

## ОТЗЫВ

На автореферат 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 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей)

Применение наноматериалов для диагностики и лечения различных заболеваний на сегодняшний день является одним из приоритетных научных направлений в биомедицине. Особенно актуальной задачей при этом является разработка агентов тераностики, позволяющих одновременно сочетать диагностическое и лечебное воздействие с помощью различных наночастиц. Однако разработка таких агентов существенно ограничивается отсутствием однозначного представления о механизмах их действия на биологические объекты различного уровня. Актуальность диссертационного исследования Тороповой Яны Геннадьевны не вызывает сомнения и определяется необходимостью исследования патофизиологических механизмов действия наночастиц оксида железа (представляющих особый интерес в качестве многофункциональных агентов) для оценки возможности их использования в целях тераностики.

Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Выводы исследования сформулированы четко и объективно, соответствуют поставленной цели и задачам. Для решения поставленных задач автор использовал значительный объем экспериментального материала, а также внушительный спектр методических подходов с применением современного оборудования, что убеждает в надежности полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования прежде всего заключается в комплексности работы по исследованию патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа. Комплексный подход позволил выяснить, что наночастицы магнетита оказывают наименьшее повреждающее действие на эндотелий и на систему крови, а также наименьшие системные токсические эффекты при многократном внутривенном введении. Также несомненной научной новизной обладают данные по влиянию наночастиц оксида железа на эндотелий. Данный вопрос

изучен детально в различных экспериментах с использованием немодифицированных и модифицированных наночастиц, в ходе которых впервые определено, что внутривенное введение наночастиц магнетита снижает способность артерий брыжейки к сокращению в интактных условиях и повышает в условиях изменяющейся скорости кровотока. Впервые на оригинальной стендовой установке подтверждено активное прохождение при воздействии магнитного поля наночастиц магнетита через стенку изолированного сосуда крысы, а также подтверждена пассивная и активная (магнитоуправляемая) доставка в опухоль наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида при их внутривенном введении мышам. Также в ходе работы определены наиболее перспективные варианты для разработки новых технологий адресной доставки лекарств – наночастицы магнетита с оболочкой из полилактида и наночастицы с оболочкой из альбумина.

Результаты диссертационного исследования Тороповой Яны Геннадьевны имеют большое значение как для проведения дальнейших фундаментальных исследований, посвященных исследованию биологических эффектов наночастиц, так и для дальнейших разработок технологий адресной доставки лекарств и агентов тераностики на основе наночастиц оксида железа. Последнее четко отражает практическую ценность работы.

По теме диссертационной работы опубликовано 29 научных работ, из них 17 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, 1 патент РФ, 2 главы в коллективных монографиях.

Автореферат изложен в логической последовательности и в традиционной форме с достаточным уровнем представленности иллюстративного материала, написан грамотным научным языком.


Таким образом, диссертация Тороповой Яны Геннадьевны «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике», представленная на соискание степени доктора биологических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – исследованы патофизиологические механизмы действия наночастиц оксида железа и определены перспективы их использования в тераностике.

По объему выполненных исследований, их достоверности, актуальности и новизне диссертация полностью соответствует требованиям, указанным в разделе II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (с послед. изм. и ред.), и может быть представлена к защите в диссертационном совете по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3. – согласно новой Номенклатуре научных специальностей), а ее автор Торопова Яна Геннадьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3. – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

Согласна на сбор, обработку, хранение, размещение в сети “Интернет” моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015), необходимых для работы Диссертационного Совета.

Доктор биологических наук, профессор РАН,  
главный научный сотрудник,  
руководитель лаборатории патофизиологии,  
ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья  
семьи и репродукции человека» Даренская Марина Александровна

Подпись Даренской М.А.  
удостоверяю  
Начальник отдела  
кадров  
Можаев С.Н.



«5» мая 2022 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д.16. Телефон +7 (3952) 20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

## **ОТЗЫВ**

на автореферат диссертации Яны Геннадьевны Тороповой 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

На сегодняшний день продолжается поиск новых эффективных подходов к лечению различных патологических состояний. Одним из направлений такого поиска является тераностика, сочетающая в себе лечебное и диагностическое воздействие с помощью различных по составу наночастиц. Особый интерес среди имеющегося многообразия наночастиц представляют магнитные наночастицы оксида железа, что прежде всего связано с их многофункциональностью. Однако отсутствие понимания о патофизиологических механизмах действия данных наночастиц с учетом их физических и химических свойств, а также способа введения в организм, является серьезной преградой для их использования в медицине. Диссертационное исследование Яны Геннадьевны Тороповой направлено на изучение патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа в аспекте их применения в качестве средства тераностики и, несомненно, является актуальным.

В ходе проведения исследования автором получены новые знания о системных эффектах немодифицированных и модифицированных различными органическими оболочками наночастиц оксида железа, их влиянии на функцию эндотелия, на выработку активных форм кислорода. Также автором впервые подтверждена пассивная и магнитоуправляемая доставка в опухоль наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида при их внутривенном введении мышам, а также прохождение наночастиц магнетита через стенку изолированного сосуда под действием внешнего магнитного поля.

Объем проведенной работы, использованный набор методов и подходов, включая методы статистического анализа, позволяет полностью решить сформулированные задачи в рамках достижения цели исследования. Сформулированные автором научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и логичны.

Основные результаты исследования отражены в 17 статьях, представленных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus, в 2 главах коллективных монографий, получен Патент на изобретение RU 2694509 Cl, 15.07.2019. Также полученные результаты доложены и обсуждены на конференциях различного уровня.

Автореферат оформлен в классическом стиле, иллюстрирован в достаточном объеме, включает в себя информацию об актуальности исследования, содержит сформулированные цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, информацию о методах исследования.

Полученные результаты изложены в логической последовательности и полностью соотносятся с выводами.

Принципиальных замечаний и вопросов по работе нет.

Таким образом, материалы автореферата Яны Геннадьевны Тороповой позволяют составить полное представление о выполненной автором работе и сделать вывод о том, что диссертация Яны Геннадьевны Тороповой «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» является не только концептуальным, но и крупным научным вкладом в патофизиологию, посвященным решению актуальной для медицины научной проблемы – исследованию патофизиологических механизмов действия наночастиц оксида железа и экспериментальному доказательству перспектив их применения в тераностике.

Докторская диссертация Яны Геннадьевны Тороповой соответствует паспорту специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки, а также полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335), а автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 – патофизиология.

Профессор кафедры патофизиологии  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
Заслуженный деятель науки РБ

д.м.н., профессор (шифр специальности: 14.03.03 – патофизиология)

04.05.2022 г.

Еникеев Дамир Ахметович

Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

Тел.: +7 (347) 273-85-71

Раб.: +7 (917) 340-38-42

E-mail: [enikeev@mail.ru](mailto:enikeev@mail.ru)



## **ОТЗЫВ**

**На автореферат 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 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой  
Номенклатуре научных специальностей)**

Диссертационная работа Тороповой Я.Г. посвящена одной из важных и актуальных проблем биомедицины – патогенетическому обоснованию возможности использования в качестве агентов тераностики магнитных наночастиц оксида железа. Работа представляет собой комплексное исследование, содержащее результаты изучения механизмов действия немодифицированных и модифицированных оболочками наночастиц оксида железа и способов их применения в качестве средства адресной доставки лекарств. Совокупность научных данных, представленных в современной литературе, не дает однозначного ответа о влиянии наночастиц данного вида на структуру и функции различных органов и систем организма. Кроме того, авторы научных трудов не всегда соотносят изучаемые эффекты наночастиц с их планируемым способом и режимом применения в клинической практике.

В своей работе Торопова Я.Г. провела комплексное экспериментальное исследование с использованием различных современных методик, а также применила адекватные методы статистической обработки полученных данных. В итоге автором получены объективные данные о механизмах действия немодифицированных наночастиц оксида железа различного состава и

модифицированных различными оболочками наночастиц магнетита при их внутривенном введении. Экспериментально подтверждена возможность таргетного накопления наночастиц с помощью приложенного магнитного поля.

Проведенное исследование позволило установить, что наночастицы магнетита с немодифицированной поверхностью, а также наночастицы с оболочками из полилактида и альбумина обладают наименьшими повреждающими эффектами на физиологические параметры организма и могут быть использованы в тераностике. Сформулированное представление о механизмах действия наночастиц может быть использовано в качестве основы при разработке многофункциональных систем адресной магнитоуправляемой доставки лекарственных препаратов.

Автореферат построен по классической схеме, материал изложен последовательно и логично. Цель и задачи сформулированы четко, в соответствии с темой диссертационного исследования. Выводы обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и научным положениям, защищаемым автором. Основные результаты диссертации отражены в опубликованных автором работах.

Таким образом, на основании представленной в автореферате информации можно заключить, что работа Тороповой Я.Г. отвечает требованиям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №1024 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ №1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к докторским диссертациям. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) по биологическим наукам. Соискатель – Торопова Яна Геннадьевна -

заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015), необходимых для работы диссертационного совета Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН.

Заведующий кафедрой патологической физиологии

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

д.м.н., профессор



Екатерина Васильевна Жданова

Подпись ЗАВЕРЯЮ: учёный секретарь совета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России С.В. Платицына



«17» мая 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России).

Адрес организации: 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская д.54.  
Тел.: +7 (3452) 20-21-97. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru



## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Яны Геннадьевны Тороповой** 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

Совершенствование методов терапевтического воздействия на очаг патологического процесса включает использование многофункциональных агентов на основе наночастиц различной природы. Обеспечение с их помощью эффективности и безопасности лечения в сочетании с возможностью диагностики лежит в основе такой современной стратегии в медицине как тераностика. При разработке агентов тераностики прежде всего необходимо учитывать их биосовместимость и безопасность, для подтверждения которых необходим ряд исследований, проводимых в условиях, учитывающих их планируемое клиническое использование. Понимание основ взаимодействия наночастиц с биологическими структурами различного уровня позволяет оценивать возможность их применения для задач тераностики. Наночастицы оксида железа, обладающие уникальным сочетанием характеристик, таких как способность к нагреву, визуализации, управлению магнитным полем, являются перспективными с точки зрения их разработки в качестве потенциального многофункционального агента тераностики. К сожалению, несмотря на имеющиеся данные по биологическим эффектам различных наночастиц, включая наночастицы оксида железа, на данный момент отсутствует полное понимание механизмов, лежащих в основе их действия. Исходя из этого, актуальность диссертационной работы Яны Геннадьевны Тороповой, посвященной изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе действия магнитных наночастиц оксида железа и перспектив их применения для задач тераностики, не вызывает сомнений.

Автореферат диссертации содержит описание основных наиболее значимых серий экспериментов, а также их обсуждение и полностью отражает основное содержание работы, которая носит комплексный характер, что является её сильной стороной. Изучение автореферата свидетельствует, что достоверность полученных результатов обеспечивается большим объемом экспериментальных исследований, использованием современных, надежных и информативных методов, применением адекватных методов статистической обработки данных. Работа хорошо структурирована и логично построена; полученные данные отличаются новизной, доминирующий личный вклад автора в диссертационную работу не вызывает никаких сомнений.

Автореферат содержит все необходимые разделы, написан хорошим научным языком и не вызывает значительных замечаний по форме, способу изложения или содержанию. Есть лишь несколько незначительных замечаний: не всегда соблюдаются правила округления цифровых данных (см. например, таблицы 1 и 2); на некоторых изображениях (рис. 15 и 20) не указан масштаб, одного указания увеличения недостаточно для оценки истинного размера объектов.

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы и полностью отражают результаты исследования. Результаты работы нашли свое отражение в 17 статьях в изданиях, рецензируемых ВАК и входящих в международные базы данных, в 2 главах в коллективных монографиях, а также доложены на целом ряде всероссийских и международных научных форумов. Автором также получен патент РФ на изобретение.

Представленные в автореферате данные демонстрируют, что диссертационная работа Яны Геннадьевны Гороповой по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полностью отвечает критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученых степеней, установленными «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утверждённым постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с последними изменениями), и может быть представлена к защите в диссертационном совете, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

«16» мая 2022 г.

Профессор кафедры общей физиологии  
ФГБОУ Санкт-Петербургского государственного  
университета, доктор биологических наук



Кривой Игорь Ильич



Подпись *И.И. Кривого*  
ЗАВЕРЯЮ *О.С. Вишневская*  
*16.05.2022 г.*

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, Литер А,  
ФГБОУ Санкт-Петербургский государственный университет,  
Биологический факультет, кафедра общей физиологии; тел: (812) 328-95-89,  
e-mail: iikrivoi@gmail.com

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Кубышкина Анатолия Владимировича на автореферат 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 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей)

Исследование патофизиологических эффектов наночастиц в аспекте их применения для тераностики представляется актуальным, поскольку без понимания закономерностей взаимодействия наночастиц с клетками, органами и системами организма невозможно создание основ для разработки новых нанотехнологических методов диагностики и лечения. Магнитные наночастицы оксида железа являются для этих задач перспективным видом наночастиц, поскольку обладают необходимым спектром физических и химических характеристик, позволяющих сочетать различные виды воздействия на поврежденную ткань организма, а также диагностировать очаг патологии и мониторировать эффективность лечения. Однако, имеющая в современной научной литературе информация не является достаточной для формирования единого представления о спектре физиологических и патофизиологических эффектов данных наночастиц.

В ходе подготовки диссертации Тороповой Я.Г. выполнен огромный объем экспериментальных исследований в различных экспериментальных условиях на самом высоком методическом уровне. Изучены гемосовместимость немодифицированных наночастиц оксида железа, их системные эффекты при однократном и многократном внутривенном введении экспериментальным животным, влияние наночастиц на сократительную и релаксационную функции артерий в интактных условиях, а также их эффекты на вазомоторные реакции, системную гемодинамику и микроциркуляцию у крыс в условиях изменяющейся скорости кровотока, проанализировано влияние немодифицированных наночастиц оксида железа на гемодинамические параметры и показатели микроциркуляции в условиях *in vivo* и *ex vivo* при наличии внешнего магнитного поля. Также автором проведены исследования, направленные на изучение механизмов действия модифицированных различными оболочками наночастиц магнетита. Так, автор выполнил сравнение патофизиологических эффектов модифицированных различными оболочками наночастиц при их однократном внутривенном введении крысам, их влияние на генерацию активных форм кислорода в динамике инкубации с кровью, эффекты их внутривенного введения в отношении морфофункционального состояния сосудов. Для подтверждения перспектив применения немодифицированных и модифицированных оболочками наночастиц для адресной доставки лекарств, автор также провела весьма ценные с позиции полученных данных эксперименты в стендовых условиях и в условиях целого организма экспериментального животного. Сформированные автором научные положения полностью соответствуют полученным данным. Выводы конкретны и корректны. Полученные автором данные, несомненно, обладают теоретической и практической ценностью. По результатам исследования автором опубликовано 29

работ, в том числе - 17 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, и входящих в международные базы данных, 1 патент, 2 главы в коллективных монографиях. Результаты также неоднократно апробированы на международных и российских конференциях.

Вопросов и замечаний по оформлению и содержанию автореферата не имею.

На основании данных автореферата Тороповой Яны Геннадьевны считаю, что диссертационная работа «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» по актуальности проблемы, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне и значимости полученных результатов соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным п. 9. Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года (с изменениями), а автор работы Торопова Яна Геннадьевна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

Проректор по научной деятельности,  
заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии  
Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. Вернадского»  
доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин Анатолий Владимирович

«16» 05 2022

Согласен на сбор, обработку,  
хранение и размещение в сети «Интернет»  
необходимых для работы Диссертационного Совета  
моих персональных данных  
(в соответствии с требованиями Приказа  
Минобрнауки России № 662 от 01. 07. 2015 г.).

Служебный адрес: 295007, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Вернадского 4, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. Вернадского».

Сайт: <http://cfuv.ru>.

Тел.: 8 (3652) 554-940, 8 (3652) 554-906. E-mail: [Kubyshkin\\_av@mail.ru](mailto:Kubyshkin_av@mail.ru).



Кубышкин А.В. подтверждаю  
Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского»  
05 2022 г.

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук Меньшиковой Елены Брониславовны на автореферат диссертации Гороповой Яны Геннадьевны «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 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология

Целью диссертационного исследования Гороповой Яны Геннадьевны явилось исследование патофизиологических механизмов действия немодифицированных и модифицированных органическими полимерными оболочками магнитных наночастиц оксида железа при различных режимах их внутрисосудистого введения, а также экспериментальное обоснование возможности использования данных наночастиц для магнитоуправляемой доставки лекарств в ткани. Актуальность избранной темы не вызывает сомнений ввиду активно развивающегося на сегодняшний день направления тераностики, предполагающего возможность применения нанотехнологий. Однако для минимизации возможных негативных эффектов использования наночастиц в тераностической практике необходимо составить представление о механизмах их действия на организм. Данные литературы характеризуются разрозненностью сведений о патофизиологических эффектах наночастиц в целом и об эффектах магнитных наночастиц оксида железа в частности.

Автором аргументировано изложена актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, убедительно раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Для решения поставленных задач Я.Г. Горопова использовала достаточное для обеспечения доказательности количество животных, а также применила современные методы патофизиологии. Полученные данные были подвергнуты адекватному статистическому анализу. При планировании исследования автором были учтены имеющиеся в литературе данные о механизмах токсического действия наночастиц (в частности, свободнорадикальный механизм, гемолитическая активность наночастиц, влияние на эндотелий), а также планируемый способ их введения в организм в клинических условиях. Немаловажным является включение в исследование раздела, посвященного оценке агрегативной устойчивости наночастиц при их нахождении в организме в условиях воздействия магнитного поля. Также автор убедительно обосновывает возможность использования наночастиц для магнитоуправляемой доставки лекарств. Таким образом, Гороповой Яной Геннадьевной получен серьезный массив данных, которые не только представляют теоретический интерес, но и обладают значимой прикладной ценностью.

Выводы сформулированы корректно, обоснованы и полностью основываются на полученных данных.

Разделы автореферата оформлены и изложены в соответствии с установленными требованиями, содержат исчерпывающую информацию. Полученные автором данные защищены патентом РФ «Гидродинамический стенд для исследования проницаемости стенок сосудов для магнитных наночастиц под

воздействием внешнего магнитного поля» (Патент на изобретение RU 2694509 Cl, 15.07.2019 г.). Кроме того, результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались на научно-практических мероприятиях всероссийского и международного уровня, опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus (17 статей).

### Заключение

Содержание автореферата позволяет резюмировать, что диссертационная работа Тороповой Яны Геннадьевны по актуальности проблемы, обоснованности сделанных обобщений и выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. с последн. изменениями и ред.), а автор работы заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети Интернет персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), являющихся необходимыми для работы Диссертационного Совета.

Руководитель лаборатории молекулярных  
механизмов свободнорадикальных процессов  
НИИ экспериментальной и клинической медицины  
Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения "Федеральный исследовательский центр  
фундаментальной и трансляционной медицины" (ФИЦ ФТМ),  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 - «патологическая физиология»)

Меньщикова Елена Брониславовна

05 мая 2022 г.

Подпись Меньщиковой Елены Брониславовны заверяю:  
начальник отдела кадров ФИЦ ФТМ



О.М. Минеева

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный  
исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины". Адрес -  
630117, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2 Телефон:  
+7-383-335-65-37; сайт: <http://www.frcftm.ru>; E- mail: [director@centercem.ru](mailto:director@centercem.ru)

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат 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 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей)**

**Актуальность исследования.** Тераностика является современным направлением, востребованным в различных областях медицины, однако наибольшая применимость данного подхода очевидна для онкологии. Для решения задач тераностики качественно новыми возможностями обладают магнитные наночастицы оксида железа, поскольку они характеризуются уникальным набором физико-химических характеристик, позволяющих одновременно применять различные типы воздействий. Однако их применение в клинической практике ограничивается отсутствием понимания патофизиологических механизмов их действия. Исследованию данного вопроса посвящена диссертация Тороповой Я.Г. Таким образом, актуальность данного исследования очевидна.

**Целью** диссертационной работы Тороповой Я.Г. явилось исследование патофизиологических механизмов действия немодифицированных и модифицированных органическими полимерными оболочками магнитных наночастиц оксида железа при различных режимах их внутрисосудистого введения, а также экспериментальное обоснование возможности использования данных видов наночастиц для магнитоуправляемой доставки лекарств в ткани.

**Результаты работы.** Полученные результаты обладают высокой надежностью ввиду достаточного количества использованных в работе животных, информативных методик и современного оборудования. Автором также применены адекватные методы статистической обработки полученных данных. Полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость, а также, несомненно, обладают научной новизной. К абсолютной

научной новизне можно отнести полученные данные о влиянии немодифицированных и модифицированных наночастиц на эндотелий. Автор определил, что внутривенное введение наночастиц магнетита снижает способность артерий брыжейки к сокращению в интактных условиях и повышает - в условиях изменяющейся скорости кровотока. Также автор на основании целого ряда проведенных исследований обосновал выбор наиболее перспективных кандидатов для разработки новых технологий адресной доставки лекарств – наночастицы магнетита с оболочкой из полилактида и наночастицы с оболочкой из альбумина. Сформулированные автором выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 29 работ, в числе которых: 17 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, 1 патент, 2 главы в коллективных монографиях. Также результаты были обсуждены на конференциях различного уровня.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с действующими требованиями ВАК РФ, вопросов замечаний по оформлению и содержанию нет.

**Заключение.** Материалы, представленные в автореферате, свидетельствуют о том, что диссертационное исследование Тороповой Я.Г. «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит решение научной проблемы в области современной медицины, а именно - исследованы патофизиологические механизмы действия наночастиц оксида железа и обоснованы перспективы их применения в тераностике. По объему выполненных исследований, их достоверности, актуальности, новизне докторская диссертация Тороповой Я.Г. полностью соответствует требованиям, указанным в разделе II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г, а ее автор



заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

Доктор биологических наук,  
заведующая лабораторией нейроэндокринологии  
ФГБУН Института физиологии  
им. И.П. Павлова РАН



Ордян Наталья Эдуардовна

05 мая 2022 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Института физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук.

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Телефон: (812) 328-07-01

E-mail: neo@infran.ru



## **ОТЗЫВ**

На автореферат 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 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей)

Актуальность диссертационной работы Тороповой Яны Геннадьевны не подлежит сомнению, поскольку работа посвящена решению крайне важной для современной медицины задачи – изучению патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа и перспектив их применения в тераностике. Тераностика является одной из активно развивающихся областей медицины, однако разработка тераностических агентов сопряжена с необходимостью проведения ряда исследований, позволяющих определить не только потенциальную пригодность агентов для решения задач тераностики, но и исследовать профиль их биосовместимости. Автор предлагает использовать в качестве тераностических агентов магнитные наночастицы оксида железа. Свой выбор автор убедительно обосновывает имеющимися литературными данными о физических, химических и биологических свойствах наночастиц, которые явились основой для разработки дизайна исследования. При этом автор ставит перед собой задачи не только изучить патофизиологические механизмы действия наночастиц при планируемом варианте их клинического использования, но и проводит эти исследования как для немодифицированных, так и для модифицированных наночастиц, что, несомненно, определяет высокую теоретическую и практическую ценность полученных данных. Автор провел большое количество исследований в различных экспериментальных условиях, что позволяет составить полное представление о патофизиологических

механизмах действия данных наночастиц. Крайне важными для разработки агентов тераностики являются результаты, подтверждающие возможность применения наночастиц для магнитоуправляемой доставки лекарств. Данные результаты получены в различных экспериментальных моделях, что не позволяет усомниться в их достоверности и воспроизводимости. Полученные результаты обработаны с использованием корректных методов статистической обработки.

По результатам проведенного Тороповой Яной Геннадьевной исследования опубликовано 29 работ, в том числе: 17 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, 1 патент, 2 главы в коллективных монографиях. Кроме того, полученные результаты были доложены и обсуждены на различных конференциях.

В целом, работа производит хорошее впечатление: структурирована, обоснован дизайн исследования, четко описаны методы и подходы для решения поставленных задач, последовательно и понятно представлены полученные результаты. Выводы корректны, соответствуют полученным результатам. Автореферат оформлен в соответствии с актуальными требованиями ВАК РФ, вопросов и замечаний по его оформлению и содержанию нет.

**Заключение.** Материалы автореферата позволяют сделать заключение о том, что диссертационное исследование Тороповой Яны Геннадьевны «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение важной научной проблемы в области современной медицины - исследование патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа и подтверждение перспектив их применения в тераностике. Работа полностью отвечает требованиям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ № 1024 от 24.09.2013 г. (с последн. изменениями), предъявляемым к докторским диссертациям. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология по биологическим наукам, а Торопова Яна Геннадьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г.).

доктор химических наук, доцент,  
главный научный сотрудник Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Российский научный центр радиологии и  
хирургических технологий имени академика А.М. Гранова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Константин Николаевич Семёнов

Подпись К. Н. Семёнова подтверждаю.

*Секретарь радиологии*

31.05.2022



*О.Л. Колосова*

Почтовый адрес организации: 197758, г. Санкт-Петербург, поселок  
Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Электронный адрес: knsemenov@gmail.com

Телефон: +79522151905