
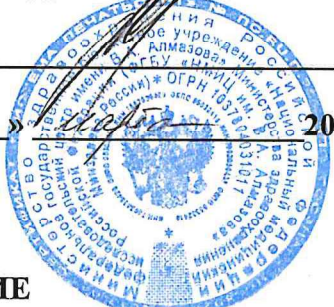


УТВЕРЖДАЮ:

Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, член-корр. РАН Конради А.О.

« 03 »  2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России)**

Диссертация «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» выполнена в научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Торопова Яна Геннадьевна работала в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в должности заместителя директора Института экспериментальной медицины по научной работе, в научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции в должности ведущего научного сотрудника, а также доцента кафедры патологической физиологии Института медицинского образования.

В 2000 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

Диссертационная работа на тему: «Экспериментальное обоснование использования липосомальной формы эмоксипина (производного 3-оксипиридина) для коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда» на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» была успешно защищена в 2013 году в диссертационном совете на базе Научно-исследовательского института экспериментальной медицины Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук. Номер диплома кандидата наук ДКН № 196956.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Галагудза Михаил Михайлович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт экспериментальной медицины, директор; доктор медицинских наук, Багров Алексей Яковлевич, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, лаборатория нейрофизиологии и патологии поведения, главный научный сотрудник

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Научная новизна исследования

В ходе проведенного диссертационного исследования «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» Тороповой Я.Г. на основании проведенных экспериментальных исследований получены новые данные о влиянии немодифицированных и модифицированных различными органическими оболочками наночастиц оксида железа на эндотелий в экспериментальных протоколах *in vitro* и *ex vivo*. Впервые определено, что внутривенное введение наночастиц магнетита снижает способность артерий брыжейки к сокращению в интактных условиях и повышает - в условиях изменяющейся скорости кровотока.

Впервые обнаружена способность наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида снижать уровень активных форм кислорода в интактных условиях, а также в условиях окислительного стресса.

Впервые подтверждено прохождение наночастиц магнетита через стенку изолированного сосуда крысы и их селективное накопление в участке воздействия магнитным полем в стендовых условиях, а также в условиях *ex vivo* на оригинальном гидродинамическом стенде, разработанном в Институте экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России в рамках экспериментального обоснования концепции магнитоуправляемой доставки с помощью магнитных наночастиц оксида железа.

В результате проведенного комплексного исследования выяснено, что наночастицы магнетита по сравнению с композитными наночастицами обладают наименьшим повреждающим действием на эндотелий и на систему крови, а также обеспечивают наименьшие токсические системные эффекты при многократном внутривенном введении.

Определены наиболее перспективные варианты для разработки новых технологий адресной доставки лекарств – наночастицы магнетита с оболочкой из полилактида и наночастицы с оболочкой из альбумина на основании проведенных исследований, посвященных сравнительной оценке влияния модифицированных оболочками наночастиц магнетита на морфофункциональное состояние сосудов, на генерацию активных форм кислорода клетками крови человека, а также оценке их системных эффектов при внутривенном введении крысам.

Впервые подтверждена пассивная и магнитоуправляемая доставка в опухоль наночастиц магнетита с оболочкой из полилактида при их внутривенном введении мышам.

Практическая значимость работы

Получены новые данные фундаментального характера, раскрывающие физиологические и патофизиологические аспекты взаимодействия магнитных наночастиц оксида железа, обладающих различными физико-химическими характеристиками (качественный состав, оболочка, размер, дзета-потенциал), с клетками, органами и системами организма.

Полученные результаты позволяют расширить и систематизировать имеющиеся сведения о взаимодействиях магнитных наночастиц оксида железа с биологическими объектами различного уровня (клеточный, органный, организменный).

Исследованные патофизиологические эффекты немодифицированных наночастиц представляют собой базовую составляющую для дальнейшего их использования при разработке способов адресной доставки лекарств, предназначенных для лечения различных патологий (новообразования, сердечно-сосудистая патология и т.д.) с помощью магнитных наночастиц на основе оксида железа с их внутривенным введением.

Сформированное представление о системных эффектах модифицированных наночастиц, а также подтверждение их накопления в опухоли под действием магнитного поля может явиться основой для разработки многофункциональной технологии магнитоуправляемой доставки цитостатиков, предусматривающей возможность одновременного сочетания различных свойств магнитных наночастиц, а именно способности к нагреву, возможности визуализации опухоли и связывания препарата с его таргетной доставкой.

При этом для управления перемещением в организме наноразмерных носителей лекарств могут быть использованы не только источники внешнего магнитного поля, но и помещенные в организм импланты с магнитными элементами или хирургические стенты, широко используемые в разнообразных подходах для лечения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность результатов обеспечивается большим объемом экспериментального материала в различных экспериментальных протоколах, набором современных методов, использованием высокотехнологичного оборудования и корректных подходов к статистической обработке.

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Автор принимал участие во всех этапах выполненного исследования: выборе направления и организации исследования, разработке экспериментальных протоколов, а также непосредственном участии на всех этапах получения результатов, анализа экспериментальных данных, подготовке публикаций.

Специальности, которым соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует специальности 3.3.3 - патологическая физиология, биологические науки.

Полнота изложения материалов в работах, опубликованных автором

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, включая 17 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, 1 патент, а также 2 главы в коллективных монографиях.

Основные выводы и положения диссертации содержатся в следующих работах:

1. Влияние наночастиц на основе оксида железа, модифицированных различными оболочками, на генерацию активных форм кислорода стимулированными клетками крови человека в условиях *in vitro* / *Я.Г. Торопова, М.Н. Горшкова, Д.С. Моторина, Д.В. Королев, Ю.А. Скорик, Г.А. Шульмейстер, Е.Ю. Подъячева, А.Я. Багров* // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2021. № 4, Т. 57. С. 310-319 (*ИФ РИНЦ - 0.370, WoS*).
2. Получение и характеристика магнитных наночастиц с оболочкой из

полилактида, полисахарида и альбумина / *Я.Г. Торопова, Ю.П. Бельский, Н.В. Бельская, Д.В. Королев, И.А. Зелинская, Н.М. Егорова, Д.В. Мухаметдинова, С.Г. Журавский* // Вестник новых медицинских технологий [электр. изд.]. 2021. № 3. Doi: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-4 (ИФ РИНЦ - 0.469).

3. Генерация активных форм кислорода клетками цельной крови человека при воздействии наночастиц на основе оксида железа, покрытых различными оболочками / *Я.Г. Торопова, Д.С. Моторина, И.А. Зелинская, Д.В. Королев, Г.А. Шульмейстер, Ю.А. Скорик* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. № 1, Т. 171. – С. 95-99. DOI: [10.1007/s10517-021-05176-6](https://doi.org/10.1007/s10517-021-05176-6) (ИФ РИНЦ - 0.319, Scopus, WoS).

4. Влияние внутривенного введения крысам наночастиц магнетита с различными оболочками на функциональное состояние и морфологию эндотелия и на антиоксидантный статус / *Я.Г. Торопова, Д.С. Моторина, М.Н. Горшкова, К.Г. Гареев, Д.В. Королев, А.А. Мужикян* // Трансляционная медицина. - 2020. - № 2, Т. 7. - С. 52-64 (ИФ РИНЦ-0.382).

5. Изучение влияния однократного и многократного внутривенного введения магнитных наночастиц на основе оксида железа на показатели свёртывающей системы крови крыс / *Я.Г. Торопова, Н.В. Бельская, Ю.П. Бельский, Д.В. Королев, К.Г. Гареев* // Трансляционная медицина. 2020. Т. 7, № 6. С. 82-92 (ИФ РИНЦ-0.382).

6. Изучение эффективности и безопасности магнитоуправляемой доставки магнитных наночастиц на модели изолированного сердца крысы / *Я.Г. Торопова, В.Д. Богусhevская, В.И. Мишанин, Д.В. Королев, К.Г. Гареев* // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105, № 3. С. 386-398 (ИФ РИНЦ-0.557).

7. Изучение гемосовместимости магнитных наночастиц магнетита и композитных частиц магнетита-кремнезема *in vitro* / *Я.Г. Торопова, Н.А. Печникова, И.А. Зелинская, Д.В. Королев, К.Г. Гареев, А.С. Маркитантова, В.Д. Богусhevская, А.В. Поволоцкая, А.А. Маньшина* / Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 3. С. 157-167 (ИФ РИНЦ-0.644, Scopus, WoS).

8. Зелинская, И.А. Проволочная миография в современных научных исследованиях: методические аспекты / *И.А. Зелинская, Я.Г. Торопова* // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018. Т. 17, № 1 (65). С. 83-89 (ИФ РИНЦ – 0.576).

9. Влияние наночастиц магнетита и коллоидных частиц FemOn-SiO₂ на функциональное состояние эндотелия при внутривенном введении крысам / *Я.Г. Торопова, И.А. Зелинская, А.С. Маркитантова, Н.А. Печникова, С.Г. Чефу, Д.В. Королев, К.Г. Гареев, А.В. Поволоцкая, А.А. Маньшина*. / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103, № 12. С. 1416-1424 (ИФ РИНЦ-0.537).

10. Динамика показателей периферической крови крыс в эксперименте с введением магнитных композитов на основе наноразмерных частиц оксида железа / Я.Г. Торопова, Д.В. Королев, М.В. Афонин, К.Г. Гареев, Н.А. Печникова, А.А. Матвиенко, В.Д. Богущевская // Биотехносфера. - 2016. - № 2 (44). - С. 49-54 (ИФ РИНЦ-0.316).
11. Динамика естественного биораспределения магнитных наночастиц, полученных различными способами, при их однократном введении крысам стока Wistar / Д.В. Королев, Е.В. Захарова, Н.В. Евреинова, Я.Г. Торопова, Н.А. Печникова, Е.С. Сергиенко, К.Г. Гареев // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 4. С. 56-65 (ИФ РИНЦ-0.190).
12. Центральная гемодинамика и органная микроциркуляция в различных органах у крыс при однократном внутривенном введении магнитных наночастиц / Я.Г. Торопова, Н.А. Печникова, Д.В. Королев, К.Г. Гареев, И.А. Зелинская, С.М. Минасян // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 4. С. 72-81 (ИФ РИНЦ-0.190).
13. Исследование токсичности магнитных наночастиц на основе оксида железа на культуре эндотелиальных клеток человека / А.С. Головкин, А.Б. Малашичева, Я.Г. Торопова, Д.В. Королев, К.Г. Гареев, М.В. Афонин. // Трансляционная медицина. 2015. № s2. С. 23-24 (ИФ РИНЦ-0.280).
14. Торопова, Я.Г. Перфузия изолированного сердца методами Лангендорфа и Нилли: особенности техники и применение в современных исследованиях / Я.Г. Торопова, Н.Ю. Осяев, Р.А. Мухамадияров // Трансляционная медицина. 2014. № 4. С. 34-39 (ИФ РИНЦ-0.231).
15. Controlling the movement of magnetic iron oxide nanoparticles intended for targeted delivery of cytostatics / Ya.G. Toropova, D.V. Korolev, M.S. Istomina, G.A. Schulmeister, A.V. Petukhov, V.I. Mishanin, A.N. Gorshkov, E.Yu. Podyacheva, K.G. Gareev, A.Ya. Bagrov, O.N. Demidov // International Journal of Nanomedicine. 2021. Vol. 16. P. 5651 – 5664 DOI: [10.2147/IJN.S318200](https://doi.org/10.2147/IJN.S318200) (Scopus).
16. Albumin Covering Maintains Endothelial Function upon Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Intravenous Injection in Rats / Y.G. Toropova, I.A. Zelinskaya, M.N. Gorshkova, D.S. Motorina, D.V. Korolev, F.S. Velikonitsev, K.G. Gareev // Journal of Biomedical Materials Research: Part A. – 2021. – V. 109 (10). – P. 2017-2026 DOI: [10.1002/jbm.a.37193](https://doi.org/10.1002/jbm.a.37193) (Scopus).
17. In Vitro toxicity of Fe_mO_n , $Fe_mO_n-SiO_2$ composite, and $SiO_2-Fe_mO_n$ core-shell magnetic nanoparticles / Y.G. Toropova, A.S. Golovkin, A.B. Malashicheva, D.V. Korolev, A.N. Gorshkov, K.G. Gareev, M.V. Afonin, M.M. Galagudza. // International Journal of Nanomedicine. -2017. - Т. 12. - P. 593-603. doi: [10.2147/IJN.S122580](https://doi.org/10.2147/IJN.S122580) (Scopus).

Патент

1. Гидродинамический стенд для исследования проницаемости стенок сосудов для магнитных наночастиц под воздействием внешнего магнитного поля / В.И. Мишанин, М.С. Истомина, Д.В. Королёв, О.В. Корнюшин, Я.Г. Торопова // Патент на изобретение RU 2694509 С1, 15.07.2019. Заявка № 2018132156 от 07.09.2018.

Публикации в других изданиях

1. Глава: Магнитоуправляемая доставка цитостатиков / Я.Г. Торопова, И.А. Зелинская, Д.Л. Сонин, М.М. Галагудза // Трансляционная медицина. Санкт-Петербург, 2020. - С. 137-154.

2. Глава: Магнитоуправляемая доставка лекарств в миокард / Я.Г. Торопова, Д.В. Королёв, М.В. Афонин, К.Г. Гареев, А.С. Головкин, А.Б. Малашичева, Г.Б. Белостоцкая, М.М. Галагудза // Трансляционная медицина. Санкт-Петербург, 2015. - С. 156-164.

Ценность научных работ соискателя

Индекс Хирша соискателя по базе данных Scopus составляет 6, по базе данных Российского индекса научного цитирования - 5.

Апробация и внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах: международной конференции Future Physiology-2021 (онлайн, 2021), Алмазовском молодежном медицинском форуме (г. Санкт-Петербург, 2019 и 2020 гг.), Четвёртом междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Новый свет, Крым, 2018), XXIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии и биохимии – 2017» (Санкт-Петербург, 2017), III международной школе и конференции оптоэлектроники, фотоники, инженерии и наноструктур “Saint Petersburg OPEN 2016” (Санкт-Петербург, 2016), IV международной школе и конференции оптоэлектроники, фотоники, инженерии и наноструктур “Saint Petersburg OPEN 2017” (Санкт-Петербург, 2017), XXII всероссийской конференции Молодых учёных с международным участием — актуальные проблемы патофизиологии-2016 (Санкт-Петербург, 2016), XIV Международной конференции Мессбауэровская спектроскопия и ее применения (Казань, 2016), IV международной научной конференции «Современные медицинские исследования» (Кемерово, 2016).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского


государственного медицинского университета имени И.П. Павлова Минздрава России и кафедры патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России для разработки учебных пособий, курсов лекций, практикумов для студентов, слушателей циклов повышения квалификации. Значимость полученных результатов подтверждается также разработанным гидродинамическим стендом для исследования проницаемости стенок сосудов для магнитных наночастиц под воздействием внешнего магнитного поля (Патент РФ №2018132156 от 07.09.2018).

Диссертация «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» Тороповой Яна Геннадьевны 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 3.3.3 – патологическая физиология, биологические науки.

Заключение принято на заседании Проблемной комиссии по онкологии и регенеративной медицине ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Присутствовало на заседании: 22 чел. Результаты голосования: «за» - 22 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол заседания Проблемной комиссии № 6 от 16.06.2021 г.

Заместитель председателя Проблемной комиссии
по онкологии и регенеративной медицине,
заведующая кафедрой лабораторной
медицины и генетики института
медицинского образования ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России д.м.н., профессор.

Вавилова Т. В.


05.02.22

