

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Пермский федеральный
исследовательский центр
Уральского отделения
Российской академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)

филиал

«Институт экологии и генетики
микроорганизмов
Уральского отделения
Российской академии наук»
(«ИЭГМ УрО РАН»)

614081, Пермский край, г. Пермь, ул. Голева, д.13
Тел.: (342) 280-74-42, факс: 280-92-11
www.iegm.ru, e-mail: info@iegm.ru
ОКПО 15731815, ОГРН 1025900517378
ИНН 5902292103, КПП 590343001

от 28.04.2022

№ 337-ИЭ/ 2171-98

на № _____

от _____

УТВЕРЖДАЮ

Директор «Института экологии и генетики
микроорганизмов Уральского отделения
Российской академии наук» - филиала
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Пермского
федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии
наук, д.м.н., профессор

С.В. Гейн

2022 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Тороповой Яны Геннадьевны на тему «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология

Актуальность проблемы

Разработка новых подходов для лечения различных заболеваний с помощью нанотехнологий является актуальной проблемой современной биомедицины. Различные наноструктуры могут быть использованы как отдельные терапевтические и диагностические агенты, а также могут выполнять транспортную функцию для таргетной доставки лекарственных препаратов к участку патологического процесса в организме. В последнее время активно развивается современное направление тераностики, которое заключается в сочетании возможностей диагностики и терапии за счет использования препаратов, которые являются одновременно и терапевтическим, и диагностическим агентом. В качестве такого агента особое внимание привлекают магнитные наночастицы оксида железа, поскольку они обладают характеристиками, позволяющими решать диагностические задачи и совмещать при этом как физическое воздействие за счет их способности к генерации тепла, так и таргетную доставку лекарственных препаратов. Диссертация Тороповой Я.Г. посвящена важной проблеме – исследованию патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа и подтверждению их перспектив для применения в тераностике и, несомненно, актуальна, поскольку до настоящего времени остаются нерешенными вопросы, связанные с механизмами действия магнитных наночастиц на органы и системы организма.

Имеющиеся в литературе данные о токсических эффектах наночастиц оксида железа разнообразны и зачастую противоречивы, что объясняется различиями в характеристиках нанообъектов и экспериментальных условий. Между тем, комплексный подход к оценке эффектов наночастиц при их планируемом в клинической практике способе введения и выявление их основных патофизиологических эффектов с сопоставлением их с характеристиками нанообъектов позволит приблизиться к созданию агентов тераностики на основе наночастиц оксида железа.

Связь с планом научных работ

Диссертационное исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема № 42 «Разработка технологий магнитоуправляемой доставки лекарственных препаратов в зону повреждения».

Научная новизна исследования

В ходе работы над диссертационным исследованием Торопова Я.Г. впервые обнаружила способность наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида снижать уровень активных форм кислорода в интактных условиях, а также в условиях окислительного стресса.

Тороповой Я.Г. выявлены эффекты наночастиц магнетита на функциональную активность артериальных сосудов в различных условиях (в интактных условиях, в условиях изменяющейся скорости кровотока).

Соискателем впервые обнаружена способность наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида снижать уровень активных форм кислорода в различных условиях (в интактных условиях и условиях окислительного стресса).

В рамках экспериментального обоснования концепции магнитоуправляемой доставки с помощью магнитных наночастиц оксида железа на оригинальном стенде (Патент на изобретение № 2694509) подтверждено прохождение наночастиц магнетита через стенку изолированного сосуда крысы и их селективное накопление в участке воздействия магнитным полем. Также впервые подтверждена пассивная и магнитоуправляемая доставка в опухоль наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида при их внутривенном введении мышам.

Соискателем установлено, что наночастицы магнетита по сравнению с композитными наночастицами обладают наименьшим повреждающим действием на эндотелий и на систему крови, а также обеспечивают наименьшие токсические системные эффекты при многократном внутривенном введении.

На основании проведенных исследований, посвященных сравнительной оценке влияния модифицированных оболочками наночастиц магнетита на морфофункциональное состояние сосудов, на генерацию активных форм кислорода клетками крови, а также оценке их системных эффектов при внутривенном введении крысам соискателем

определены наиболее перспективные варианты наночастиц для разработки новых технологий адресной доставки лекарств – наночастицы магнетита с оболочкой из полилактида и наночастицы с оболочкой из альбумина.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Полученные Тороповой Я.Г. результаты носят фундаментальный и прикладной характер, поскольку с одной стороны, позволяют расширить, систематизировать фундаментальные знания, касающиеся патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа (как модифицированных, так и немодифицированных оболочками), а с другой – позволяют использовать полученные данные для разработки новых тераностических агентов на основе исследованных видов наночастиц.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационного исследования Тороповой Я.Г. рекомендуется использовать в учебном процессе при разработке учебных пособий, курсов лекций, практикумов для студентов, слушателей циклов повышения квалификации. Также их целесообразно использовать в научно-исследовательской работе, связанной с изучением механизмов действия наноструктур, планируемых для клинического использования. Кроме того, полученные результаты и выводы необходимо учитывать при разработке систем таргетной доставки лекарственных препаратов на основе наночастиц.

Личный вклад соискателя

Личный вклад Тороповой Я.Г. состоит в выборе направления и организации исследования, разработке экспериментальных протоколов, непосредственном участии на всех этапах получения результатов, анализа экспериментальных данных, подготовки публикаций.

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

Работа иллюстрирована табличным материалом и рисунками, полностью подтверждающими объективность исследования. Для достижения поставленной цели соискателем сформулированы адекватные задачи. Алгоритм и методология исследования структурированы в соответствии с целью и задачами. Основой достоверности полученных соискателем данных является достаточный объем экспериментального материала для проведения статистического анализа. Высокая степень достоверности полученных результатов обеспечена также использованием широкого набора современных методов, сертифицированных реактивов, компьютерных программ статистического анализа полученных данных.

Объем и структура диссертации

Работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 304 страницах компьютерного текста и состоит из Введения, «Обзора литературы», «Материалов и методов исследования», трех глав (3, 4, 5) с результатами собственных исследований, Заключения, Выводов, Практических рекомендаций и Списка литературы.

Обзор литературы основывается на 359 источников (27 отечественных и 332 зарубежных авторов), указанных в списке литературы. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей и 77 рисунками, что существенно способствует пониманию содержания работы.

Во *Введении* автор четко формулирует актуальность исследования, цель и задачи для ее достижения, положения, выносимые на защиту, определяет новизну, практическую и теоретическую значимость работы. Цель соответствует названию работы.

Обзор литературы изложен ясно, отражает противоречивые и нерешенные вопросы, касающиеся патофизиологических механизмов токсичности наночастиц оксида железа, содержит информацию о способах модификации их поверхности, о патофизиологических аспектах применения наночастиц оксида железа для таргетной доставки цитостатических препаратов.

Методы, использованные при выполнении экспериментальной части работы и описанные в главе «*Материалы и методы*» современны, уместно применимы и позволяют эффективно решить поставленный в работе задачи.

Содержание *Главы 3 и 4* включает описание всех экспериментальных подходов, реализуемых в работе от оценки структурно-морфологических особенностей перспективных для тераностики материалов до их прогнозируемого взаимодействия с клетками и тканями организма. Описанные эксперименты позволяют сформулировать заключение и выводы в соответствии с целью и задачами выполненного исследования.

Каждая из глав завершается кратким резюме с лаконичным и понятным обсуждением полученных результатов, а также списком авторских публикаций по тематике глав собственных исследований.

Завершает работу общее *Заключение*, в котором систематизированы полученные данные.

Выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют цели и задачам исследования, которые логично согласованы с целью.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Полученные в результате проведенных экспериментов данные в достаточной мере представлены в профессиональном научном сообществе. Материалы диссертационной работы прошли апробацию на российских и международных научно-практических

конференциях и отражены в публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. В числе 29 научных работ, подготовленных на основе выполненного исследования, 17 представлены в изданиях, рецензируемых ВАК и входящих в международные базы данных; 2 главы в коллективных монографиях, получен патент РФ на изобретение.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации логично структурирован, отражает цель, задачи, методы исследования, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, выводы и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

Для уточнения ряда рассматриваемых проблем хотелось бы задать автору **следующие вопросы:**

1. *Можно ли называть оксид железа естественным метаболитом? Утверждение в тексте работы есть, но не хватает соответствующей ссылки.*
2. *Чем обоснован выбор концентрации вводимых в эксперимент МНЧ?*
3. *Находясь в какой среде агрегировали МНЧ1 и не агрегировали МНЧ2 и МНЧ3 и/или наоборот? Можно ли эти данные экстраполировать на ситуацию, когда МНЧ окажутся в сосудистом русле человека, в окружении полного спектра компонентов крови?*
4. *Как будут взаимодействовать МНЧ с клетками иммунной системы, что абсолютно неизбежно и первоначально при внутривенном введении? Как это согласуется с выводом о токсичности/нетоксичности МНЧ?*
5. *Почему для оценки воспалительного процесса выбраны именно уровни интерлейкина-1 β и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1? А что при этом с уровнями: С-реактивного белка, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α ?*
6. *Что представляет из себя «белковая корона», образующаяся на поверхности МНЧ при их введении в кровяное русло, есть ли различия в её составе по отношению к МНЧ1, МНЧ2, МНЧ3, имеет ли это значение в части прогнозируемого применения?*
7. *Каков уровень предельно допустимого накопления МНЧ в печени, равно, как и в других упомянутых органах с точки зрения опасно/безопасно? Каковы механизмы эвакуации МНЧ из организма?*

8. Можно ли утверждать, что привлекательные свойства МНЧ, послужившие основанием для уверенности в возможности их применения в тераностике, сохранятся при функционализации поверхности частиц распознающими молекулами и/или терапевтическими средствами?

Кроме того, хотелось бы сделать некоторые **замечания**, касающиеся материалов диссертации:

Главное и очевидное требование к разрабатываемым фармпрепаратам, и тераностика не исключение, – безопасность и эффективность. Возможно, именно это обстоятельство до сих пор не позволило появиться на рынке конструкций, эффективных в диагностике и лечении на основе магнитных частиц. С этой точки зрения представленный диссертационный труд несомненно интересен. При этом привлекательность, ценность, ощущение законченности были бы безусловно выше, если бы в части исследования безопасности присутствовало изучение взаимодействия МНЧ с клетками иммунной системы и компонентами крови в целом. Что же касается эффективности, то об этом пока говорить рано, а оценивать некорректно. Ведь исследовались возможные средства доставки, а не готовые конструкции, получение которых вполне может внести свою лепту в свойства частиц.

Высказанные замечания не умаляют достоинств проведенного исследования и не снижают позитивного впечатления о диссертационной работе Тороповой Я.Г.

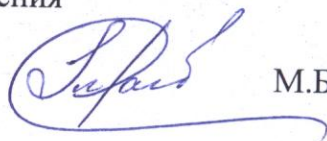
Заключение

Диссертационная работа Тороповой Я.Г. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в исследовании патофизиологических механизмах действия магнитных наночастиц оксида железа и определению перспектив их использования в тераностике. Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов имеет существенное значение для биомедицины по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки, и соответствует разделу II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями и ред.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Отзыв на диссертацию Тороповой Я.Г. «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» заслушан и обсужден на заседании проблемной комиссии по специальности 14.03.09

Клиническая иммунология и аллергология «ИЭГМ УрО РАН», протокол № 1 от 20.04.2022 года.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории экологической иммунологии
«Института экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук» -
филиала Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Пермского федерального
исследовательского центра Уральского отделения
Российской академии наук,
доктор биологических наук


М.Б. Раев

Подпись д.б.н. Раева М.Б. заверяю
главный специалист по кадрам





М.В. Корепанова

Организация, адрес организации: «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИЭГМ УрО РАН»), 614081, Пермский край, г. Пермь, ул. Голева, д. 13, тел. 8 (342) 280-77-94; e-mail: info@iegm.ru

Отзыв ведущей организации – ИЭГМ УрО РАН – поступил 04.05.2022 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02



И.А. Тузанкина

С отзывом ведущей организации ознакомлена 04.05.2022 года

Соискатель



Я.Г. Торопова