

Отзыв официального оппонента

На диссертацию Яременко Алексея Владимировича
на тему **«Определение биodeградации и токсичности магнитных
наночастиц в процессах их взаимодействия с организмом»**,
представленную на соискание степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.3 - «молекулярная биология»

Магнитные наночастицы в последнее время все более широко используются в экспериментальной биомедицине и клинической практике. Относительная простота их синтеза, наличие контрастных свойств для магнитно-резонансной томографии, а также возможность управлять ими с помощью внешнего магнитного поля делает их интересным средством для диагностики и терапии. Тем не менее, многие вопросы, касающиеся токсичности и биокинетики магнитных наночастиц, остаются без ответа. В частности, слабо изучены механизмы взаимодействия наночастиц с различными типами клеток, в том числе с компонентами крови, а также поведение наноагентов *in vivo*. Кроме того, недостаточно освещены вопросы биodeградации частиц и связанных с ней биологических эффектов.

Работа Алексея Владимировича Яременко посвящена изучению биологических процессов взаимодействия магнитных наночастиц с клетками ретикулоэндотелиальной системы и форменными элементами крови, а также исследованию биodeградации и токсичности магнитных наночастиц в организме. Учитывая актуальность изучаемой проблемы, объем проделанной экспериментальной работы и количество новых данных, можно с уверенностью заявить, что работа имеет научную и практическую ценность. На основе полученных данных автором было опубликовано 4 научных статьи в рецензируемых журналах и 6 тезисов конференций. Диссертационная работа изложена на 127 страницах машинописного текста, содержит 4 таблицы и 53 рисунка. Диссертационная работа состоит из следующих разделов: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты и обсуждения, Выводы, а

также Список литературы. Всего при написании диссертационной работы было использовано 173 источника, из них 2 русскоязычных.

Введение диссертационной работы представлено лаконично и хорошо изложено. Данный раздел включает анализ проблемы биосовместимости магнитных наночастиц и описание их биомедицинских применений с уклоном в анализ биodeградации, биораспределения и токсичности. Кроме того, в разделе описаны вопросы актуальности и новизна данного исследования с обозначением теоретической и практической значимости работы, обозначены цель и задачи работы, представлены основные положения для защиты и указаны публикации автора, которые были сделаны при написании работы.

Глава **“Обзор литературы”** содержит большой объем информации, касающейся вопросов исследования физико-химических свойств наночастиц и их детекции, взаимодействия магнитных наночастиц с компонентами крови, опсонизации и эндоцитоза наночастиц. Кроме того, в данном разделе затронута и раскрыта проблема взаимодействия магнитных наночастиц с клетками Купфера, в том числе при использовании перфузионной модели печени. В обзоре литературы достаточно полно представлены современные данные о фармакокинетике и деградации магнитных наночастиц. Кроме того, автор уделил внимание и вопросам влияния процессов биodeградации наночастиц на организм, что является важным практического применения исследуемых объектов в биомедицине .

В разделе **“Материалы и методы”** автор предоставил исчерпывающую информацию по характеристикам исследуемых наночастиц, а также исчерпывающе изложил экспериментальные методы исследования, включая исследования на животных. Важно отметить широкий набор современных методов, которые были использованы в работе, что свидетельствует о высоком профессионализме исследователя. Все исследования проводились в достаточном количестве повторов, результаты сравнивались с использованием корректных статистических тестов. Это позволяет считать полученные результаты достоверными.

В разделе “**Результаты и обсуждение**” Яременко А. В. представляет полученные данные, которые сопровождаются развернутыми обсуждениями. В первой части раздела описывается применение модифицированной модели перфузии печени для оценки динамики связывания наночастиц макрофагами в средах с различной опсонической активностью. Данные *ex vivo* исследований дополняют данные по изучению циркуляции наночастиц в кровотоке мышей, выполненные с использованием магнитных методов детекции.

Далее, представлены и проанализированы данные эффективности связывания частиц с компонентами крови и влияния этого связывания на фармакокинетику наноагентов. В частности, в работе показано, что магнитные наночастицы, покрытые хитозаном, имеют хорошее связывание с эритроцитами в крови, в то время как другие частицы достаточно быстро десорбируются. Показано, что прочность связывания наночастиц с клетками крови позволяет продлить время их нахождения в кровотоке и изменить биораспределение, повысив доставку в ткани легкого, что может быть использовано для терапии заболеваний данного органа.

Важной частью работы является исследование биodeградации наночастиц магнетита в организме. В работе определена скорость деградации 17 типов магнитных частиц, а также детально изучена биотрансформация суперапарамагнитных наночастиц с покрытием из глюкуроновой кислоты. Данное исследование позволило определить факторы, влияющие на скорость деградации магнитных частиц, а именно: доза вводимых наноагентов, ζ -потенциал, покрытие наночастиц и особенности их внутреннего строения. Интересным фактом является обнаружение отсутствия существенного выведения железа из организма после деградации магнитных частиц, при одновременном снижении захвата железа из пищи животных. Помимо этого, в работе показано влияние биodeградации магнетита на экспрессию генов DMT1, DMT1-(IRE), ферритина (тяжелая и легкая цепи), ферропортина и трансферина. Также автором изучено влияние деградации частиц FluidMAG-ARA на уровень гемоглобина в крови. Все эти данные расширяют представления о метаболизме железа после введения магнитных наночастиц и имеют большое практическое

значение, например, для понимания патогенеза железодефицитной анемии и разработке новых препаратов для лечения этого заболевания.

Выводы, представленные в данной работе, хорошо изложены и ясно следуют из полученных результатов.

В целом диссертационная работа Яременко Алексея Владимировича производит хорошее впечатление. В тексте диссертационной работы присутствуют опечатки и стилистические неточности. Принципиальных замечаний по работе нет, однако при прочтении возник ряд вопросов:

1. Перфузия печени производилась при 20 °С. Однако *in vivo* все биохимические реакции, в том числе фагоцитоз, протекают при 37°С. Проводился ли анализ влияния температуры на активность фагоцитоза?

2. Известно что в среднем для бактерий и других чужеродных агентов продолжительность процесса фагоцитоза составляет от 40 минут до нескольких часов. В Вашей же работе, например пв разделе 4.6.3 указывается, что уже через 2 минуты из кровотока выводилось около 80% частиц. С чем это может быть связано?

3. В работе подробно описаны процессы биодеградации наночастиц оксида железа, сопровождающиеся разрушением их кристаллической структуры, образованием растворимых солей которые могут быть выведены почками. Однако известно, что в ряде случаев полной деградации не происходит, а формируется гемосидерин. Какие факторы определяют путь деградации частиц и что способствует образованию гемосидерина?

Представленный автором автореферат полностью отражает содержание диссертации. В заключение хочу отметить, что, рецензируемая работа является хорошо спланированным, организованным и завершенным исследованием. Полученные данные имеют важное фундаментальное и прикладное значение.

По содержанию, актуальности, новизне данного исследования, теоретической и практической значимости работы, а также по полученным результатам диссертационная работа Яременко Алексея Владимировича полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата наук и установленным «Положением о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного 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»

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой
анестезиологии и реаниматологии,
руководитель Центра исследований
инновационных лекарственных
препаратов ФГБОУ ВО
«МГУ им. Н.П. Огарёва»

Пятаев Николай Анатольевич

26 декабря 2022 г.

430005, Респ. Мордовия, г. Саранск,
ул. Большевистская, 68
Электронная почта: pyataevna@mail.ru
Телефон: +7 (8342) 351044

