

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор федерального  
государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Национальный  
исследовательский ядерный университет  
«МИФИ», д.ф.-м.н., профессор  
О.В. Нагорнов

« 11 » \_\_\_\_\_ 2025 г.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Национальный исследовательский  
ядерный университет «МИФИ» Министерство науки и высшего  
образования Российской Федерации**

на основании решения совместного заседания кафедры фундаментальной медицины №99, лаборатории бионанопотоники, лаборатории молекулярно-клеточных технологий и экспериментальных исследований инженерно-физического института биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Диссертационное исследование Карьгиной Ирины Викторовны «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперимент» выполнено в лаборатории бионанопотоники, лаборатории молекулярно-клеточных технологий и экспериментальных исследований и на кафедре фундаментальной медицины №99 инженерно-физического института биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Карьгина Ирина Викторовна в 2004 году окончила ГБУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации с 2024 года работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории бионанопотоники инженерно-физического института биомедицины федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» по настоящее время.

Карьгина И.В. с 2011года работает в должности заведующий онкологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер» по настоящее время.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №16 от 01.04.2025 г. выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Научный руководитель: Самышина Елена Александровна, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», Инженерно-физический институт биомедицины, кафедра фундаментальной медицины №99, доцент кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной фармакологии – по поиску новых систем адресной доставки противоопухолевых лекарственных средств.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Фармакологические подходы к лечению злокачественных новообразований включают цитостатики, таргетные и препараты иммунобиологической терапии. Однако в развитие терапевтического противоопухолевого эффекта при применении, как классических противоопухолевых лекарственных средств, так и препаратов иммунобиологической терапии сопряжено с высоким риском клеточной и тканевой токсичности вследствие того, что эти виды фармакологических средств не являются молекулярно-направленными видами воздействия. Напротив, поиск опухоль-специфических направленных систем доставки противоопухолевых лекарственных средств, которые способны распознать клетку-мишень, специфически связаться с ней, накопиться в ткани в достаточной концентрации и произвести терапевтическое действие – предмет поиска множества научных групп во всем мире.

В мире были разработаны различные наночастицы, включая липидные наночастицы, полимерные наноносители, неорганические транспортные системы, которые позволяют доставлять внутрь клетки нуклеиновые кислоты, химиотерапевтические лекарственные средства,

образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» по настоящее время.

Карьгина И.В. в настоящее время работает в должности заведующий онкологического (гинекологического) отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №16 от 01.04.2025 г. выдана федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Научный руководитель – Самышина Елена Александровна, доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», Инженерно-физический институт биомедицины, кафедра фундаментальной медицины №99, доцент кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Выполненная работа представляет собой законченную, самостоятельную научно-квалификационную работу, объединенную общей идеей, которой присущи признаки внутреннего смыслового единства, направленную на решение актуальной задачи современной фармакологии – по поиску новых систем адресной доставки противоопухолевых лекарственных средств.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Фармакологические подходы к лечению злокачественных новообразований включают цитостатики, таргетные и препараты иммунобиологической терапии. Однако в развитие терапевтического противоопухолевого эффекта при применении, как классических противоопухолевых лекарственных средств, так и препаратов иммунобиологической терапии сопряжено с высоким риском клеточной и тканевой токсичности вследствие того, что эти виды фармакологических средств не являются молекулярно-направленными видами воздействия. Напротив, поиск опухоль-специфических направленных систем доставки противоопухолевых лекарственных средств, которые способны распознать клетку-мишень, специфически связаться с ней, накопиться в ткани в достаточной концентрации и произвести терапевтическое действие – предмет поиска множества научных групп во всем мире.

В мире были разработаны различные наночастицы, включая липидные наночастицы, полимерные наноносители, неорганические транспортные системы, которые позволяют доставлять внутрь клетки нуклеиновые кислоты, химиотерапевтические лекарственные средства,

иммунобиологические агенты. За последние 2-3 года были одобрены для клинического применения не менее 15 новых лекарственных препаратов, разработанных на основе нанотехнологических методов. В настоящее время по данным международной базы данных ClinTrialsGov проводится более 200 клинических исследований новых нанотехнологических лекарственных препаратов. Однако, несмотря на это, до сегодняшнего дня ни один таргетных противоопухолевый лекарственный препарат не существует в форме нанотранспортной системы, и лишь 10 кандидатов в лекарственные препараты проходят клинические исследования. Вместе с тем, последние результаты вселяют все больше надежд в то, что достижения нанотехнологий наряду с прогрессивным аккумулярованием сведений о природе злокачественных новообразований, могут привести к созданию эффективных и безопасных наноносителей, позволяющих избегать экстраопухолевой токсичности действующих веществ и эффективно бороться с опухолевым процессом путем тканевого, клеточного и органельного таргетирования.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертант совместно с научным руководителем выдвинул гипотезу работы, сформулировал цель и задачи исследования; самостоятельно провел определение цитотоксичности на клеточной модели аденокарциномы легкого; лично выполнила постановку эксперимента по определению острой токсичности наноселена с расчетом токсикологических интегральных показателей; автор самостоятельно спланировала и провела все эксперименты по перевивке опухоли животным, введению НЧС и регистрации показателей эффективности; диссертант принимала включенное участие в выполнении молекулярного раздела работы по определению уровней экспрессии регуляторных генов и протеомному анализу; автор лично выполнила статистический анализ результатов, принимала самое деятельное участие в подготовке публикаций. Лично автор подготовил настоящую рукопись и автореферат диссертации

Карьгина И.В. участвовала в апробации результатов исследования на форумах различного уровня и опубликовала основные результаты исследования в рецензируемых научных изданиях.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность научных результатов подтверждается неукоснительным следованием принципам биомедицинской этики при проведении исследований с участием клеточных линий, исследований с участием лабораторных животных; соблюдением требований к формированию экспериментальных групп, тщательно разработанным дизайном и статистическим планом работы; использованием современных международно-признанных стандартов, методов и способов фармакологического, патологоанатомического, молекулярно-генетического, исследования; применением сертифицированных культур клеток и лабораторных животных, современного оборудования, расходных

материалов и реактивов, лицензионного программного обеспечения и адекватных методов анализа и статистической обработки полученных данных.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено комплексное молекулярно-фармакологическое исследование противоопухолевого потенциала наночастиц селена, полученных методом лазерной абляции, в зависимости от их загрузки противоопухолевым агентом ЛХТ-17-19, на субклеточном, клеточном, тканевом и организменном уровне при экспериментальном канцерогенезе – в моделях аденокарциномы легкого человека и мыши с определением ведущих молекулярных паттернов паранеопластической воспалительной реакции, стресса эндоплазматического ретикулума опухолевых клеток, регуляции программируемой гибели клеток.

В культуре клеток аденокарциномы легкого человека A549 было впервые показано, что наночастицы селена обладают собственной цитотоксической активностью в широком диапазоне концентраций с вычисленным показателем  $IC_{50}$  равным  $5,2 \times 10^{-6}$  М, при этом по силе подавления роста опухолевых клеток НЧС превосходят препарат сравнения доксорубин липосомальный. Допирование наночастиц селена ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) соединением дигидроакридона ЛХТ-17-19 дозозависимо повышало ингибиторный потенциал НЧС.

Токсикологический профиль НЧС для мышей при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответствует 3 классу – умеренно токсичных веществ по ГОСТ 12.01.007 – 76 и 4 классу токсичности и опасности по классификации ОЕСД.

На модели сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис курсовое внутрибрюшинное в течение 20 суток введение допированных ЛХТ-17-19 наночастиц селена в дозе 5 мг/кг и недопированного наноселена в дозе 10 мг/кг сопровождается при сравнении с контролем торможением роста первичного опухолевого узла и метастазирования опухоли, причем эффект допированного производным дигидроакридона ЛХТ-17-19 селенового контейнера превосходит по противоопухолевой эффективности незагруженный наноселен. Также установлена способность наночастиц селена сдерживать формирование паранеопластической кахексии лабораторных животных – носителей опухоли.

Использование метода позитронно-эмиссионной микроскопии для детекции наночастиц селена (по фракции селена) в периферической крови лабораторных животных, печени и опухолевом узле позволило установить, что вне зависимости от вводимой дозы наноселена в крови и ткани печени сохраняются сопоставимые концентрации селена при заборе материала через 1 сутки после последнего введения нанофармакологической лекарственной формы. Первичный опухолевый узел накапливает тем более, чем в большей

дозе наночастицы селена вводились внутривенно мышам, что подтверждает гипотезу о способности НЧС к адресному селективному накоплению в ткани опухоли.

Курсовое введение наночастиц селена дозозависимо приводило к 2-3-кратному снижению уровней экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ИЛ-6 и ИЛ-33, что также подтверждалось результатами протеомного анализа. В обеих исследуемых дозах НЧС снижали почти в 3 раза экспрессию и клеточное содержание одного из ключевых регуляторов воспаления – Casp-1 на фоне умеренного влияния на продукцию противовоспалительного ИЛ-10 в опухолевой ткани, при этом увеличивая экспрессию и содержание факторов TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ .

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Наночастицы селена, полученные методом лазерной абляции, имеющие сферическую форму, размеры по данным ПЭМ-изображений от 50 до 200 нанометров, имеющие мономодальное распределение по размерам с максимумом 150 нанометров и полушириной 150 нанометров с пиком распределения дзета-потенциала, расположенным при значениях около -25 мВ, с содержанием в 1 мл коллоида  $1,4 \times 10^{13}$  наночастиц, могут выступать в качестве самостоятельных нанолекарственных форм для проведения противоопухолевой терапии.

Загрузка НЧС веществом с противоопухолевым действием ЛХТ-17-19 снижает токсикологические свойства производного дигидроакридонна и повышает его противобластомный эффект.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

При планировании доклинических и клинических испытаний для исследования системной и тканевой фармакокинетики лекарственных препаратов на основе наночастиц селена в качестве аналитического метода может быть использована атомно-абсорбционная спектроскопия.

Наночастицы селена с указанными в работе физико-химическими свойствами могут быть использованы в качестве фармакологических контейнеров для адресной доставки действующих лекарственных веществ, обладающих антибластомной активностью, к очагу патологического процесса

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Важнейшие положения диссертационной работы используются в учебной работе кафедры фундаментальной медицины инженерно-физического института биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», в научно-клинических семинарах ГБУЗ «Городская поликлиника №5» ДЗМ.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**  
Протокол диссертационной работы «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем

доставки лекарственных средств в эксперимент)» (исполнитель –Карьгина Ирина Викторовна) одобрено на заседании Локального этического комитета по биомедицинским исследованиям НИЯУ МИФИ Протокол №04-2024 от 12.12.2024 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**  
Диссертационное исследование соответствует Паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно: п. 1 «Поиск новых биологически активных фармакологических веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, геной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях патологических состояний» и п. 3 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях а также на культурах клеток»;

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 статья в издании, рецензируемом международной базой Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 4 – в иных изданиях.

**Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:**

1.Изучение эффективности и безопасности адресных систем доставки на основе наночастиц селена при экспериментальном канцерогенезе / Карьгина И.В., Пакина В.А., Шимановский Д.Н., Куторкина Е.А., Блинова Е.В., Мазова К.А., Радаева О.А., Блинов Д.С., Самышина Е.А. // Вестник «Биомедицина и Социология». – 2025. Т.10. №2. – С.72-78.

2.Противоопухолевая активность и безопасность нового производного бензоксазинона / Иксанова Е.З., Дерябина О.Н., Тумутолова О.М., Богословская Е.В., Пакина В.А., Толстов М.В., Карьгина И.В., Самышина Е.А // Вестник «Биомедицина и Социология». – 2025. Т.10. №3. – С.64-72

**Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:**

1.An effective way for targeting egfr-mediated carcinogenesis: an in vitro study / Pakina V.A., Iksanova E.Z., Shikh E.V., Tumutolova O.M., Arutiunian K.K., Kargina I.V., Blinov K.D., Pilgaev F.P., Epishkina A.A., Blinov D.S., Grebenkin E.V., Blinova E.V. // Research Results in Pharmacology. 2024. Т. 10. № 2. С. 17-26.

**Иные публикации по теме диссертационного исследования:**

1. Динамика патоморфологических изменений в тканях паренхиматозных органов у крыс в условиях экспериментальной гепатомы Зайдела на фоне применения доксорубина и нанодоксорубина / Карьгина И.В., Медвежонков В.Ю., Плотникова Н.А., Дерябина О.Н., Чаиркина Н.В. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018. № 1 (45). С. 5-17

2. Сравнительная оценка биохимических показателей крови и изменений со стороны внутренних органов под влиянием доксорубина и наноструктурированного доксорубина в условии перевиваемого канцерогенеза (экспериментальная асцитная гепатома зайдела) / Чаиркин И.Н., Дерябина О.Н., Чаиркина Н.В., Карьгина И.В., Медвежонков В.Ю., Стрижков А.Е., Булыгин К.В. // Сеченовский вестник. 2018. № 2. С. 33-37.

3. Исследование продолжительности жизни крыс под влиянием доксорубина и нанодоксорубина в условиях экспериментальной гепатомы зайдела / Медвежонков В.Ю., Карьгина И.В., Плотникова Н.А., Пятаев Н.А. // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16. № 5. С. 51-52.

4. Влияние доксорубина и нанодоксорубина на продолжительность жизни крыс в условиях экспериментальной гепатомы зайдела // Карьгина И.В., Медвежонков В.Ю., Плотникова Н.А., Пятаев Н.А. Огарёв-Online. 2017. № 7 (96). С. 6.

**Материалы конференций по теме диссертационного исследования:**

1. Synthesis and investigation of the specific activity of the dna-doxorubicin conjugates / Kokorev A.V., Kotlyarov A.A., Zaborovskiy A.V., Gurevich K.G., Balykova L.A., Malkina M.A., Kargina I.V., Gromova E.V., Medvezhonkov V.Y., Shchukin S.A., Pyataev N.A. // 1st International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine. electronic collection. "Journal of Physics: Conference Series" - 2017. - С. 012026.

2. Изучение процессов ранозаживления на фоне экспериментального канцерогенеза при местном применении наночастиц церия и производного дигидроакридина / Шимановский Д. Н., Блинов К. Д., Тимошкин С. П., Струц И. С., Сорокваша И. Н., Карьгина И. В., Куторкина Е. А., Иксанов Е.З. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. Т.24(6S). – С.140.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. XXXII российский национальный конгресс "Человек и лекарство (Москва, 2025).

2. XXIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2024)

3. 1st International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine (Москва, 2017)

**Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертация Карьгиной Ирины Викторовны «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры фундаментальной медицины №99, лаборатории бионанофотоники, лаборатории молекулярно-клеточных технологий и экспериментальных исследований инженерно-физического института биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Присутствовало на заседании 19 человека, в т. ч. докторов наук 8 человек.

Результаты голосования: «за» 19 чел., «против» нет, «воздержались» нет, протокол № 10 от «10» октября 2025 г.

Председатель заседания:

профессор кафедры фундаментальной медицины №99

ИФИБ НИЯУ МИФИ

д.б.н., профессор

Елена Игоревна Сарапульцева



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТА  
КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ  
Л. В. ВАСИЛЕНКО