

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 по диссертации на соискание ученой степени доктора наук Тороповой Яны Геннадьевны

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 22 июня 2022 года, № 6

О присуждении Тороповой Яне Геннадьевне, гражданке России, ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Патофизиологические механизмы действия магнитных наночастиц оксида железа и перспективы их применения в тераностике» по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, биологические науки (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей) принята к защите 18 марта 2022 г., протокол № 4, Советом по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее – *диссертационным советом*) Д 004.027.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, д.106, приказ № 48-нк от 28.01.2016 г.).

Соискатель Торопова Яна Геннадьевна, 17 ноября 1978 года рождения, в 2000 году окончила Кемеровскую государственную медицинскую академию, присуждена квалификация «провизор» по специальности «фармация».

Диссертацию «Экспериментальное обоснование использования липосомальной формы эмоксипина (производного 3-оксипиридина) для коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология защитила в 2013 году, в диссертационном совете Д 001.022.02, созданном на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России.

Торопова Я.Г., работая над диссертационным исследованием, сначала занимала должность ведущего научного сотрудника в научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (*далее – ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»*). С 2020 года по настоящее время занимает должность заместителя директора по научной работе Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, совмещая ее с должностью ведущего научного сотрудника, а также доцента кафедры патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Диссертация выполнена в научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

*Научные консультанты по докторской диссертации:*

- Галагудза Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург);

- Багров Алексей Яковлевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии и патологии поведения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

*Официальные оппоненты:*

1. *Маслов Леонид Николаевич*, д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии;

2. *Шамова Ольга Валерьевна*, д.б.н., доцент, член-корр. РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт

экспериментальной медицины» Минобрнауки России, заведующая отделом общей патологии и патологической физиологии (Санкт-Петербург);

3. *Шаройко Владимир Владимирович*, д.б.н., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник кафедры общей и биоорганической химии, –

дали положительные отзывы на диссертацию.

В положительном отзыве официального оппонента *Маслова Л.Н.* замечаний не было, были заданы следующие вопросы:

1. 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?

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

3. 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?

На вопросы официального оппонента *Тороповой Я.Г.* были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента *Шамовой О.В.* замечаний не было, были заданы следующие вопросы:

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?

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 аналогичных 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?

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?

На вопросы официального оппонента Тороповой Я.Г. были даны исчерпывающие ответы.

В положительном отзыве официального оппонента *Шаройко В.В.* замечаний не было, были заданы следующие вопросы:

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?

2. 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?

3. С чем связан выбор дискретных точек при оценке органного распределения немодифицированных наночастиц в организме крыс?

4. Какие предположительно 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?

5. В работе использованы разные подходы по изучению дзета-потенциала магнитных наночастиц (МНЧ). В связи с этим, хотелось бы уточнить, на основе какого принципа и каким образом рассчитывался дзета-потенциал МНЧ?

6. В автореферате и диссертации указано, что концентрация NO в образцах крови измерялась с использованием ИФА. Уточните, пожалуйста, методический подход, использованный в работе.

7. В исследовании фигурируют наночастицы магнетита с оболочкой из полисахарида (например, таблица 7, стр. 35 автореферата). Какой именно полисахарид использовался?

На вопросы официального оппонента Тороповой Я.Г. были даны исчерпывающие ответы.

*Ведущая организация* – Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь) – в своем положительном отзыве, подписанном д.б.н., ведущим научным сотрудником лаборатории экологической иммунологии М.Б. Раевым и утвержденным директором Института, д.м.н., профессором С.В. Гейном указала, что диссертационная работа Тороповой Я.Г. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в исследовании патофизиологических механизмов действия магнитных наночастиц оксида железа и определению перспектив их использования в тераностике, а также то, что работа имеет существенное значение для биомедицины по специальности 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология (3.3.3 – согласно новой Номенклатуре научных специальностей).

В положительном отзыве ведущей организации были заданы следующие вопросы:

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

2. Чем обоснован выбор концентрации вводимых в эксперимент магнитных наночастиц оксида железа (МНЧ)?

3. Находясь в какой среде агрегировали МНЧ1 и не агрегировали МНЧ2 и МНЧ3 и/или наоборот? Можно ли эти данные экстраполировать на ситуацию, когда МНЧ окажутся в сосудистом русле человека, в окружении полного спектра компонентов крови?

4. Как будут взаимодействовать МНЧ с клетками иммунной системы, что абсолютно неизбежно и первоначально при внутривенном введении? Как это согласуется с выводом о токсичности/нетоксичности МНЧ?

5. Почему для оценки воспалительного процесса выбраны именно уровни интерлейкина-1 $\beta$  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- $\alpha$ ?

6. Что представляет из себя «белковая корона», образующаяся на поверхности МНЧ при их введении в кровяное русло, есть ли различия в её составе по отношению к МНЧ1, МНЧ2, МНЧ3, имеет ли это значение в части прогнозируемого применения?

7. Каков уровень предельно допустимого накопления МНЧ в печени, равно, как и в других упомянутых органах, с точки зрения опасно/безопасно? Каковы механизмы эвакуации МНЧ из организма?

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

На вопросы ведущей организации Тороповой Я.Г. были даны исчерпывающие ответы.

Кроме того, в отзыве ведущей организации было сделано замечание:

Главное и очевидное требование к разрабатываемым фармпрепаратам, и тераностика не исключение, – безопасность и эффективность. Возможно, именно это обстоятельство до сих пор не позволило появиться на рынке конструкций, эффективных в диагностике и лечении на основе магнитных частиц. С этой точки зрения представленный диссертационный труд несомненно интересен. При этом привлекательность, ценность, ощущение законченности были бы безусловно выше, если бы в части исследования

безопасности присутствовало изучение взаимодействия МНЧ с клетками иммунной системы и компонентами крови в целом. Что же касается эффективности, то об этом пока говорить рано, а оценивать некорректно. Ведь исследовались возможные средства доставки, а не готовые конструкции, получение которых вполне может внести свою лепту в свойства частиц.

Соискатель имеет 86 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 29 работ, из них 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, 9 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов. В публикациях отражены результаты, полученные в ходе исследования патофизиологических механизмов действия немодифицированных и модифицированных магнитных наночастиц оксида железа, а также посвященные экспериментальному подтверждению их потенциала для применения в тераностике. Авторский вклад – 83,2, объем научных изданий – 8,98.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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. Изучение эффективности и безопасности магнитоуправляемой доставки магнитных наночастиц на модели изолированного сердца крысы / Я.Г. Торопова, В.Д. Богушевская, 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).

3. 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. Богушевская, А.В. Поволоцкая, А.А. Маньшина /

Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 3. С. 157-167 (ИФ РИНЦ-0.644, Scopus, WoS).

4. Влияние наночастиц магнетита и коллоидных частиц FemOn-SiO<sub>2</sub> 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).

5. 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 (Scopus).

6. 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. Velikonivtsev, K.G. Gareev // Journal of Biomedical Materials Research: Part A. 2021. V. 109 (10). P. 2017-2026 DOI: 10.1002/jbm.a.37193 (Scopus).

7. In Vitro toxicity of FemOn, FemOn-SiO<sub>2</sub> composite, and SiO<sub>2</sub>- FemOn 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 (Scopus).

На диссертацию и автореферат поступило 8 положительных отзывов, не имеющих вопросов и критических замечаний. Отзывы представили д.б.н., профессор РАН *Марина Александровна Даренская*, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск); д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан *Дамир Ахметович Еникеев*, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России (г. Уфа); д.м.н. *Елена Брониславовна Меньщикова*, руководитель лаборатории молекулярных механизмов свободнорадикальных процессов Научно-исследовательской экспериментальной и клинической медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск); д.м.н., профессор *Екатерина Васильевна Жданова*, заведующая кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тюмень); д.б.н. *Наталья Эдуардовна Ордян*, заведующая лабораторией нейроэндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург); д.м.н., профессор *Анатолий Владимирович Кубышкин*, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (г. Симферополь); д.б.н. *Игорь Ильич Кривой*, профессор кафедры общей физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург); д.х.н., доцент *Константин Николаевич Семенов*, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург).

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).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации Тороповой Я.Г. обосновывается требованиями, указанными в п.п. 22-24 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748 ... ред. от 20.03.2021 г.):

Официальные оппоненты – д.м.н., профессор Маслов Л.Н., д.б.н., доцент, член-корр. РАН Шамова О.В., д.б.н. Шаройко В.В. – ученые, компетентные в биологической отрасли науки, имеющие публикации по проблемам биологической активности наноструктур, кардиологии и т.п., давшие свое согласие быть официальными оппонентами.

Публикации д.м.н., профессора *Маслова Л.Н.*:

1. Влияние холодовой адаптации на устойчивость сердца к ишемии/реперфузии / Н.С. Воронков, Н.В. Нарыжная, Ю.В. Бушов, Л.Н. Маслов // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53, № 2. С. 54-66.

2. Поиск новых фармакологических веществ профилактики ишемических и реперфузионных повреждений сердца / А.В. Крылатов, Н.В. Нарыжная, С.Ю. Цибульников, и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 4. С. 40-46.

3. Cardioprotective and Vasoprotective Effects of Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortins: Receptors and Signaling / S.V. Popov, E.S. Prokudina, A.V. Mukhomedzyanov, et al. // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2021. V. 26, № 6. P. 575–584.

4. The role of reactive oxygen species, kinases, hydrogen sulfide, and nitric oxide in the regulation of autophagy and their impact on ischemia and reperfusion injury in the heart / A. Krylatov, L. Maslov, S.Y. Tsibulnikov, et al. // Current Cardiology Reviews. 2021. V. 17. № 4. e230421186874. DOI: 10.2174 /1573403X16666201014142446.

5. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического прекондиционирования / А.С. Семенцов, Н.В. Нарыжная,

М.А. Сиротина, Л.Н. Маслов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20, № 2 (78). С. 87-91.

6. High carbohydrate high fat diet causes arterial hypertension and histological changes in the aortic wall in aged rats: The involvement of connective tissue growth factors and fibronectin / S.V. Logvinov, N.V. Naryzhnaya, V.K. Kurbatov, et al. // *Experimental Gerontology*. 2021. V. 154. 111543 p.

7. Сравнительный анализ инфарктлимитирующей активности агонистов  $\delta$ -опиоидных рецепторов при реперфузии сердца *in vivo* / А.В. Мухомедзянов, С.Ю. Цибульников, А.В. Крылатов, Л.Н. Маслов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020. Т. 170, № 11. С. 559-562.

8. Participation of opioid receptors in the cytoprotective effect of chronic normobaric hypoxia / N.V. Naryzhnaya, I. Khaliulin, Y.B. Lishmanov, et al. // *Physiological Research*. 2019. V. 68, № 2. P. 245–253.

9. Myocardial Protection against Ischemic and Reperfusion Injuries (Experimental Study) / I.A. Mandel', A.Y. Podoksenov, I.V. Sukhodolo, et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. V. 164, № 1. P. 21–25.

10. Prospects of application of remote preconditioning at heart revascularization / E.S. Prokudina, L.N. Maslov, N.V. Naryzhnaya, et al. // *Kardiologiya*. 2017. V. 57, № 5. P. 57–61.

11. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболическом синдроме: перспективы фармакологической коррекции / Е.С. Прокудина, Л.Н. Маслов, В.В. Иванов, и др. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017. Т. 72, № 1. С. 11–16.

Публикации д.б.н., доцента, члена-корр. РАН *Шамовой О.В.*:

1. Aluminosilicate nanosponges: synthesis, properties, and application prospects / O.Y. Golubeva, Y.A. Alikina, T.V. Khamova, et al. // *Inorganic Chemistry*. 2021. V. 60, № 22. P. 17008-17018.

2. Comparison of the antimicrobial and hemolytic activities of various forms of silver (ions, nanoparticles, bioconjugates) stabilized in a zeolite matrix / O.Y. Golubeva, N.Y. Ulyanova, E.V. Vladimirova, et al. // *Langmuir*. 2021. V. 37, № 42. P. 12356-12364.

3. Silver nanoparticles functionalized with antimicrobial polypeptides: benefits and possible pitfalls of a novel anti-infective tool / M.S. Zharkova,

D.S Orlov, E.V. Vladimirova, et al. // *Frontiers in Microbiology*. 2021. V. 12, № FEB. P. 750556.

4. Гемолитическая активность и сорбционная способность наночастиц цеолита beta / Н.Ю. Ульянова, Л.Н. Куриленко, О.В. Шамова, и др. // *Физика и химия стекла*. 2020. Т. 46, № 2. С. 174-183.

5. Caprine batenecins as promising tools for developing new antimicrobial and antitumor drugs / P.M. Kopeikin, M.S. Zharkova, M.S. Sukhareva, et al. // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. V. 10. P. 552905.

6. Синтез и исследование цеолитов, модифицированных наночастицами и кластерами серебра: Биологическая активность / О.Ю. Голубева, Н.Ю. Ульянова, М.С. Жаркова М.С., и др. // *Физика и химия стекла*. 2018. Т. 44, № 6. С. 607-612.

7. Golubeva O.Y. Biological activity and sorption ability of synthetic montmorillonite modified by silver/lysozyme nanoparticles / O.Y. Golubeva, E.Y. Brazovskaya, O.V. Shamova // *Applied Clay Science*. 2018. V. 163. P. 56-62.

8. Синтез наночастиц серебра, модифицированных лизоцимом и диоктилсульфосукцинатом натрия, и сравнение их биологической активности / О.Ю. Голубева, В.В. Голубков, В.А. Юхнев, и др. // *Физика и химия стекла*. 2017. Т. 43, № 1. С. 90-98.

Публикации д.б.н. *Шаройко В.В.*:

1. Functionalisation of graphene as a tool for developing nanomaterials with predefined properties / A.O.E. Abdelhalim, K.N. Semenov, D.A. Nerukh, I.V. Murin, D.N. Maistrenko, O.E. Molchanov, V.V. Sharoyko // *Journal of Molecular Liquids*. 2022. V. 348. P. 118368. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118368>.

2. Biocompatibility, antioxidant activity and collagen photoprotection properties of C60 fullerene adduct with l-methionine / V.V. Sharoyko, O.S. Shemchuk, A.A. Meshcheriakov, L.V. Vasina, N.R. Iamalova, M.D. Luttsev, D.A. Ivanova, A.V. Petrov, D.N. Maistrenko, O.E. Molchanov, K.N. Semenov // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2022. V. 40. P. 102500. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102500.

3. Biocompatibility of a nanocomposite based on aerosil 380 and carboxylated fullerene C60[C(COOH)2]3 / V.V. Sharoyko, G.O. Iurev, V.N. Postnov, A.A. Meshcheriakov, S.V. Ageev, D.A. Ivanova, A.V. Petrov,

M.D. Luttsev, A.V. Nashchekin, N.R. Iamalova, L.V. Vasina, I.L. Solovtsova, I.V. Murin, K.N. Semenov // Journal of Biotechnology. 2021. V. 331. P. 83-98.

4. Synthesis, characterisation and biocompatibility of graphene–L-methionine nanomaterial / A.O.E. Abdelhalim, V.V. Sharoyko, A.A. Meshcheriakov, M.D. Luttsev, A.A. Potanin, N.R. Iamalova, E.E. Zakharov, S.V. Ageev, A.V. Petrov, L.V. Vasina, I.L. Solovtsova, A.V. Nashchekin, I.V. Murin, K.N. Semenov // Journal of Molecular Liquids. 2021. V. 314. P. 113605. doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113605.

5. Biocompatibility and bioactivity study of a cytostatic drug belonging to the group of alkylating agents of the triazine derivative class / O.V. Mikolaichuk, V.V. Sharoyko, E.A. Popova, A.V. Protas, A.V. Fonin, L.V. Vasina, Yu.A. Anufrikov, M.D. Luttsev, Iu.A. Nashchekina, A.M. Malkova, G.V. Tochilnikov, S.V. Ageev, K.N. Semenov // Journal of Molecular Liquids. 2021. V. 343. P. 117630. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117630>.

6. In vitro and in silico investigation of water-soluble fullereneol C60(OH)24: bioactivity and biocompatibility / V.V. Sharoyko, N.R. Iamalova, S.V. Ageev, A.A. Meshcheriakov, G.O. Iurev, A.V. Petrov, D.A. Nerukh, V.S. Farafonov, L.V. Vasina, A.V. Penkova, K.N. Semenov // Journal of Physical Chemistry B: Biophysical Chemistry, Biomaterials, Liquids, and Soft Matter. 2021. V. 125, № 32. P. 9197-9212.

7. Evaluation of the C60 biodistribution in mice in a micellar extraOx form and in an oil solution / K.N. Semenov, D.A. Ivanova, S.V. Ageev, A.V. Petrov, N. E. Podolsky, E.M. Volochaeva, E.M. Fedorova, A. A. Meshcheriakov, E.E. Zakharov, I.V. Murin, V.V. Sharoyko // Scientific Reports. 2021. V. 11. № 1. doi: 10.1038/s41598-021-87014-3.

*Ведущая организация* – Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь) – широко известна своими достижениями в области патологической физиологии, способна определить научную и практическую значимость диссертации, имеет публикации, соответствующие научной специальности диссертации.

*Публикации ведущей организации:*

1. Изучение взаимодействия дендритных клеток человека с наночастицами оксида графена in vitro / С.В. Ужвийук, М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2021. № 4. С. 261-268.
2. Graphene oxide nanoparticles in the regulation of the oxidative activity of human monocytes / S.V. Uzhviyuk, M.S. Bochkova, V.P. Timganova, et al. // Medical Immunology (Russia). 2021. V. 23, № 4. P. 647-652.
3. Взаимодействие наночастиц оксида графена с клетками иммунной системы / П.В. Храмцов, М.Б. Раев, В.П. Тимганова, М.С. Бочкова, С.А. Заморина // Гены и Клетки. 2020. Т. 15, № 3. С. 29-38.
4. Изучение влияния наночастиц оксида графена на люминол-зависимую хемиллюминесценцию лейкоцитов человека / М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, П.В. Храмцов, и др. // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 5. С. 977-986.
5. Magnetic nanoclusters coated with albumin, casein, and gelatin: size tuning, relaxivity, stability, protein corona, and application in nuclear magnetic resonance immunoassay / P. Khramtsov, M. Kropaneva, M. Bochkova, et al. // Nanomaterials. 2019. Т. 9, № 9. С. 1345.
6. Nmr relaxometry at quantification of the captured magnetic nanoparticles by cells / I.V. Byzov, A.S. Minin, M.A. Uimin, et al. // The Physics of Metals and Metallography. 2019. V. 120, № 13. P. 1341-1346.
7. Новый метод функционализации магнитных наночастиц, инкапсулированных углеродом / П.В. Храмцов, М.С. Бочкова, В.П. Тимганова, и др. // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. 2017. № 4. С. 450-456.

***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 перспективы 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).

При проведении тайного голосования (с использованием информационной системы электронного голосования «Webinar», рекомендованной Президиумом УрО РАН) диссертационный совет Д 004.027.02 в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук (3 доктора медицинских наук, 4 доктора биологических наук по специальности рассматриваемой диссертации 14.03.03 (3.3.3) – патологическая физиология, биологические науки), участвовавших в заседании (12 – очно, 3 – в удаленном интерактивном режиме), из 21 человека, входящих в состав совета. Данной 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.

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

24 июня 2022 года