

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, д.м.н.

В.Б. Гурвич

«17» апреля 2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального бюджетного учреждения науки «Екатеринбургский медицинский -научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора) о научно-практической значимости диссертационной работы Новикова Михаила Александровича на тему «Экспериментальная оценка особенностей токсического действия серебросодержащих нанобиокомпозитов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 – Токсикология (биологические науки)

Актуальность исследования

Актуальность диссертационного исследования М.А. Новикова обусловлена тем, что наночастицы серебра активно внедряются в сферы, тесно связанные с жизнедеятельностью человека. Так, они включены в состав биологически активных добавок, используются для продления срока годности продуктов питания. Однако в научной литературе все чаще появляются данные о неблагоприятных биологических эффектах наносеребра как на клеточных культурах, так и в токсикологических экспериментах на целостном организме, которые впервые были проведены в нашем Центре (Katsnelson et al., 2013).

Для более безопасного медицинского использования наноматериалов, в том числе, наносеребра (в частности, для развития систем адресной доставки лекарственных веществ) усилия многих исследователей направлены на создание нанобиокомпозитов, состоящих из металлических наночастиц и органической матрицы, которая стабилизирует эти наночастицы. В Иркутского институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН разработаны такие нанобиокомпозиты на основе природного полимера арабиногалактана (АГ), выделяемого из лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.), и синтетического полимера – поли-1-винил-1,2,4-триазола.

Перспектива возможного внедрения этих нанобиокмползтов в практику требует своевременного изучения биологических эффектов наночастиц серебра, инкапсулированных в ту или иную полимерную матрицу.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования получены новые данные о механизме действия наночастиц серебра, инкапсулированных в полимерные матрицы, на ткань головного мозга экспериментальных животных.

Установлено, что при введении нанобиокмползта на природной матрице арабиногалактан в структуре нервной ткани возникают нарушения клеточной и субклеточной организации нейронов, доказана проницаемость гематоэнцефалического барьера для наночастиц серебра, установлен факт накопления их в нервной ткани, что приводит к формированию и длительному сохранению дистрофических изменений нейронов коры головного мозга.

Также показано, что введение наночастиц серебра на той же матрице вызывает активацию процесса апоптоза в нейронах, нарастающего с течением времени и сопровождающегося увеличением экспрессии белков bcl-2 и caspase-3.

На основании полученных результатов автором обоснован алгоритм экспериментальной оценки нейротоксических свойств нанобиокмползтов, позволяющий выявить выраженность процесса апоптоза в ткани головного мозга крыс.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, их достоверность

Достоверность выводов и рекомендации, сделанных на основании полученных автором данных, обеспечена использованием современных методов исследования (токсикологических, морфологических, химических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических) и статистической обработки данных, репрезентативным объемом выборок, соблюдением в ходе исследования правил надлежащей лабораторной практики. Выводы и положения, выносимые на защиту, достаточно аргументированы, конкретны, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Результаты исследования апробированы на Всероссийских (в том числе с международным участием) и международных конференциях и съездах.

Структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов исследования (глава 2), описание результатов собственных исследований (главы 3-6), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, насчитывающий 207 источников (из них 137 – иностранных). Работа достаточно иллюстрирована, включает в себя 21 таблицу и 58 рисунков.

Во введении обосновывается актуальность исследования, даётся характеристика степени разработанности темы, формулируются цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, отмечается научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности и апробация полученных результатов, описывается структура и объем диссертации. Для достижения поставленной цели автор решает 5 задач и выносит на защиту 3 положения. В отдельных подразделах указаны личный вклад автора и связи исследования с планом научно-исследовательской работы ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

Первая глава представляет собой обзор литературы и отражает современные аспекты изучаемой проблемы.

Вторая глава описывает дизайн исследования, характеризует материалы и методы экспериментов, а также методы статистической обработки результатов. Перечень методик, используемых автором, адекватен для решения поставленных цели и задач диссертационной работы.

Результаты собственных исследований последовательно и основательно изложены в главах 3-6.

Глава 3 посвящена исследованию воздействия наносеребра, инкапсулированного в природной матрице арабиногалактана, – аргентуарабиногалактана на организм белых крыс и мышей. Проведено исследование среднесмертельной дозы при внутрижелудочном введении, по результатам которых вещество отнесено к IV классу (малоопасное). При подострой пероральной экспозиции установлена активация звеньев антиоксидантной системы. По результатам морфологического исследования выявлены многочисленные патологические изменения: увеличение периваскулярных пространств, расширение проводящих волокон, набухание миоцитов и эндотелиоцитов сосудов, утолщение стенки артерий, появление большого количества так называемых тёмных нейронов. По результатам иммуногистохимического исследования при воздействии аргентуарабиногалактана в дозе 100 мкг/кг уже через 10 дней после начала введения выявлена активация механизмов программированной клеточной

смерти, которая в отдаленном периоде дожития приводит к характерным признакам апоптоза.

В главе 4 представлены результаты исследований нанобиокомпозита на матрице синтетического полимера - аргентумполи-1-винил-1,2,4-триазола на головной мозг белых крыс и мышей. По результатам определения среднесмертельной дозы, он также отнесен к IV классу. По результатам морфологического исследования в подостром эксперименте установлены незначительные структурные изменения, которые можно связать с компенсаторным ответом организма на введение чужеродного агента. Иммуногистохимические исследования не выявили каких-либо изменений, свидетельствующих об активации апоптоза в нервных клетках.

В главе 5 представлена сравнительная характеристика результатов, полученных в главе 3 и 4, убедительно доказывающих существенно более высокую степень воздействия на организм лабораторных животных нанобиокомпозита на природной матрице арабиногалактан по сравнению с синтетической поли-1-винил-1,2,4-триазол. Анализ нарушений структурной организации нейронов и изменений активности экспрессии регуляторных белков позволил автору утверждать, что полимерная матрица на основе природного биополимера арабиногалактан обладает способностью проникать через гемато-энцефалический барьер, доставляя наночастицы серебра в ткань головного мозга. Отсюда автор делает вывод, что этот нанобиокомпозит является перспективным соединением в качестве контейнера для адресной доставки лекарственных и диагностических препаратов в нервную ткань головного мозга.

В главе 6 представлен алгоритм оценки нейротоксичности нанобиокомпозитов, содержащих наносеребро. Научное осмысление полученных результатов экспериментального моделирования из комплекса методов позволило М.А. Новикову на основе анализа процесса апоптоза выбрать наиболее информативные иммуногистохимические критерии токсического поражения головного мозга белых крыс.

В заключении автор проводит анализ и обсуждение полученных результатов.

Ознакомление с материалами, представленными в главах диссертации, позволяет сделать вывод, что все заявленные задачи выполнены в полном объеме, а сформулированные положения, выводы и рекомендации обоснованы результатами проведенных экспериментальных исследований.

Значимость результатов для науки и практики

Научная значимость диссертационного исследования М.А. Новикова очевидна. Автором получены новые данные о воздействии наночастиц

серебра, инкапсулированных в полимерные матрицы, разработанный алгоритм оценки нейротоксичности может послужить базой для проведения биологического скрининга инновационных медицинских нанобиокомпозитов.

Внедрение результатов исследований и рекомендации к их дальнейшему использованию

Выводы и рекомендации, сформулированные в настоящем исследовании, целесообразно использовать специалистам в области нанотоксикологии, ответственным за оценку биологических эффектов инновационных нанополимеров на живой организм.

Материалы исследования реализованы в учебном процессе кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и используются в педагогической и научной деятельности учебно-образовательного центра ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». Получен патент на изобретение № 2578545 от 27 марта 2016 г. «Способ оценки токсического действия наночастиц серебра, инкапсулированных в полимерную матрицу арабиногалактана, на ткань головного мозга лабораторных животных в отдалённом периоде воздействия».

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 24 печатных работах, из них 17 работ опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных работ на соискание степени кандидата биологических наук, а также в материалах международных и всероссийских конференций. Материалы публикаций в достаточной мере отражают основные положения работы. Автореферат отражает основные положения диссертации, его содержание позволяет получить полноценное представление о проведённом исследовании. Оформление таблиц и рисунков соответствует требованиям к оформлению диссертации и автореферата. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

Заключение

Диссертационная работа Новикова Михаила Александровича на тему «Экспериментальная оценка особенностей токсического действия серебросодержащих нанобиокомпозитов» является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена важная задача в области

токсикологии – сравнительная оценка биологических эффектов действия на организм двух новых биоконкомпозитов, содержащих наночастицы серебра.

Диссертационная работа Новикова Михаила Александровича «Экспериментальная оценка особенностей токсического действия серебросодержащих нанобиоконкомпозитов» по актуальности, новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям ВАК РФ пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 – Токсикология.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого Совета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП 17 апреля 2017 г. (протокол №2).

Зав. отделом токсикологии и
биологической профилактики,
заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор

Б.А. Кацнельсон

Подпись проф. Б.А. Кацнельсона заверяю
Ученый секретарь, к.м.н.



О.В. Широкова

620014 Екатеринбург, ул. Попова, 30
тел. 253-04-21 e-mail: bkaznelson@etel.ru