

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации доктор медицинских
наук, профессор академик РАН



А.О. Конради

«27» декабря 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Яременко Алексея Владимировича на тему «**Определение биodeградации и токсичности магнитных наночастиц в процессах их взаимодействия с организмом**»,

представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

Актуальность темы диссертации

Использование наночастиц в экспериментальной биологии и медицине имеет значительные перспективы, открывающие возможности использования эффективного тераностического подхода и развития высококачественной медицины. Сегодня адресная доставка лекарств с использованием наноносителей проходит важную стадию становления для лечения онкологических, инфекционных, наследственных заболеваний, не упоминая о внедрении наночастиц в инструментально диагностические методы исследования (компьютерная и магнитная томография, рентгенография), биовизуализацию и оценке эффективности терапии. Однако, вопреки широкому использованию наноносителей, среди научного сообщества нет единого мнения о вопросах их безопасного применения. Большой поток информации о вновь синтезированных или модифицированных наночастицах заставляет активнее исследовать механизмы взаимодействия наночастиц с биологическими объектами на различных уровнях организации объектов включая непосредственно живые организмы. Кроме того, остаются нерешенными задачи такие как, например, разработка протоколов исследования, направленных на оценку токсичности, распределения и биodeградации наночастиц как в

краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах. Раскрытие таких вопросов является крайне важным для применения наночастиц.

Диссертационная работа Алексея Владимировича Яременко представляет собой детальное исследование, направленное на раскрытие важных аспектов токсичности, биосовместимости, старения большого пула наночастиц и объяснение факторов, которые могут оказать влияние на их биодegradацию и взаимодействие с биологическими объектами. Данное исследование имеет важное фундаментальное и прикладное значение для последующих исследований магнитных наночастиц.

Квалификационная работа Яременко Алексея Владимировича включает в себя превосходно выполненную теоретическую и экспериментальную работы, которые хорошо представлены и научно структурированы. Диссертационная работа построена классическим образом и включает вне необходимые разделы: введение, литературный обзор, экспериментальные части, результаты и обсуждения, выводы, список сокращений, благодарности и список литературы. Работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 4 таблицы и 53 рисунка. При написании работы автором было использовано большое количество литературных источников (173), из которых 172 являются англоязычными.

Основные результаты диссертационной работы были изложены в 4 статьях иностранных рецензируемых научных журналов (*ACS Nano*, *Journal of Controlled Release*, *Nanoscale*, *Nanotechnology*), внесенных в Перечень журналов и изданий, рекомендованных Минобнауки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ. Кроме того, результаты исследований, проведенных автором, были представлены на 6 научных конференциях, посвящённых проблемам нанобиотехнологии и применения наночастиц в биологической и медицинской практиках.

Оценка разделов диссертационной работы

Введение

В разделе Введение автором хорошо изложены актуальность, новизна и значимость работы, прекрасно представлены цель и ее задачи, а также выдвинуты основные положения для защиты и указана апробация результатов исследования.

Обзор литературы

В разделе, посвященном обзору литературы представлен большой объем хорошо изложенной информации, который затрагивает важные вопросы исследования физико-химических свойств

наночастиц и их детекции, взаимодействия магнитных наночастиц с компонентами крови, исследования взаимодействия магнитных наночастиц с клетками, в том числе в условиях перфузионной модели печени. Кроме того, обзор литературы развернуто раскрывает современные проблемы исследования фармакокинетики, микроциркуляции и биodeградации магнитных наночастиц.

Материалы и методы

В разделе Материалов и методов представлена подробная информация о материалах, которые были задействованы в работе и изложены экспериментальные методы исследования, которые подчёркивают ответственный подход исследователя к научной работе и качество проделанных работ.

Результаты и обсуждения

В разделе Результаты и обсуждения последовательно изложены итоги работы с обобщёнными рассуждениями наблюдаемых эффектов. Так автором была продемонстрирована эффективность усовершенствованной перфузионной модели для оценки процессов элиминирования и неинвазивного изучения кинетики выведения исследуемых частиц. В данной части работы была представлена и обоснована зависимость связывание наночастиц с эритроцитами и влияние комплекса эритроциты-наночастицы на циркуляцию и распределение наночастиц в живом организме. Результаты исследований, посвящённых: циркуляции наночастиц с помощью MPQ метода, их деградации *in vitro* и *in vivo*, оценке факторов и биологических аспектов способных оказывать влияние на деградацию магнитных частиц при введении в модельный организм (мышь) также имеют структурированное изложение. В общей сложности, в данном разделе полностью изложены, описаны и охарактеризованы этапы диссертационной работе связанные с изучение влияния деградации магнитных наночастиц на состояние животных (токсикологический эффект, гематологические параметры, патоморфологические изменения, биохимические показатели крови, экспрессия железосодержащих белков) и эволюцией биораспределения наночастиц по мере их деградации.

Выводы

Результаты исследований и выводы, представленные в данной работе, хорошо и доступно изложены и дают четкое понимание о итогах проделанной работе.

Оценка автореферата диссертационной работы

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует содержанию кандидатской диссертации и представлен в соответствии с рекомендациями.

Научная теоретическая и практическая ценности диссертации

Данные представленной работы имеют бесспорную ценность для научного сообщества. Так разработанный на изолированной печени способ изучения циркуляции наночастиц с использованием МРQ, может быть использован для исследования динамики наночастиц, поиска новых механизмов связывания и выведения их из кровотока, а также для разработки новых наноагентов, обладающих длительным временем циркуляции. Результаты исследования взаимодействия наночастиц с компонентами крови демонстрируют высокий терапевтический потенциал подхода транспорта малоразмерных частиц на эритроцитах для создания терапии агрессивных и мелкоклеточных типов рака, острых и хронических заболеваний легких. Такой подход быстрой, направленной доставки частиц может не только облегчить течение заболевания, но и существенно снизить неспецифическую токсичность лекарств для других органов. Полученные результаты о биодegradации магнитных наночастиц могут быть успешно использованы для теоретической оценки биодegradации и биобезопасности целого ряда магнитных наночастиц, синтезированных на основе ядер магнетита. Более глубокое понимание реакции организма на дegradацию частиц может принести новые направления в область проектирования контрастных веществ МРТ. Также данные об изменении экспрессии железосодержащих белков, наблюдаемые при биодegradации частиц из оксидов железа могут быть успешно внедрены в экспериментальную практику для разработки новых способов управления метаболизмом железа, в частности, для разработки новых высокоэффективных и безопасных способов лечения анемии.

Теоретическая и практическая значимость полученных соискателем результатов

Представленные в работе результаты вносят существенный вклад в развитие области нанобиотехнологий, поскольку не только раскрывают важные детали взаимодействия магнитных наночастиц с клетками и органами, но также предлагают новый подход к изучению влияния компонентов крови на скорость выведения магнитных наночастиц в организме. В основе данного метода лежит модифицированная автором перфузионная модель печени мыши с использованием метода МРQ, позволяющая проводить точную детекцию магнитных наночастиц. Кроме того, представленные результаты обобщают исследования о влиянии модификации различных наноносителей на связывание с компонентами крови, циркуляцию, токсичность и биодegradацию наночастиц в течение длительного времени в условиях *in vivo*. В дополнение к этому, в работе продемонстрированы важные данные о влиянии продуктов

метаболизма наночастиц на живой организм, которые могут быть транслированы на ряд направлений нанобиотехнологии и несут большой задел для будущих исследований.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в научных и научно-образовательных организациях для повышения качества проведения экспериментальных работ и разработки соответствующих протоколов в области экспериментальной биологии и медицины с уклоном в нанобиотехнологию.

Вопросы и комментарии к диссертационной работе

Замечания к данной работе носят рекомендательный характер и ограничиваются небольшими стилистическими неточностями изложения материала, отдельными опечатками и низким качеством некоторых рисунков, полученных из других источников. Указанные комментарии не снижают теоретическую и практическую ценность выполненной работы.

1. Разделы, посвящённые гематологическому и биохимическому анализу крови, указывают на то, что в работе были использованы выборочные параметры. Почему в работе не предоставлены полные данные по этим анализам?

2. Использование метода MPQ для оценки микроциркуляции наночастиц в хвостовых венах не приводило к тому, что наночастицы закупоривали сосуды у животных в хвостовой части и могли исказить полученные результаты?

3. В диссертационной работе не приведены критерии отбраковки при проведении исследований на животных. Использовались какие-либо критерии отбраковки экспериментальных животных, какие?

4. С чем связан выбор оценки экспрессии железосодержащих белков в 28 дней? Если рассматривать полученные результаты, то экспрессия трансферрина и ферропортина существенно выросла на 28 день и эти значения могли увеличиться в последующие дни.

5. Не было ли попыток провести гистологический анализ других органов, в частности легких?

Заключение

Диссертационная работа Яременко Алексея Владимировича на тему «Определение биodeградации и токсичности магнитных наночастиц в процессах их взаимодействия с организмом» является завершённой квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится полное раскрытие актуальности научной цели и решения научных задач, поставленных автором.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований и научной новизне, работа представляет собой законченный научный труд и полностью соответствует требованиям,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и установленным «Положением о присуждении учёных степеней», утвержденным Постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями Постановлений правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, 29.05.2017 г. №650, 20.03.2021 г. №426, 11.09.2021 г. №1539), а её автор, Яременко Алексей Владимирович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – «молекулярная биология».

Диссертация и отзыв обсуждены на совместном заседании Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и кафедры патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 29 от 26 декабря 2022 года).

Директор Института экспериментальной медицины,
главный научный сотрудник НИО микроциркуляции
и метаболизма миокарда,
заведующий кафедрой патологии
Института медицинского образования
Центра Алмазова, профессор и член-корр. РАН,
д.м.н.

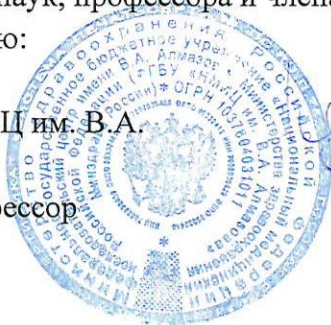


Галагудза М.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341 г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 литер А,
Тел.: +7 (812) 702-37-30
E-mail.: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора и члена корреспондента РАН Михаила Михайловича Галагудзы заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ "НМИЦ им. В.А.
Алмазова" Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А. О. Недошин