, не о производстве наночастиц, а об общем объеме изготовления пигментного  $TiO_2$  (титановых белил), преобладающая часть которого и в настоящее время выпускается по-прежнему не в наноформе. При этом следует различать светорассеивающие (определяющие «белизну») и светопоглощающие свойства  $TiO_2$ . Если вторые в наибольшей степени присущи НЧ, то первые - «традиционным» титановым белилам с частицами микронного размера. Очень важному для оценки научно-практической значимости работы вопросу об относительном содержании НЧ в различных марках и лотах диоксида титана и в конечной продукции в обзоре уделено недостаточно внимания.

По тексту работы имеются неоднократные ссылки на введение животным «наноразмерных частиц лития». Следует понимать, что «наноразмерные частицы *лития*» в данном контексте - это химический нонсенс и в действительности, как следует из содержания цитируемых работ, речь идет о карбонате лития, который к тому же, будучи растворимым в воде веществом, не способен к значимой персистенции в виде НЧ в живых организмах. В числе мелких замечаний к оформлению работы следует указать, что на рис.30, в обозначении по оси абсцисс, по-видимому, переставлены местами обозначения АЛТ и АСТ.

В порядке дискуссии по диссертации следует отметить, что задача определения содержания НЧ  $TiO_2$  во внутренних органах животных не входила в задачи работы. Однако данная информация важна для интерпретации полученных результатов и обсуждения механизмов выявленных автором эффектов. Данные по этому вопросу в литературе противоречивы. С одной стороны, имеется достаточно много работ, в которых накопление титана (как химического элемента) в органах и тканях (включая головной мозг) было выявлено с использованием химического (элементного) анализа. Однако, эти результаты были получены, как правило, только при очень длительном (от 60 суток и более) введении НЧ животным и, во вторых, имеющиеся в организме фоновые уровни титана могли значительно снизить точность таких определений. С другой стороны, оппоненту не известны публикации, где НЧ  $TiO_2$  были бы выявлены в органах и тканях животных с помощью признаваемого в нанобиологии в качестве «золотого стандарта» метода электронной мик-



роскопии (за исключением единственной работы, где НЧ были выявлены в небольших количествах в клетках слизистой оболочки тонкой кишки после очень искусственного внутрикишечного введения в высокой дозе). По данным старых (1980-ые гг) электронно-микроскопических исследований И.А.Морозова с соавт., НЧ оксида лантана ( $\text{La}_2\text{O}_3$ ), весьма близкие по свойствам к НЧ  $\text{TiO}_2$ , практически не способны проникать через неповрежденный эпителий кишки. Имеется и целый ряд работ, в том числе сделанных с использованием высокочувствительных радиоизотопных методов, которые показали, что при остром (однократном) внутрижелудочном введении НЧ  $\text{TiO}_2$  обладают очень малой (если не нулевой) биодоступностью.

Второй вопрос, который было бы уместно обсудить, касается механизмов токсического действия. Диссертант в неявном виде проводит на протяжении работы идею о том, что они основаны на процессах генерации свободных радикалов и АФК в результате воздействия НЧ, проникающих в биологическую ткань. Если для интраназального пути введения НЧ это более-менее очевидно (путь проникновения НЧ в мозг по обонятельному нерву «в обход» гематоэнцефалического барьера хорошо изучен), то для случаев внутрижелудочного введения НЧ в свете вышеизложенного это представляется менее вероятным. Вместе с тем, автор оставляет без внимания альтернативное объяснение, которое могут получить многие из установленных в работе эффектов, связанное с воздействием НЧ  $\text{TiO}_2$  на микробиом (микробиоценоз) толстой кишки. По данному вопросу в настоящее время имеется довольно обширная литература, избежавшая внимания автора. Микроорганизмы толстой кишки (как симбиотические, так и патогенные) способны самым активным образом влиять на организм хозяина, включая его иммунную и репродуктивную системы, печень и даже головной мозг за счет кишечной абсорбции их метаболитов и токсинов, которые, в отличие от минеральных НЧ, обладают высокой биодоступностью. Было бы желательно услышать позицию диссертанта по этим двум дискуссионным вопросам.

Указанные замечания относятся к сфере интерпретации представленных в работе фактов и к её оформлению, и ни в какой степени не затрагивают сущности полученных автором результатов, и не сказываются на общей высокой оценке данной работы.

### **Заключение**

#### **Соответствие диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»**

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что диссертация Шарафутдиновой Л.А. «Морфофункциональные изменения нервной, иммунной и репродуктивной систем при воздействии наноразмерного диоксида титана в форме рутила (экспериментальное исследование)», является обладающей внутренним единством, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как

новое крупное научное достижение в области изучения влияния диоксида титана в нано-форме на морфофункциональное состояние интегрирующих систем организма – иммунной, нервной и репродуктивной. Результаты диссертационного исследования имеют большое научно-практическое значение для клеточной биологии, цитологии и гистологии, иммунологии, патоморфологии.

По своей актуальности, научной новизне и научно-практической значимости, адекватности методических подходов, объёму выполненных исследований и достоверности полученных результатов, составу публикаций по теме исследования диссертационная работа Шарафутдиновой Л.А. полностью соответствует паспорту специальности «клеточная биология, цитология, гистология», требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а диссертант - **Шарафутдинова Люция Ахтямовна** достойна присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук.

Официальный оппонент:

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

И.В.Гмошинский



Гаммисетова И.В.  
Шарафутдинова Л.А. Прошла  
20 19

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), 109240, г.Москва, Устьинский проезд д.2/14.Тел. (495) 698-53-60; (495) 698-53-71; Факс (495) 698-53-79; e-mail gmosh@ion.ru, mailbox@ion.ru; www.ion.ru