

## СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН (протокол № 6)

г. Екатеринбург

22 июня 2022 г.

Председатель - Черешнев В.А., председатель Совета Д 004.027.02, академик РАН, д.м.н., профессор

Секретарь - Тузанкина И.А., ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ

### ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

**«ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАНОСТИКЕ»**, представленной к.б.н.

Тороповой Я.Г. на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей)

#### *Научные консультанты:*

**Галагудза Михаил Михайлович**, д.м.н., член-корр. РАН (г. Санкт-Петербург)

**Багров Алексей Яковлевич**, д.м.н. (г. Санкт-Петербург)

#### *Официальные оппоненты:*

**Маслов Леонид Николаевич**, д.м.н., проф. (г. Томск),  
**Шамова Ольга Валерьевна**, д.б.н., доцент, член-корр. РАН (г. Санкт-Петербург);

**Шаройко Владимир Владимирович**, д.б.н. (г. Санкт-Петербург)

**Ведущая организация** – Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (г. Пермь).

Екатеринбург – 2022

**Черешнев В.А.,** председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.02 на базе **Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик РАН, д.м.н., профессор.** Информировывает о том, что сегодня, 22 июня 2022 г., состоится заседание дис. совета по защите диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук **Тороповой Яны Геннадьевны** на тему **«Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике»** по специальности 14.03.03 (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре специальностей) – патологическая физиология. Работа выполнена в научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

*Научные консультанты:*

- **Галагудза Михаил Михайлович,** доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Он присутствует на заседании очно.

- **Багров Алексей Яковлевич,** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии и патологии поведения ФГБУН Института эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН. Он отсутствует, представил письменный отзыв.

*Официальные оппоненты:*

1. **Маслов Леонид Николаевич,** д.м.н., профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Он прислал справку о том, что он заболел. Отзыв

был направлен в дис. совет своевременно. Один оппонент может отсутствовать по уважительной причине.

2. *Шамова Ольга Валерьевна*, д.б.н., доцент, член-корр. РАН, заведующая отделом общей патологии и патологической физиологии Института экспериментальной медицины» Минобрнауки России, участвует в заседании дис. совета очно.

3. *Шаройко Владимир Владимирович*, д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры общей и биоорганической химии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Он тоже присутствует на заседании очно.

*Ведущая организация* – Институт экологии и генетики микроорганизмов – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, г. Пермь.

Сообщает о том, что заседание будет проведено в очном и удаленном интерактивном режимах в соответствии с требованиями, указанными в следующих документах:

- Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (приказ Минобрнауки России от 07.06.2021 № 458 «О внесении изменений в Положение...»).

- Информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки России № МН-3/8539 от 28.10.2021 «О работе диссертационных советов в удаленном интерактивном режиме».

- Приказ директора ИИФ УрО РАН № 4 от 24.03.2022 «О проведении заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д.004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН в очном и удаленном интерактивном режимах», ходатайство председателя дис. совета о возможности проведения заседания очно и в удаленном интерактивном режиме.

Информирует также о том, что по указу Губернатора Свердловской области с 3 июня 2022 года в области отменен масочный режим (Указ «О внесении изменений в Указ Губернатора Свердловской области от 19.03.2020 г. № 100-УГ «О введении на территории Свердловской области режима повышенной готовности и принятии дополнительных мер по защите населения от коронавирусной инфекции (COVID-2019) № 271-УГ).

Предоставляет слово ученому секретарю Тузанкиной И.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** На заседании сегодня присутствуют 15 человек из 21 члена диссертационного совета. Кворум имеется. По специальности защищаемой диссертации 14.03.03 – патологическая физиология – 7 докторов наук (3 доктора медицинских наук и 4 доктора биологических наук), остальные 8 членов совета представляют специальность «клиническая иммунология и аллергология».

№	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на собрании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель Совета по Д 004.027.02, академик, д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки	очно	
3	Тузанкина Ирина Александровна	ученый секретарь Совета Д 004.027.02, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
4	Бельтюков Евгений Кронидович	д.м.н., проф., член-корр. РАН, 14.03.09, медицинские науки	очно	
5	Бершицкий Сергей	д.б.н., 14.03.03, биологические		онлайн

	Юрьевич	науки		
6	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
7	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
8	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки	очно	
9	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки	очно	
10	Котомцев Вячеслав Владимирович	д.б.н., профессор, 14.03.03, биологические науки	очно	
11	Мальчиков Игорь Александрович	д.м.н., доцент, 14.03.09, медицинские науки;	очно	
12	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., 14.03.03, биологические науки	очно	
13	Сарапульцев Петр Алексеевич	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки		онлайн
14	Черешнева Маргарита Владимировна	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки;		онлайн
15	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., профессор, 14.03.09, медицинские науки	очно	
	<i>Итого</i>		<b>12</b>	<b>3</b>

Дистанционно принимают участие 3 человека, члены дис. совета: Бершицкий Сергей Юрьевич, д.б.н., 14.03.03, биологические науки; Сарапульцев Петр Алексеевич, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.03, биологические науки; Черешнева Маргарита Владимировна, д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 14.03.09, медицинские науки.

Остальные 12 членов диссертационного совета присутствуют очно.

Отсутствуют по уважительным причинам 6 человек: Бейкин Яков Борисович, д.м.н., профессор, засл. врач РФ, 14.03.09, медицинские науки; Данилова Ирина Георгиевна, д.б.н., доцент, 14.03.03, биологические науки; Леонтьев Сергей Леопольдович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Филимонкова Нина Николаевна, д.м.н., профессор, 14.03.09,

медицинские науки; Цывьян Павел Борисович, д.м.н., профессор, 14.03.03, биологические науки; Якушева Марина Юрьевна, д.м.н., 14.03.03, биологические науки.

Оглашает требования к заполнению явочного листа, озвучиванию вопросов во время участия в дискуссии и голосованию.

Предоставляет слово ученому секретарю совета Тузанкиной И.А. для оглашения перечня представленных в дис. совет документов Тороповой Я.Г.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Уважаемые члены диссертационного совета, в деле присутствуют все необходимые документы. Перечисляет представленные соискателем документы:

- заявление Тороповой Я.Г. от «16» марта 2022 г. в дис. совет о приеме диссертации к публичной защите;

- ходатайство Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова о принятии к защите диссертации Тороповой Я.Г. от 04.03.2022 г.;

- личный листок по учету кадров, заверенный специалистом ОК Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова;

- копия диплома об окончании Кемеровской гос. мед. академии от 20.06.2000 г., присуждена квалификация «провизор» по специальности «фармация», с прил.;

- копия диплома о присуждении ученой степени кандидата биологических наук от 10.02.2014, серия ДКН № 196956 (приказ Минобрнауки РФ № 48/нк-1);

- копии документов о повышении квалификации по 8 программам, с 2015 по 2021 годы:

- «Патофизиология» (72 ч.) в 2015г., удостоверение выдано Санкт-Петербургским мед. университетом;

- «Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств на этапе их доклинического изучения» (144 ч.) в

2016 г., удостоверение выдано научным центром экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (г. Москва);

- «Анализ и обработка данных в задачах медицины и здравоохранения» (72 ч.) в 2019 г., удостоверение выдано Национальным исследовательским университетом ИТМО г. Санкт-Петербурга;

- «GxP в биомедицинских исследованиях» (16 ч.) в 2019 году, удостоверение выдано Санкт-Петербургским химико-технологическим университетом;

- «Фармразработка и доклиническое изучение лекарственных средств. Подготовка программы исследований в соответствии с требованиями Евразийской Экономической Комиссии (ЕЭК)» (36 ч.) в 2019 году, удостоверение выдано НПО «Дом фармации» (Ленинградская обл.);

- «Современные методы бионанотехнологии» (72 ч.) в 2020 г., удостоверение выдано Вятским гос. университетом (г. Киров);

- «Избранные вопросы общей патофизиологии для преподавателей ВУЗов» (36 ч.) в 2021 г., удостоверение выдано Санкт-Петербургским мед. университетом;

- «Специалист в области доклинических исследований» (240 ч.) в 2021 г., удостоверение выдано НПО «Дом фармации» (Ленинградская обл.);

• копия удостоверения об окончании с отличием отделения английского языка, уровень Upper – Intermediate (Верхний - Средний), выдано Комитетом по образованию Санкт Петербурга в 2019 г.;

• обоснование необходимости утверждения двух научных консультантов: д.м.н., член-корр. РАН Галагудзы Михаила Михайловича и д.м.н. Багрова Алексея Яковлевича

• информация о размещении докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 14 марта 2022 г.,

• информация о размещении автореферата докторской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН – 18 марта 2022 г.;

- объявление о защите и размещении автореферата докторской диссертации на сайте ВАК – 21 марта 2022 г.;

- информационная справка о Тороповой Я.Г. (сведения о научных консультантах, выпускающей организации, членах экспертной комиссии дис. совета, ведущей организации, официальных оппонентах);

- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности/уникальности по системе «Антиплагиат» показала – оригинальность автореферата 93,8 %, диссертации – 94,24 %;

- диссертация и 2 экз. автореферата были сданы в библиотеку УрО РАН за 3 (три) месяца до защиты – 21 марта 2022 года.

- 2 справки о внедрении результатов диссертационного исследования *в учебный процесс*:

- кафедры патологической физиологии Института медицинского образования «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова». Справка утверждена директором Института, к.м.н., доцентом Пармон Еленой Валерьевной;

- кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии 1-го Санкт-Петербургского гос. медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Справка подписана проректором по учебной работе Андреем Ильичом Яременко, д.м.н., проф.;

- список научных трудов по теме диссертации - 29 публикаций, из них 17 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК (12), и высокорейтинговых зарубежных журналах, индексируемых в международной реферативной базе данных Scopus (5), получен патент на изобретение «Гидродинамический стенд для исследования проницаемости стенок сосудов для магнитных наночастиц под воздействием внешнего магнитного поля (РФ № 2018132156 от 07.09.2018 г.);

- авторефераты диссертации разосланы 27 апреля 2022 года в 35 организаций, из них 6 обязательных адресов и 29 дополнительных;



- приказ директора ИИФ УрО РАН Соловьёвой О.Э. и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева В.А. о проведении заседания по защите диссертации Тороповой Я.Г. в очном и удаленном интерактивном режиме;
- согласие Тороповой Я.Г. о проведении заседания дис. совета по защите ее диссертационной работы в очном и дистанционном режиме.
- заявления участников заседания (членов дис. совета: Бершицкого С.Ю., Сарапульцева П.А. и Черешневой М.В.) об участии на заседании дис. совета в режиме онлайн.

Документы соответствуют требованиям п.29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утв. приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 г. N 1093.

Разрешите зачитать *характеристику*:

Торопова Яна Геннадьевна в 2000 году окончила Кемеровскую государственную медицинскую академию по специальности «фармация». В 2013 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук на тему: «Экспериментальное обоснование использования липосомальной формы эмоксипина (производного 3-оксипиридина) для коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда» (14.03.03 — патологическая физиология, биологические науки) на базе ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». С 2014 года работает в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, сначала в должности заведующей НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины, а затем – заместителя директора Института экспериментальной медицины по научной работе.

Научные интересы Тороповой Я.Г. связаны с исследованиями в области изучения дисфункции эндотелия при различных патологических процессах, возможности направленной доставки лекарственных средств с помощью наноразмерных носителей, механизмов кардиотоксичности

противоопухолевых средств и кардиопротекции. Неоднократно выступала с научными докладами на различных научных форумах международного, всероссийского и регионального уровней.

Имеет более 80 печатных научных работ, в том числе по теме диссертации 29 опубликованных работ.

Торопова Я.Г. владеет практически всем комплексом методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы в эксперименте. Проявила себя работоспособным и инициативным исследователем, способным решать сложные научные задачи, является вполне сформировавшимся научным работником с разносторонними интересами. Владеет английским языком на уровне upper-intermediate, активно работает с современной научной литературой.

Торопова Я.Г. сочетает научную работу с педагогической деятельностью. Является доцентом кафедры патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ведет практические занятия со студентами лечебного факультета и участвует в реализации рабочих программ по дисциплинам «патологическая физиология», «биомедицинский эксперимент», «практика НИР» и ряду программ дополнительного профессионального образования.

Активно участвует в грантах Министерства науки и высшего образования России, руководит несколькими темами государственного задания Минздрава России, является руководителем доклинических исследований. Являлась руководителем работ по государственному контракту в рамках выигранного конкурса Фонда содействия инновациям.

Яна Геннадьевна дисциплинирована, добросовестна, пользуется уважением коллег.

Проведенный объем исследований позволил Тороповой Я.Г. представить диссертационную работу на тему «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их

применения в тераностике» к защите по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Спасибо, Ирина Александровна. Уточняет, есть ли вопросы к ученому секретарю по представленным документам. Вопросов нет. Предоставляет слово Тороповой Яне Геннадьевне для доклада основных положений диссертации.

**Торопова Яна Геннадьевна.** Докладывает основные положения диссертационной работы (*доклад на DVD-R*).

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Уточняет, есть ли желающие задать вопросы. Пожалуйста, Котомцев Вячеслав Владимирович.

**Котомцев В.В., д.б.н., профессор.** Уважаемая Яна Геннадьевна, в эксперименте использовалось 2 сосуда. Первое – почему взяли венозные сосуды, а не артериальные? Второе – почему взяли мертвые сосуды, а не сосуды брыжейки на живом организме? Так как проницаемость сосудов меняется, возможно, происходит распад клеток?

**Торопова Я.Г.** Уважаемый Вячеслав Владимирович, эксперимент проведен на изолированных сонных артериях крысы. Мы не зря взяли этот сосуд, в силу того, что именно этот сосуд характеризуется достаточно выраженным эластическим каркасом и если мы обеспечиваем магнитоуправляемый транспорт через такую сложную структуру, то мы можем говорить о его эффективности. Что касается жизнеспособности сосуда. Находясь в камере, сосуды перфузировались буферным раствором, который является аналогом плазмы крови. Кроме того, в ходе проведения эксперимента поддерживался температурный режим и аэрация сосуда, что позволяет нивелировать возможность их гибели. Мы можем говорить о том, что при использовании сосуда в данном стенде, мы сохраняем его жизнеспособность в течение всего эксперимента. По нашему опыту (мы работаем с сосудами с методикой миографии, которая по сути является

аналогом данного метода), мы можем сказать, что жизнеспособность сосуда поддерживается около 12 часов. Наш эксперимент продолжался около часа, что позволяет нам делать вывод о том, что в течение этого часа сосуд оставался интактным по отношению к тем условиям, которые его окружали.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Предоставляет слово Юшкову Б.Г.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Глубокоуважаемая Яна Геннадьевна, поскольку Вы защищаетесь по специальности «патологическая физиология», у меня с позиции патофизиолога несколько вопросов.

*Вопрос 1.* Как влияет на проницаемость сосудов магнитное поле? Я имею в виду момент, когда Вы изучаете прохождение частиц через стенку сосуда под влиянием магнита. Эффект может быть связан с влиянием магнитного поля на проницаемость? Проводили ли Вы такие эксперименты?

**Торопова Я.Г.** Уважаемый Борис Германович, таких экспериментов мы не проводили. Но мы и не ставили перед собой такой задачи, поскольку мы позиционируем данный вид наночастиц исключительно для магнитоуправляемой доставки. Поэтому мы можем предполагать вовлеченность и магнитного поля в реализацию обеспечения доставки через повышение проницаемости для наночастиц. Но для нас это не является принципиальным, поскольку для нас важно достичь накопления наночастиц, что мы и сделали.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Следующий вопрос. Во втором выводе фигурирует гемолиз. То есть Вы фиксируете сам факт гемолиза. А какие Вам видятся механизмы этого гемолиза?

**Торопова Я.Г.** Мы предполагаем, что в нашем случае участие свободнорадикального механизма не представляется возможным в силу того, что наши данные демонстрируют способность наночастиц снижать уровень активных форм кислорода. Мы предполагаем, что в условиях нахождения

наночастиц в крови происходит постепенное снижение эластичности мембраны, возможны конформационные изменения гемоглобина в условиях воздействия наночастиц, нельзя исключать и метаболические нарушения, но мы эти эффекты не изучали.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** В Вашей третьей задаче исследования звучит «охарактеризовать органотропность немодифицированных наночастиц...». Тропность к каким органам выражена, и с чем Вы связываете эту тропность?

**Торопова Я.Г.** В нашем случае мы можем предполагать наличие тропности исключительно у композитных наночастиц к миокарду. Причем, согласно нашим данным, данный эффект реализуется исключительно в условиях нахождения наночастиц в присутствии всех компонентов крови, т.е. в условиях *in vivo*. Поскольку проведенные нами эксперименты на изолированном сердце, там, где эти компоненты отсутствуют, не демонстрируют увеличения накопления конкретного вида наночастиц в миокарде ходе эксперимента. Это позволяет нам предполагать, что тропность присутствует, но исключительно в присутствии всех компонентов крови, что, наверное, можно связать с белковой оболочкой.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Слайд 14 откройте, пожалуйста. Максимальное накопление наночастиц наблюдается в печени, селезенке, почках. С чем Вы это связываете? Это органы, через которые вся кровь проходит. Плюс в них максимальное количество фагоцитирующих клеток. Тропность – это свойство органа поглощать частицы или свойство частиц находить определенный орган?

**Торопова Я.Г.** Мы не связываем накопление наночастиц в печени, селезенке и почках с тропностью наночастиц к данным органам. Мы это объясняем, в первую очередь, наличием большого количества крови, которое проходит через эти органы, и их функциями. Но увеличение накопления наночастиц позволяет нам предполагать тропность именно наночастиц к органу.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** 9 вывод откройте, пожалуйста. Вы использовали постоянное магнитное поле. Вы должны создать высокое магнитное поле, которое превосходит магнитное поле в других участках. Какова напряженность магнитного поля? И как Вы обеспечиваете доставку наночастиц в определенное место?

**Торопова Я.Г.** Мы проводили математические расчеты, посвященные определению оптимальных геометрических характеристик магнита и его размещению по отношению к наночастицам. Эти данные не представлены в автореферате, но они отражены в полнотекстовой диссертации. С помощью математических расчетов нами было определено, что магнитное поле должно обеспечивать магнитами с цилиндрическими характеристиками. Также мы рассчитывали нахождение магнитного поля для эффективного взаимодействия с наночастицами. Т.е. здесь есть взаимодействие магнит-наночастица. Для обеспечения магнитоуправляемого транспорта мы осуществляли расчёты для наиболее эффективного взаимодействия.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Культуральные методики. Был ли контроль, показывающий влияние наночастиц на состав культуральной среды, поскольку могут быть изменения состава, под действием магнитного поля также может быть свободнорадикальное окисление.

**Торопова Я.Г.** Мы не проводили таких экспериментов и такой группы у нас не было. Но наши данные проточной цитометрии позволяют оценивать непосредственное влияние наночастиц на эндотелиоциты. Возможно, это совместный эффект влияния наночастиц на клетки и культуральную среду. Но мы не вычленяли отдельные эффекты.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** И последний вопрос. Сократительная и релаксационная способность сосудов исследовалась при действии магнитного поля?

**Торопова Я.Г.** Без магнитного поля в рамках оценки биосовместимости при внутривенном введении.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Почему Вы пишете, что морфологических изменений не наблюдалось, если должно быть накопление наночастиц в стенке сосуда?

**Торопова Я.Г.** Мы оцениваем уже те эффекты, которые были реализованы в организме животного. Мы выделяем изолированные сосуды после воздействия наночастиц в условиях *in vivo* и за это время вполне возможно, что наночастицы прошли через сосуды.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Спасибо.

**Проценко Ю.Л., д.б.н.** Каков период полувыведения наночастиц?

**Торопова Я.Г.** В наших экспериментах через 24 часа мы наблюдали снижение общего экзогенного железа в организме в 2,5 раза. Мы не производили фармакокинетических расчетов, но можем предполагать, что это время составляет около 12 часов.

**Проценко Ю.Л., д.б.н.** Вы пишете, что работы проводили на изолированном сердце. В каких условиях Вы это делали, какие параметры фиксировали? Как оценивали сократительную функцию?

**Торопова Я.Г.** Мы регистрировали систолическое давление, конечно-диастолическое давление, давление, развиваемое левым желудочком и коронарный проток, определяемый как количество перфузата, протекаемого через единицу времени через коронарные сосуды. При этом наблюдали снижение коронарного протока, что связываем с образованием агрегатов наночастиц при воздействии магнитного поля, что вполне ожидаемо. И данное снижение перфузии обуславливает и ухудшение сократительной функции, которые мы наблюдаем в виде повышения конечно-диастолического давления. Мы оценивали косвенные параметры сократительной функции, которые я уже озвучила.

**Проценко Ю.Л., д.б.н.** Спасибо большое.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** У кого-то еще есть вопросы? Людмила Ахметовна, пожалуйста.

**Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент.** Уважаемая Яна Геннадьевна, Вы исследовали эффекты введения немодифицированных наночастиц. За счет чего наблюдаются различия при однократном и многократном введении?

**Торопова Я.Г.** Уважаемая Людмила Ахметовна, несмотря на то, что на первый взгляд кажется, что мы использовали разные дозы при исследовании однократных и многократных введениях наночастиц, эти дозы были сопоставимы. Общая доза при однократном введении составляла 400 мг/кг и осуществлялась дробно – 5 раз. На каждое введение приходилось около 20-24 мг/животное. При многократном введении доза составляла 18 мг/животное. Т.е. дозы были сопоставимы. В связи с этим различия не в характере, а в выраженности эффектов при однократном и многократном введении мы связываем с режимом введения наночастиц. В одном случае – однократное, но дробное. В другом – многократное, ежедневно, в течение 7 дней.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Коллеги, участвующие дистанционно, у вас есть вопросы? Предоставляет слово Бешицкому С.Ю.

**Бершицкий С.Ю., д.б.н.** Какова абсолютная величина напряженности магнитного поля?

**Торопова Я.Г.** Уважаемый Сергей Юрьевич, к сожалению, я сейчас наизусть не воспроизведу характеристики магнитного поля.

**Бершицкий С.Ю., д.б.н.** Есть ли работы по влиянию магнитного поля на эритроциты (например, гемолиз)?

**Торопова Я.Г.** Я таких работ не встречала. Но это представляет интерес, и не только научный, но и практический в рамках обеспечения магнитоуправляемого транспорта.

**Бершицкий С.Ю., д.б.н.** Влияет ли магнитное поле на движение эритроцитов?

**Торопова Я.Г.** Мы таких исследований не проводили и в литературных источниках я таких работ не видела.

**Бершицкий С.Ю., д.б.н.** Спасибо.



**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Все заявившиеся задали вопросы, есть ли еще вопросы, коллеги? Нет. Объявляет технический перерыв.

*Технический перерыв. После перерыва.*

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Продолжаем нашу работу. Уважаемые коллеги, в соответствии с регламентом слово предоставляется научному консультанту, пожалуйста, Михаил Михайлович.

**Галагудза М.М., член-корр. РАН, д.м.н., первый научный консультант.** Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, глубокоуважаемые коллеги. Я хочу сказать о том, что Яна Геннадьевна Торопова работает в Институте экспериментальной медицины Центра Алмазова уже восемь лет, и очень быстро она стала незаменимым работником, незаменимым сотрудником благодаря своим личным качествам, работоспособности. Дело в том, что Центр Алмазова – это очень быстрорастущая организация, все время возникают новые задачи, которые связаны и с проектированием новых лабораторий, вивария, питомника лабораторных животных. Яна Геннадьевна принимала в этом активное участие. Дальше начались доклинические исследования на базе Центра Алмазова, и тоже вклад Яны Геннадьевны в организацию этой работы был очень важным. Потом появились студенты, программа специалитета в Центре Алмазова была запущена, и Яна Геннадьевна выступила как преподаватель по патофизиологии, причем, она пользуется большим авторитетом и у студентов, и у коллег-преподавателей. За хрупкой внешностью Яны Геннадьевны скрывается сильный характер. Она все время работает над собой, совершенствуется, стремится к освоению новых методик, новых знаний, новых компетенций, прекрасно владеет тайм-менеджментом. По существующему канону научный консультант характеризует личность соискателя, но я надеюсь, что члены

диссертационного совета по достоинству оценят и проведенную работу. Благодарю за внимание (*отзыв прил.*).

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Благодарит Галагудзу М.М. Напоминает о том, что второй научный консультант Багров А.Я. на заседании не присутствует, но в деле есть его положительный отзыв, поэтому предлагает его не зачитывать (*отзыв прил.*). Представляет слово ученому секретарю для обзора поступивших ОТЗЫВОВ.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Уважаемые коллеги, в деле присутствует заключение выпускающей организации, в качестве которой выступил ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, утвержденное заместителем генерального директора по научной работе А.О. Конради и подписанное заместителем председателя проблемной комиссии по онкологии и регенеративной медицине, заведующей кафедрой лабораторной медицины и генетики института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России д.м.н., профессором Вавиловой Т.В. (*заключение прил.*). В заключении отмечается практическая значимость работы (получены новые данные фундаментального характера, раскрывающие физиологические и патофизиологические аспекты взаимодействия магнитных наночастиц оксида железа с клетками, органами и системами организма), степень достоверности результатов проведенного исследования, которая обеспечивается большим объемом экспериментального материала, набором современных методов, использования высокотехнологичного оборудования, корректных подходов к статистической обработке данных. Дана оценка ее личного участия, которое заключается в непосредственном участии на всех этапах получения результатов, анализа экспериментальных данных, подготовки публикаций. Указано на соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности патологическая физиология, биологические науки.

Изложенные материалы достаточно полно отражены в опубликованных работах, Торопова Я.Г. неоднократно участвовала в российских и международных конференциях. Зачитывает итоговое *заключение*: диссертация является научно-квалификационной работой, в рамках которой решена актуальная научная проблема, имеющая важное значение для медицины, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «Патологическая физиология». Заключение принято на заседании Проблемной комиссии по онкологии и регенеративной медицине ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (*Протокол заседания № 6 от 16.06.2021 г.*).

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Зачитывает положительный отзыв ведущей организации, который представлен Институтом экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН). Отзыв утвержден директором Института, д.м.н., профессором С.В. Гейном и подписан ведущим научным сотрудником лаборатории экологической иммунологии «ИЭГМ УрО РАН», д.б.н. М.Б. Раевым (*отзыв прил.*). В отзыве рекомендуется, чтобы Торопова Я.Г. результаты и выводы диссертационного исследования. использовала 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. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям. Для уточнения ряда рассматриваемых проблем в отзыве сформулировано 8 вопросов. Разрешите, буду задавать их

по одному.

*1 вопрос.* Можно ли называть оксид железа естественным метаболитом? Утверждение в тексте работы есть, но не хватает соответствующей ссылки.

**Торопова Я.Г.** На сегодняшний день имеются доказательства того, что биогенный магнетит может образовываться в организме. Есть даже количественные характеристики отдельных структур мозга в части содержания в них магнетита. Показано их максимальное содержание в мозжечке, в стволе мозга, в менингеальных оболочках. Источники биомангнетита неизвестны, но предполагается их функция, которая заключается в передаче сигнала магнитных и электромагнитных полей.

*Вопрос 2.* Чем обоснован выбор концентрации вводимых в эксперимент МНЧ?

**Торопова Я.Г.** При проведении исследования мы ориентировались на принцип проведения доклинических исследований, который предполагает подбор доз для выявления конкретных эффектов. Для каждого из проведённых нами экспериментов был проведен пилотный эксперимент с подбором предельно допустимых доз, позволяющих зафиксировать конкретный эффект. В целом при проведении экспериментов *in vivo* мы использовали сопоставимые дозы.

*Вопрос 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?

**Торопова Я.Г.** Мы не изучали отдельно процессы агрегации наночастиц в различных средах – мы не ставили перед собой такой задачи. Однако на основании экспериментов, проведенных *in vivo*, с внутривенным введением наночастиц при воздействии магнитного поля, что в целом отражает ситуацию с внутривенным введением наночастиц человеку мы не наблюдали изменений, которые бы свидетельствовали о выраженной

агрегации наночастиц.

*Вопрос 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?

**Торопова Я.Г.** При взаимодействии наноматериалов с организмом решающую роль играет врожденная иммунная система. Известно, что при попадании наночастиц в кровоток они подвергаются процессу опсонизации, при котором они покрываются белками плазмы (иммуноглобулинами и компонентами системы комплемента), в результате чего такие частицы распознаются фагоцитами и выводятся из системы кровообращения. Однако на сегодняшний день отдельные работы направлены на исследование взаимодействия наночастиц с иммунной системой в разрезе обеспечения терапевтического (в частности противоопухолевого) эффекта. Так, есть данные о том, что наночастицы оксида железа способны за счет поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов изменять их фенотип с противовоспалительного на провоспалительный, тем самым стимулируя противоопухолевый иммунитет. Но в данном случае речь идет о наночастицах как о собственно терапевтическом агенте. Мы перед собой такой задачи не ставили. Мы позиционируем наночастицы исключительно как средство адресной доставки лекарств. В связи с этим, мы не ставили перед собой отдельную задачу по изучению иммунотропных эффектов наночастиц. Что касается отнесения наночастиц к токсичным или нетоксичным. Выводы о профиле биосовместимости исследованных наночастиц базируются исключительно на основании наших оценочных критериев.

*Вопрос 5.* Почему для оценки воспалительного процесса выбраны именно уровни интерлейкина-1 $\beta$  и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1? А что при этом с уровнями: С-реактивного белка, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ?

**Торопова Я.Г.** В данном случае мы вынуждены признать, что характеристика цитокинового профиля действительно неполная. Но, к сожалению, при проведении экспериментов мы были ограничены в объеме биологического материала, а именно крови, получаемой от животных. При этом мы решали большое количество подзадач – мы проводили гематологический анализ крови, коагулометрические исследования, оценивали биохимические показатели. В нашем случае мы просто не могли позволить себе провести полную оценку цитокинового профиля. Но мы и не ставили перед собой такой задачи. В нашем случае для нас достаточным было выявить или не выявить наличие воспалительного процесса на фоне воздействия наночастиц. Для этого мы использовали определение одних из репрезентативных провоспалительных цитокинов.

*Вопрос 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?

**Торопова Я.Г.** Мы исследовали процесс образования белковой короны при нахождении наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния в крови человека. Наночастицы с ядром из диоксида кремния мы не исследовали в силу того, что данный вид наночастиц был исключен из эксперимента на этапе раннего скрининга. В литературе имеются данные о том, что данная корона не всегда является постоянной по своему составу. При попадании наночастиц в кровоток, сначала они покрываются теми белками, которых больше. Но затем происходит замещение превалирующих белков на более тропные. В нашем случае мы этого не наблюдали. В нашем случае на поверхности наночастиц формировался белковый слой, представленный альбумином. С течением времени качественный состав короны не изменялся. Однако наши данные позволяют предполагать, что в ходе инкубации происходит либо увеличение содержания альбумина на поверхности наночастиц, либо изменение их

конформационных свойств. Данные изменения сопряжены с усилением оказываемых наночастицами эффектами, без изменения самого характера эффектов.

*Вопрос 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?

**Торопова Я.Г.** Данных о предельно допустимом накоплении в органах наночастиц нет. И мы перед собой такой задачи тоже не ставили. Нашей задачей было выявление эффектов их нахождения в организме. Что касается эвакуации – при внутривенном введении большинство наночастиц подвергаются опсонизации, что приводит к элиминации наночастиц из кровотока. Установлено, что существует выраженная зависимость кинетики биораспределения от размера, дозы и метода введения наночастиц. Более крупные магнитные наночастицы быстро захватываются макрофагами печени и селезенки, в то время как наночастицы диаметром менее 10 нм попадают в почки и постепенно выводятся с мочой. В целом, считается, что наночастицы магнетита являются наночастицами, поддающимся биологическому разложению. В результате биотрансформации железо из магнитных наночастиц полностью переходит в низкотоксичные формы, откладывается в печени и селезенке и используется организмом по своему усмотрению: для создания эритроцитов, регуляции метаболических процессов и других применений. При этом уменьшается усвоение поступающего с пищей экзогенного железа.

*Вопрос 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?

**Торопова Я.Г.** К сожалению, утверждать мы не можем. Поскольку фармацевтическая разработка лекарственной формы всегда таит в себе немало неожиданностей. Но мы ориентируемся на то, что с лекарствами

работа проводится также. Сначала выявляется активная молекула, которая в процессе разработки превращается в лекарственный препарат. И в ходе этого превращения разработчик минимизирует влияния состава лекарственной формы на данную молекулу. У нас обратная ситуация. Мы не разрабатываем молекулу, мы разрабатываем основу для будущей новой наноформы уже используемого препарата. И в этом случае задача любого разработчика – обеспечить их инертность по отношению друг к другу.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Зачитывает замечание ведущей организации: 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 конструкциям, эффективным 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 наночастиц 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 диссертационном исследовании Тороповой Я.Г.

Оглашает *заключение*: 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 посл. 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, аллергология» Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (*протокол № 1 от 20.04.2022г.*).

В деле присутствует восемь положительных отзывов на автореферат диссертации Тороповой Я.Г. (*отзывы прил.*).

Первый отзыв представила д.б.н., профессор РАН *Даренская Марина Александровна*, г.н.с., руководитель лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). По ее мнению, результаты диссертационного исследования имеют большое значение как для проведения дальнейших фундаментальных исследований, посвященных анализу биологических эффектов наночастиц, так и для дальнейших разработок технологий адресной доставки лекарств и агентов тераностики на основе наночастиц оксида железа. Второй отзыв поступил от д.м.н., проф., ЗДН Республики Башкортостан *Еникеева Дамира Ахметовича*, профессора кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Башкирский гос. мед. университет» Минздрава России (г. Уфа). Он считает, что диссертация Тороповой 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. Есть отзыв от д.м.н., проф. *Ждановой Екатерины Васильевны*, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Тюменский гос. мед. университет» Минздрава России, которая считает, что проведенное исследование позволило

установить, что наночастицы магнетита с немодифицированной поверхностью, а также наночастицы с оболочками из полилактида и альбумина обладают наименьшими повреждающими эффектами и могут быть использованы в тераностике. Четвертый отзыв дал д.б.н. *Кривой Игорь Ильич*, профессор кафедры общей физиологии ФГБОУ «Санкт-Петербургский гос. университет». По его мнению, 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 ее сильной стороной. Прислал отзыв на автореферат д.м.н., проф. *Кубышкин Анатолий Владимирович*, проректор по научной деятельности, зав. кафедрой общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. Вернадского» (г. Симферополь). В отзыве указано, что 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 нанотехнологичных методов диагностики и лечения. Шестой отзыв поступил от д.м.н. *Меньшиковой Елены Брониславовны*, руководителя лаборатории молекулярных свободнорадикальных процессов НИИ экспериментальной и клинической медицины ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск). Она считает работу актуальной, высоко оценивает раздел, посвященный оценке агрегативной устойчивости наночастиц при их нахождении в организме в условиях воздействия магнитного поля. По ее мнению, Тороповой получен серьезный массив данных, которые не только представляют теоретический интерес, но и обладают значимой прикладной ценностью. Есть отзыв д.б.н. *Ордян Натальи Эдуардовны*, зав. лабораторией нейроэндокринологии ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург),

которая высоко оценивает актуальность, научную новизну исследования. К абсолютной научной новизне, по ее мнению, можно отнести полученные данные о влиянии модифицированных и немодифицированных наночастиц на эндотелий. Последний отзыв поступил от д.хим.н., доцента *Семенова Константина Николаевича*, г.н.с. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург). В отзыве указано, что 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.

Все отзывы положительные, в них отмечаются позитивные стороны данной работы, замечаний и вопросов не содержат. Во всех отзывах на автореферат указано, что диссертация полностью соответствует паспорту научной специальности «патологическая физиология», 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. По актуальности, достоверности, объему выполненных исследований, новизне работа отвечает требованиям, установленным разделом II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года (с последними ред. и изм.), а *Торопова Я.Г.* достойна присуждения ученой степени доктора биологических по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

**Черешнев В.А.,** председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН. Благодарит Ирину Александровну. Предоставляет слово

первому официальному оппоненту Шамовой Ольге Валерьевне, д.б.н., доценту, члену-корр. РАН, зав. Отделом общей патологии и патологической физиологии ФГБУН «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

**Шамова О.В., д.б.н., доцент, член-корр. РАН, 1-й официальный оппонент.** Уважаемый председатель, уважаемые члены дис. совета, уважаемый соискатель. В первую очередь хочу поблагодарить за возможность выступить, приехать в ваш замечательный Институт. Хочу сказать, что работа Яны Геннадьевны Тороповой была для меня очень интересной. В нашей организации тоже проводится работа с наночастицами, большой раздел с немагнитоуправляемой доставкой, тем не менее, вопросы токсичности, безопасности наноматериалов у нас тоже возникают. Это тема очень важна – споры идут, в литературе данные противоречивы. Поэтому работа Яны Геннадьевны с комплексным подходом к изучению различных эффектов наносоединений на уровне организма была очень интересной.

Актуальность данного исследования не вызывает сомнения и обусловлена развитием современного направления – тераностики. Адресное воздействие за счет локального накопления лекарственных препаратов в повреждённых участках позволяет повысить их эффективность, а также уменьшить их побочные эффекты, которые связаны, как правило, с низкой избирательностью лекарственного воздействия. Локальное накопление лекарств может достигаться за счет использования наноразмерных структур различного состава. Среди наночастиц используется широкий спектр материалов, включая полимерные мицеллы, углеродные и перфторуглеродные наночастицы, наночастицы неорганической природы, квантовые точки. Зачитывает отзыв. (*отзыв прил.*). Озвучивает некоторые вопросы дискуссионного характера.

*Вопрос 1.* В названии диссертации и во вводной части ее текста указывается, что магнитные наночастицы представляют собой перспективные платформы для тераностики. Ограничивается ли применение

магнитных наночастиц тераностикой опухолей? При каких других патологических процессах могут найти применение магнитные наночастицы для обеспечения одновременной визуализации очага и терапевтического воздействия на него?

**Торопова Я.Г.** Уважаемая Ольга Валерьевна! Существует база клинических исследований, в которой есть данные о текущих исследованиях препаратов на основе магнитных наночастиц и сейчас они представлены более чем 30 протоколами. Согласно данным этой базы, магнитные наночастицы используются не только в онкологии. Магнитные наночастицы успешно прошли клинические испытания по использованию для МРТ-диагностики миокардита после инфаркта. Также они исследуются для неинвазивной визуализации воспаления поджелудочной железы и его купирования при диабете 1 типа. Кроме того, тераностика применима и в стоматологии. В частности, исследуется потенциал использования наночастиц для дезинфекции дентинных канальцев, которые сами по себе очень малы, и бактерии находятся глубоко в ткани. Под контролем магнитного поля наночастицы могут проникать глубоко внутрь дентинных канальцев, где они генерируют тепло также под воздействием магнитного поля, за счет чего уничтожаются бактерии. Такая глубина проникновения значительно отличается в сравнении с ультразвуковым и лазерным орошением. Такое использование тепла для уничтожения бактерий является безопасной альтернативой использованию антибиотикотерапии.

Также обнаружено, что наночастицы могут выявлять и при дистанционном нагревании обеспечивать воздействие на очаги эндометриоза. На сегодняшний день это та патология, которая поддается исключительно хирургическому воздействию. Воздействие наночастицами позволит перейти к фармакологическому воздействию.

**Шамова О.В., д.б.н., доцент, член-корр. РАН, 1-й официальный оппонент.** Я удовлетворена ответом. *Вопрос 2.* При оценке влияния наночастиц магнетита на сосудистую реактивность *in vitro* (брыжеечная

артерия) после их однократного внутривенного введения было показано снижение сократительной активности при неизменной релаксации. При оценке тех же параметров на тех же сосудах после окончания эксперимента с изменяющейся скоростью потока было показано отсутствие изменений сократительной активности и снижение способности к релаксации. Такой противоречивый результат связан только с отличающейся дозой наночастиц или с какими-либо иными факторами?

**Торопова Я.Г.** При проведении эксперимента в условиях изменяющейся скорости кровотока, к сожалению, технически не представлялось возможным выполнить точный аналог введения наночастиц, как это было сделано на бодрствующем животном. В связи с этим, нам пришлось немного изменить режим – с болюсного на более медленное введение. Но мы постарались максимально приблизить дозы наночастиц. Поэтому мы не связываем различия в оказываемых эффектах с данным фактором. В первую очередь, мы связываем изменения в эффектах с различиями в гемодинамических условиях.

**Шамова О.В., д.б.н., доцент, член-корр. РАН, 1-й официальный оппонент.** Спасибо. *Вопрос 3.* Каков предположительный механизм развития гиперцитокинемии в виде повышения концентрации интерлейкина-1 $\beta$  и моноцитарного хемотаксического белка-1 на 15 сутки после однократного внутривенного введения животным магнитных наночастиц?

**Торопова Я.Г.** В задачи нашей работы не входило изучение детальных механизмов воздействия наночастиц на иммунную систему. Можно предполагать, что на 15 сутки еще реализуется процесс биотрансформации наночастиц, что обуславливает проявление воспалительного ответа, который к 31-м суткам полностью нивелируется.

**Шамова О.В., д.б.н., доцент, член-корр. РАН, 1-й официальный оппонент.** Благодарит Яну Геннадьевну за ответы. В целом же, указанные замечания и вопросы не влияют на позитивное восприятие и оценку диссертационной работы. *Оглашает заключение:* Диссертационная работа

Тороповой Яны Геннадьевны на тему: «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальной проблемы: исследование патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа и подтверждение перспектив их применения в тераностике.

По своей актуальности, новизне, методическому уровню и объему исследований, теоретической и практической значимости представленная работа Тороповой Яны Геннадьевны полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями и ред.) и может быть рекомендована для защиты в диссертационном совете по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, а автор работы заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

**Торопова Я.Г.** Благодарит за подробный отзыв и оценку её работы.

**Черешнев В.А.,** председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН. Предоставляет слово второму официальному оппоненту – *Шаройко Владимиру Владимировичу*, д.б.н.

**Шаройко В.В.,** д.б.н., 2-й официальный оппонент. Приветствует членов дис. совета и диссертанта. Благодарит за предоставленную возможность принять участие в качестве оппонента данной диссертационной работы. Говорит о том, что в его организации, на кафедре тоже занимаются наночастицами – на основе углеродных наноструктур, золотыми наночастицами, оксидом кремния и т.д. В основном занимаемся синтезом и физико-химическими характеристиками наночастиц. И работа Яны

Геннадьевны, конечно, вдохновляет их на многие другие эксперименты, связанные с их биологическим и медицинским применением. Оглашает отзыв (*прил.*). Сегодня уже прозвучала актуальность работы, которая не вызывает сомнений, показана научная новизна и значимость данной работы.

При детальном ознакомлении с работой у него возникли вопросы:

*Вопрос 1.* В стендовых условиях показано прохождение под действием магнитного поля наночастиц магнетита через стенку изолированного сосуда. Какое представление у автора об оказываемых при этом наночастицами эффектах на эндотелий? Стоит ли ожидать при таком активном перемещении наночастиц через стенку сосудов ее повреждения?

**Торопова Я.Г.** Уважаемый Владимир Владимирович! К сожалению, стендовые условия не позволили провести оценку функциональной активности сосудов, хотя это несомненно представляет интерес. Но, к сожалению, такой возможности у нас нет. Но тем не менее, с высокой долей вероятности можем предполагать, что изменения структуры и функции сосудов при магнитоиндуцированном прохождении наночастиц через его стенку не происходит. В пользу нашего предположения свидетельствуют результаты эксперимента на живых моделях с внутривенным введением наночастиц при воздействии магнитного поля. Отсутствие изменения со стороны центральной гемодинамики позволяет нам говорить о сохранности и функции, и структуры.

**Шаройко В.В., д.б.н., 2-й официальный оппонент.** Спасибо. *2 вопрос.* За счет чего, по мнению автора, различаются биологические эффекты немодифицированных наночастиц магнетита и композитных наночастиц с оболочкой из диоксида кремния? Возможно ли определить при этом, какие из выявленных эффектов наночастиц в большей степени обусловлены их физическими, а какие – химическими характеристиками?

**Торопова Я.Г.** Действительно, биологические эффекты наночастиц зависят от большого количества факторов. Но, в конечном счете, все они определяются структурой и характеристиками наночастиц. В целом, мы



можем говорить о том, что наночастицы магнетита и композитные наночастицы характеризуются схожим профилем биосовместимости. Различия, в основном, в выраженности тех эффектов, которые мы наблюдали. Так, на основании проведенных нами исследований мы можем говорить о наилучшем профиле биосовместимости у наночастиц магнетита по сравнению с композитными наночастицами, что вероятно, связано с включением в состав материала диоксида кремния и изменением за счет этого физических характеристик наночастиц (их размера и формы). Таким образом, на формирующийся профиль наночастиц оказывают влияние и физические, и химические характеристики, при этом отдельно оценить вклад каждого из них не представляется возможным.

**Шаройко В.В., д.б.н., 2-й официальный оппонент.** Спасибо. *3 вопрос.* С чем связан выбор дискретных точек при оценке органного распределения немодифицированных наночастиц в организме крыс?

**Торопова Я.Г.** Мы для себя определили период – 24 часа. Этого достаточно для того, чтобы выявить основные закономерности распределения немодифицированных наночастиц, которые не предполагают устранения взаимодействия с иммунной системой. Также мы не оценивали длительную динамику. Если тропность есть, то она проявится в первые часы. В нашем случае наличие тропности к конкретному органу (сердце) можно предполагать только у композитных наночастиц.

**Шаройко В.В., д.б.н., 2-й официальный оппонент.** *4 вопрос.* Какие предположительные молекулярные механизмы могут лежать в основе ингибирования продукции активных форм кислорода в интактных условиях и в условиях индуцированного окислительного стресса в присутствии наночастиц магнетита с покрытием из полилактида?

**Торопова Я.Г.** Мы можем только предполагать. Молекулярные механизмы мы не изучали. Можем говорить о том, что наночастицы могут связывать свободные радикалы. И такие работы есть. Также есть работы о возможности наночастиц стимулировать собственные антиоксидантные

системы. Вполне возможно, включается компенсаторный механизм в ответ на введение наночастиц в виде усиления антиоксидантной активности. Либо сочетание данных механизмов.

**Шаройко В.В., д.б.н., 2-й официальный оппонент.** *5 вопрос.* Какой Вы использовали подход для оценки дзета-потенциала наночастиц?

**Торопова Я.Г.** Существуют разные подходы по определению дзета-потенциала. В нашем случае мы определяли дзета-потенциал на основании измерения электрофоретической подвижности частиц с использованием эффекта Доплера, дзета потенциал измеряли с помощью прибора ZetaSizer.

**Шаройко В.В., д.б.н., 2-й официальный оппонент.** *6 вопрос.* А концентрацию оксида азота как Вы измеряли?

**Торопова Я.Г.** Действительно, определение оксида азота представляет собой серьезные методологические трудности в силу того, что данная молекула очень нестабильна. И поэтому мы оценивали суммарные метаболиты – нитриты и нитраты, которые по данным литературы отражают эндогенный уровень оксида азота у человека и млекопитающих. А сам анализ мы производили с помощью стандартных наборов для проведения ИФА-анализа.

**Шаройко В.В., д.б.н., 2-й официальный оппонент.** И последним был вопрос, ответ на который я уже услышал в ходе защиты. *7 вопрос.* В исследовании фигурируют наночастицы магнетита с оболочкой из полисахарида (например, Таблица 7. Стр. 35 автореферата). Какой именно полисахарид использовался? Но у меня уже отпал этот вопрос – я все понял из доклада. Спасибо. Перечисленные выше вопросы существенно не влияют на основные выводы и положения диссертации.

Оглашает заключение: Диссертационная работа Я.Г. Тороповой на тему: «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) –

патологическая физиология, является научным квалификационным трудом, в котором автором решается важнейшая проблема современной биомедицины – установление патофизиологических механизмов действия магнитных частиц оксида железа, а также обоснование их применения в тераностике. Работа полностью отвечает требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Я.Г. Торопова заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология.

**Торопова Я.Г.** Благодарит Владимира Владимировича за отзыв.

**Черешнев В.А., председатель дис. Совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Напоминает о том, что из-за болезни на заседании отсутствует оппонент Маслов Л.Н. Но есть его отзыв, который зачитает ученый секретарь Ирина Александровна.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Оглашает ключевые пункты отзыва (*прил.*). Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет, но возник ряд дискуссионных вопросов, требующих разъяснения. Задает вопросы.

*1 вопрос.* Какова, по Вашему мнению, наиболее вероятная причина выявленных различий в функциональной активности эндотелия сосудов при внутривенном введении наночастиц магнетита в интактных условиях и в условиях изменяющейся скорости кровотока?

**Торопова Я.Г.** В условиях изменяющейся скорости кровотока при введении наночастиц магнетита мы не наблюдали изменений сократительной и релаксационной функции бедренных артерий. Однако, именно эти сосуды были в большей степени подвержены влиянию в виде изменения скорости кровотока. С одной стороны, это отражает сохранность механизмов

активации вазомоторных механизмов в условиях влияния наночастиц. Очевидно, что эффекты наночастиц при этом не реализуются на уровне проводящих сосудов, а реализуются на уровне резистивных сосудов. Поскольку мы наблюдали влияние наночастиц на сосуды брыжейки, при этом полученные различия в отношении сосудов брыжейки в интактных условиях и в условиях изменяющейся скорости кровотока позволяют предполагать вклад гемодинамических условий в реализацию эффекта наночастиц.

*2 вопрос.* В работе прослеживается четкая дозозависимость оказываемых наночастицами эффектов. Является ли это ограничением при их будущем использовании в клинических условиях?

**Торопова Я.Г.** Действительно, наночастицы оказывают дозозависимые эффекты. Однако есть и диапазон доз наночастиц, при которых данные эффекты не реализуются. Это означает, что существует диапазон безопасных доз наночастиц. Тем не менее, и наличие описанных нами эффектов тоже вряд ли будет являться ограничением к их использованию. Все будет зависеть от того, для каких задач они будут использоваться, ведь их применение планируется при достаточно серьезных патологиях. В этом случае придется взвешивать риск и пользу. Кроме того, знание эффектов позволит их предотвратить с помощью превентивной терапии.

*3 вопрос.* Немодифицированные композитные наночастицы оказывают более выраженный гемолитический эффект по сравнению с наночастицами магнетита, но при этом они обеспечивают более выраженное снижение уровня активных форм кислорода. Каким представляется механизм, лежащий в основе гемолитического эффекта данного вида наночастиц, и за счет чего он отличается от такового у наночастиц магнетита?

**Торопова Я.Г.** Этот вопрос уже звучал. Но я готова ответить. Можно предполагать, что в реализации гемолитического эффекта наночастиц не участвует свободно-радикальный механизм, поскольку мы наблюдали снижение уровня активных форм кислорода. Как уже было сказано, можно

предположить, что в основе реализации гемолитического действия наночастиц может лежать изменение метаболизма в эритроцитах, либо конформационные перестройки гемоглобина, либо снижение эластичности мембраны эритроцитов.

**Тузанкина И.А., д.м.н., профессор, ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Благодарит Яну Геннадьевну за ответы. Зачитывает *заключение*: Диссертационная работа Тороповой Яны Геннадьевны на тему: «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология, представляет собой законченную самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной научной проблемы, заключающейся в исследовании патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа и подтверждении перспектив их применения в тераностике. Работа по своей актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований полностью отвечает требованиям раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями и ред.) и может быть рекомендована к защите в диссертационном совете по специальности 14.03.03 (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) – патологическая физиология. Автор диссертации Торопова Яна Геннадьевна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Приглашает членов дис. совета принять участие в дискуссии. Пожалуйста, Борис Германович. Коллеги, если кто-то из онлайн участников хочет принять участие, пожалуйста, предупредите.

**Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ЗДН РФ.** Когда мне приходится выступать в качестве неофициального оппонента на защитах диссертаций, я выражаю сразу свою позицию, чтобы не вгонять в ненужный стресс защищающихся, его научных руководителей или консультантов (если это докторская диссертация). Поэтому сразу отмечу, надо эту диссертацию поддержать. То, что она соответствует требованиям ВАК по значимости, по объему, по содержанию, ни у кого не вызывает сомнений. Второе соображение. Надо бы поддержать именно по патологической физиологии потому, что, как следует из названия – это одна из немногих диссертаций, которая находится на острие нового направления – тераностики. Но вместе с тем, надеюсь, что и диссертант, и консультанты услышат мою позицию. «Острые углы», которые не отражаются на оценке диссертации, но могут быть полезны в ваших дальнейших исследованиях. Это ведь новое направление. И многие вопросы остаются пока дискуссионными. Тераностика предполагает диагностику и лечение как единый процесс, а в работе Вы остановились на транспорте, но нет диагностики и терапевтических эффектов. В качестве модели используется опухоль HeLa. Вы вводите клетки самцам, а опухоль – рак шейки матки. Может быть стоит рассмотреть другие опухоли. Вы вводите наночастицы, они достигают некоего объекта, где оказывают свое действие. Но как эти наночастицы влияют на состав среды, свойства крови? Может быть это обусловлено изменением состава среды. Перехватывают ли наночастицы свободные формы кислорода? Введение разных доз наночастиц, создание высокой концентрации наночастиц с помощью магнитного поля – сопоставить эффект разных доз наночастиц. Каков механизм гемолиза? Иммуногенный механизм – отпадает из-за сроков. Осмотический гемолиз – посмотреть объем эритроцитов. Кислотный – посмотреть pH. Предлагаю дальнейшие перспективы Вашей деятельности: Вы «бьете» по иммунной системе, следовательно, обратите в дальнейшем внимание на побочные эффекты. Доставка: чем доставка через магнит лучше, чем доставка с помощью

антител? Если посадите наночастицы на антитела, то они войдут в клетки, в том числе метастатические и циркулирующие в крови.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Благодарит Бориса Германовича. Уточняет, есть ли еще желающие из членов дис. совета выступить. Коллеги из работающих в онлайн режиме, кто-то хотел бы свою позицию определить? Нет. Завершает дискуссию. Предоставляет заключительное слово диссертанту Тороповой Я.Г.

**Торопова Я.Г.** Выражает всем благодарность.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Предлагает приступить к голосованию. Членам дис. совета необходимо дать оценку данной работе.

Сообщает членам дис. совета о том, что процедура голосования по результатам защиты Тороповой Яны Геннадьевны будет тайной, путем электронного голосования, в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ. По регламенту проведения данного заседания дис. совета счетная комиссия выбираться не будет, бюллетеней голосования тоже не будет. Голосование тайное, в соответствии с требованиями, указанными в следующих документах:

- Положение о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук: (приказ Минобрнауки России от 07.06.2021 № 458 «О внесении изменений в Положение...»).
- Информационно-рекомендательное письмо Минобрнауки России № МН-3/8539 от 28.10.2021 «О работе диссертационных советов в удаленном интерактивном режиме».

Предоставляет слово системному администратору Волжанинову Д.А. для разъяснения процедуры голосования.

**Волжанинов Д.А., системный администратор ИИФ УрО РАН.** Дает разъяснения и демонстрирует на экране, как должна проходить процедура голосования в информационной электронной системе «Webinar», рекомендованной Президиумом УрО РАН.

### ***Процедура голосования***

**Волжанинов Д.А., системный администратор ИИФ УрО РАН.** Демонстрирует на экране результаты тайного электронного голосования в информационной электронной системе «Webinar».

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Предоставил слово ученому секретарю дис. совета Тузанкиной И.А. для оглашения результатов голосования.

**Тузанкина И.А., д.м.н., проф., ЗДН РФ, ученый секретарь дис. совета Д 004.027.02.** Проинформировала о том, что на заседании дис. совета Д 004.027.02 присутствует 15 человек из 21 члена дис. совета, входящих в состав совета (*в очном режиме – 12, в удаленном интерактивном – 3*), из них по специальности рассматриваемой диссертации 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки), участвовавших в заседании – 7 докторов наук (*3 доктора медицинских наук, 4 доктора биологических наук*). В голосовании приняли участие 15 членов диссертационного совета. Электронной системой в процессе голосования не был зафиксирован 1 (один) голос. Проголосовали 14 человек: «за» присуждение Тороповой Яне Геннадьевне ученой степени доктора биологических наук – 13, «против» присуждения ученой степени доктора биологических наук – 1.

**Черешнев В.А., председатель дис. совета Д 004.027.02, д.м.н., проф., академик РАН.** Таким образом, на заседании 22 июня 2022 года дис. совет принял решение присудить Тороповой Яне Геннадьевне ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология.

Поздравляем Яну Геннадьевну и ее научного консультанта Михаила Миайловича с успешной защитой.

Просит членов дис. совета посмотреть проект заключения дис. совета, высказать, есть ли замечания. Замечаний нет. Просит проголосовать за текст проекта заключения.



В соответствии с п.32 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий **текст заключения:**

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

**разработана** новая научная идея, обогащающая научную концепцию о механизмах взаимодействия магнитных наночастиц оксида железа при их внутривенном введении;

**предложен** нетрадиционный подход к обеспечению адресной доставки лекарств посредством магнитных наночастиц оксида железа, при котором управление перемещением в организме наноразмерных носителей лекарств осуществляется с помощью помещения в организм имплантов с магнитными элементами или хирургических стентов;

**доказана** перспективность использования в тераностике идеи о применении магнитных наночастиц оксида железа;

**введен** новый подход, позволяющий выявлять закономерности патофизиологических эффектов магнитных наночастиц оксида железа при их внутривенном введении.

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

**доказаны** положения о физиологических и патофизиологических аспектах взаимодействия магнитных наночастиц оксида железа, обладающих различными физико-химическими характеристиками, с биологическими объектами различного уровня, расширяющие и систематизирующие имеющиеся сведения о изучаемом явлении;

**применительно к проблематике диссертации** эффективно использован комплекс современных методов исследования (физиологических, биохимических, морфологических, иммуноферментных и т.д.), позволяющих анализировать взаимодействие наночастиц с биологическими объектами различного уровня, а также адекватных методов статистической обработки полученных данных;

**изложены** факты, доказывающие эффективность адресной доставки наночастиц, реализуемой посредством активных и пассивных механизмов;

**раскрыты** существенные проявления теории об основных патофизиологических механизмах действия немодифицированных магнитных наночастиц оксида железа различного состава и модифицированных различными оболочками наночастиц магнетита при их внутривенном введении;

**изучены** причинно-следственные связи между параметрами магнитных наночастиц оксида железа и их эффектами на системном, органном и клеточном уровнях;

**проведена модернизация** методов исследования проницаемости стенок сосудов для магнитных наночастиц под действием внешнего магнитного поля, обеспечивающих получение новых результатов по теме диссертации.

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

**разработаны и внедрены:**

- новая универсальная методика исследования проницаемости стенок сосудов для магнитных наночастиц под воздействием внешнего магнитного поля с помощью гидродинамического стенда (Патент РФ №2018132156 от 07.09.2018);

- образовательная технология для обучения студентов медицинского профиля и слушателей циклов повышения квалификации новые научные положения, касающаяся патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа;

**определены** перспективы и способы практического применения немодифицированных и модифицированных наночастиц оксида железа в качестве средства тераностики;

**создана** система практических рекомендаций к оценке эффективности и безопасности использования наноразмерных носителей на основе наночастиц оксида железа;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию методов магнитоуправляемой доставки новых лекарственных форм на основе магнитных наночастиц оксида железа.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**результаты получены** на сертифицированном оборудовании, с использованием коммерческих наборов для проведения лабораторных исследований, с использованием стандартизированных калибровочных и контрольных материалов, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

**теория** построена на анализе известных фактов и полученных автором результатов, касающихся закономерностей, касающихся влияния немодифицированных и модифицированных различными органическими оболочками наночастиц оксида железа на эндотелий в экспериментальных протоколах *in vitro* и *ex vivo*, и согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации;

**идея базируется** на обобщении передового опыта отечественных и зарубежных исследователей о механизмах токсического действия наночастиц на основе оксида железа и подходах к обеспечению направленного транспорта лекарственных средств;

**использован** сравнительный анализ авторских данных с работами отечественных и зарубежных исследователей по данной тематике;

**установлено** качественное совпадение ряда авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации.

**Личный вклад соискателя состоит** во включенном участии на всех этапах исследования: выборе направления и организации исследования, разработке экспериментальных протоколов, личном участии в получении и анализе экспериментальных данных, апробации результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной диссертации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной

идейной линии и взаимосвязанности выводов, методологической непротиворечивостью.

В ходе защиты диссертации принципиальных критических замечаний высказано не было. Было предложено в перспективе расширить спектр оценочных критериев в данной области исследований.

На заседании 22 июня 2022 года диссертационный совет Д 004.027.02 принял решение: за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение, а также новые научно обоснованные решения, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие научной специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей), заключающийся в формировании представления о патофизиологических механизмах магнитных наночастиц оксида железа и подтверждению перспектив их применения в тераностике и, как следствие, в развитие страны, присудить Тороповой Я.Г. ученую степень доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 - согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

Председатель Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН,  
академик РАН, д.м.н., проф.

В.А. Черешнев

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН,  
д.м.н., проф., ЗДН РФ



И.А. Тузанкина

22 июня 2022 года