

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело № 74.02-18/432-2025

решение диссертационного совета от 24 февраля 2026 года № 4

О присуждении Карьгиной Ирине Викторовне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте» в виде рукописи по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 20 января 2026 года, протокол № 1/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.20 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора № 0868/Р от 18.07.2022г.).

Карьгина Ирина Викторовна, 1981 года рождения в 2004 году окончила ГБУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», г. Саранск по специальности «Лечебное дело».

В 2018 году окончила очную аспирантуру при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва».

С 2021 года работает в должности заведующий онкологического (гинекологического) отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер», младшим научным сотрудником лаборатории бионанопластики инженерно-физического института биомедицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» по настоящее время.

Диссертация Карьгиной Ирины Викторовны «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперимент» по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология выполнена в лаборатории бионанопластики, 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».

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

**Официальные оппоненты:**

- Шимановский Николай Львович, чл.-корр. РАН доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, заведующий кафедрой;

- Папуша Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нейроонкологии, заведующий отделением, отдел солидной онкологии, ведущий научный сотрудник - дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» г. Белгород в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, Михаилом Владимировичем Покровским - профессором кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии указала, что диссертация Карьгиной Ирины Викторовны на тему: «Изучение противоопухолевого потенциала и некоторых аспектов безопасности применения адресных систем доставки лекарственных средств в эксперименте» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению противоопухолевого потенциала допированных и недопированных наночастиц селена для лечения чувствительных злокачественных новообразований, имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии. По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных

результатов диссертационная работа И.В. Карьгиной полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, И.В. Карьгина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, общим объемом 1,9 печатных листа из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 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.

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

- 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 **оригинальная, авторский вклад определяющий**
- 2.Противоопухолевая активность и безопасность нового производного бензоксазинона / Икеанова 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

**оригинальная, авторский вклад определяющий**

3. 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 2018. – Т. 7, № 3. – С. 111-114. – doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2018-7-3-111-  
 114 [Scopus] **оригинальная, авторский вклад определяющий.**

На автореферат диссертации поступил отзыв: от доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника – заведующего лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместителя заведующего космической радиобиологии и фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственный научный центр Российской академии наук – Яснецова Виктора Владимировича

Отзыв положительные, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» г. Белгород выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что данное учреждение известно своими достижениями в области фармакологии и клинической фармакологии и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме рассматриваемой диссертационной работы, а именно изучение новых лекарственных веществ на экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

- показано, что наночастицы селена (НЧС) обладают собственной цитотоксической активностью в культуре клеток аденокарциномы легкого человека A549, показатель  $IC_{50}$  равен  $5,2 \times 10^{-6}$  М, при этом по силе подавления роста опухолевых клеток НЧС превосходят препарат сравнения цисплатин.
- допирование наночастиц селена ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) соединением дигидроакридона ЛХТ-17-19 дозозависимо повышает ингибиторный потенциал НЧС;
- определена острая токсичность наночастиц селена при внутрибрюшинном введении (значение  $LD_{50}$  было равно 502 [430 ÷ 575] мг/кг; показатель  $LD_{94}$  составил 654 [584 ÷ 724] мг/кг) и при внутривенном введении (показатель  $LD_{100}$  составил 415 [355 ÷ 480] мг/кг);
- показано, что загрузка наночастиц селена противоопухолевым соединением ЛХТ-17-19 повышает их токсичность, но снижает токсикологический профиль антибластного вещества. 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;
- определено на модели сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис, что курсовое внутрибрюшинное в течение 20 суток введение допированных ЛХТ-17-19 наночастиц селена в дозе 5 мг/кг и недопированного нанселена 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;

- показано, что 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 методом вестерн-блот. 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 белка провоспалительных факторов TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ .

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:** 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.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы экспериментального канцерогенеза *in vitro* и *in vivo*, а также методы атомно-абсорбционной спектрометрии, ПЦР, протеомного анализа.

Изложены визуальные и лабораторные доказательства противоопухолевого и антиметастатического действия допированных и недопированных частиц наноселена, а также приведены результаты накопления наночастиц в опухолевом узле при экспериментальном канцерогенезе у лабораторных животных.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:** полученные научные результаты о цитотоксичности, спектре специфической активности загруженных и незагруженных наночастиц селена могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов для лечения злокачественных образований. Загрузка НЧС веществом с противоопухолевым действием ЛХТ-17-19 снижает токсикологические свойства производного дигидроакридона и повышает его противобластомный эффект.

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 спектрометрия.

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

Результаты исследования внедрены в учебную работу кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», используются в работе научного семинара кафедр онкологии, кафедры фундаментальной медицины ИФИБ НИЯУ МИФИ, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).в учебном процессе в высших медицинских учебных заведениях.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:** достоверность выводов и основных положений диссертационной работы подтверждается неукоснительным следованием принципам биомедицинской этики при проведении 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 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.

Идея базируется на анализе научной литературы (210 источников) о возможностях применения наночастиц в лечении злокачественных новообразований.

Теория основана на поиске новых фармакологических подходов в лечение онкологической патологии с использованием наночастиц селена, обладающих как собственной противоопухолевой активностью, так и являющихся потенциальными кандидатами для создания лекарственных форм направленной доставки антибластомных средств, в зону опухолевого узла.

Проведено сопоставление авторских и литературных (зарубежных и отечественных) данных, полученных ранее по изучаемой проблематике.

**Личный вклад соискателя заключается в следующем:** Карьгина И.В. лично определила цитотоксичность наночастиц селена (НЧС) на клеточной модели аденокарциномы легкого человека, где было показано, что НЧС обладают собственной цитотоксической активностью в широком диапазоне концентраций, а допирование наночастиц селена соединением дигидроакридон ЛХТ-17-19 дозозависимо повышает ингибиторный потенциал НЧС. Автором лично выполнены эксперименты по определению острой токсичности наноселена допированного и недопированного ЛХТ-17-19 с расчетом токсикологических интегральных показателей. Карьгина И.В. самостоятельно спланировала и провела все эксперименты по перевивке

опухоли животным, введению НЧС и регистрации показателей эффективности. На модели сингенной гетеротопической аденокарциномой легкого Льюис ей было показано, что курсовое внутрибрюшинное в течение 20 суток введение допированных ЛХТ-17-19 наночастиц селена в дозе 5 мг/кг и недопированного нанселена в дозе 10 мг/кг сопровождается при сравнении с контролем торможением роста первичного опухолевого узла и метастазирования опухоли.

Диссертант принимала включенное участие в выполнении молекулярного раздела работы и лично выполнила статистический анализ результатов. Карьгина И.В. показала, что 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 белка провоспалительных факторов TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ .

В ходе защиты диссертации члены диссертационного совета задали уточняющие вопросы по механизмам действия наночастиц селена, допированных противоопухолевым веществом ЛХТ-17-19.

Соискатель Карьгина Ирина Викторовна дала развернутые ответы на заданные ей вопросы и, опираясь на полученные в рамках исследования результаты и практический опыт, аргументировал свою точку зрения: в том числе по вопросам о преимуществах и недостатках изученной системы доставки на основе наночастиц селена, о оптимальных размерах и путях введения наночастиц селена, содержащих и не содержащих противоопухолевого вещества,

На заседании 24 февраля 2026 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по обоснованию новых эффективных фармакологических подходов к лечению злокачественных новообразований с использованием наночастиц селена, обладающих как собственной противоопухолевой активностью так и предназначенных для адресной

