

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.030.01
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18.05.2017г. № 4

О присуждении Новикову Михаилу Александровичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Экспериментальная оценка особенностей токсического действия серебросодержащих нанобиокомпозитов» по специальности 14.03.04 – токсикология принята к защите диссертационным советом Д 208.030.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.1., Приказ Рособрнадзора №2296-576 от 10.09.2010 г., №835/нк от 23.07.2015г.) – протокол № 3 от 17.03.2017 г.

Соискатель – Новиков Михаил Александрович, 1989 года рождения.

В 2011 году окончил биолого-почвенный факультет Иркутского государственного университета. В период подготовки диссертации соискатель Новиков Михаил Александрович работал в должности младшего научного сотрудника лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ).

Диссертация «Экспериментальная оценка особенностей токсического действия серебросодержащих нанобиокомпозитов» выполнена в лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН Рукавишников Виктор Степанович – директор ФГБНУ ВСИМЭИ.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Соседова Лариса Михайловна – заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ

Официальные оппоненты:

- Сычева Людмила Петровна - доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России), ведущий научный сотрудник;

- Филатов Борис Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России), директор дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное бюджетное учреждение 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) в своем положительном заключении, подписанном Борисом Александровичем Канцельсоном, доктором медицинских наук, профессором, заведующим отделом токсикологии и биологической профилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, указала, что диссертационное исследование является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена важная задача в области токсикологии – определение степени токсичности и оценка биологических эффектов действия на организм наночастиц. Отзыв утверждён Гурвичем Владимиром Борисовичем, доктором медицинских наук, директором ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора.

Соискатель имеет 24 опубликованные работы по теме диссертации, в которых представлены результаты исследования. В рецензируемых научных журналах опубликовано 17 работ. Основные работы по теме диссертации:

1. Прозорова, Г.Ф. Токсикологические свойства поливинилтриазола и серебросодержащего нанокompозита на его основе / Г.Ф. Прозорова, А.С. Поздняков, С.А. Коржова, М.А. Новиков и др. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 9. – С. 21–26.
2. Novikov, M.A. Biochemical and morphological changes in white rats after intragastric injection of a synthetic nanobiocomposite based on silver nanoparticles and arabinogalactan / M.A. Novikov, E.A. Titov, L.M. Sosedova, L.A. Ostroukhova et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. – Т. 48, № 6. – Р. 387–390.
3. Соседова, Л.М. Активность апоптоза в нервной ткани белых крыс при воздействии арабиногалактана наносеребра / Л.М. Соседова, Е.А. Капустина, М.А. Новиков // Токсикологический вестник. – 2015. – № 6. – С. 27–31.
4. Титов, Е.А. Альтерация ткани головного мозга белых крыс, индуцированная воздействием нанокompозита серебра, инкапсулированного на полимерной матрице / Е.А. Титов, Л.М. Соседова, М.А. Новиков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – Т. 59, № 4. – С. 41–44.
5. Titov, E.A. Effect of silver nanoparticles encapsulated in a polymer matrix on the structure of nervous tissue and expression of caspase-3 / E.A. Titov, M.A. Novikov, L.M. Sosedova // Nanotechnologies in Russia. – 2015. – Vol. 10. – № 7 8. – Р. 640–644.
6. Титов, Е.А. Способ оценки токсического действия наночастиц серебра, инкапсулированных в полимерную матрицу арабиногалактана, на ткань головного мозга лабораторных животных в отдаленном периоде воздействия / Е.А. Титов, М.А. Новиков, Л.М. Соседова // Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. – 2016. – № 9.
7. Титов, Е.А. Экспрессия белков caspase-3 и bcl-2, как показатель функционального состояния ткани головного мозга белых крыс при воздействии

аргентумарабиногалактан / Е.А. Титов, М.А. Новиков, Л.М. Соседова // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 5. – С. 40–43.

В работах представлены результаты оценки токсического действия наночастиц серебра на матрице арабиногалактана и поли-1-винил-1,2,4-триазола. Авторский вклад соискателя состоял в проведении экспериментальных исследований, анализе и статистической обработке полученных результатов, сравнении полученных данных с данными современной литературы и написании публикаций.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Чурилова Э.Э. – профессора кафедры общей и фармацевтической химии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Рязанский государственный медицинский университет (ФГОУ ВО РязГМУ Минздрава России), доктора биологических наук, отзыв положительный, содержит вопросы:

- Автор констатирует факт повышения активности процессов АОС при введении аргентумарабиногалактана при отсутствии изменений в системе ПОЛ? Какие показатели этой системы Вы имеете ввиду?

- Где определялась у животных активность каталазы и пероксидазы?

2. Михайловой Н.Н. – заведующей лабораторией экспериментальных гигиенических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (ФГБНУ «НИИ КППЗ»), доктора биологических наук, профессора, отзыв положительный, содержит вопросы:

- Выполнялись ли ранее исследования биологического действия изучаемых нанобиокомпозитов?

- Чем обусловлен выбор испытываемых доз нанобиокомпозитов?

3. Емельянова А.В. – профессора кафедры природопользования и землеустройства, директора института математики, естествознания и информационных технологий ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный

университет имени Г.Р. Державина», доктора биологических наук, отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

4. Шурыгиной И.А. – заместителя директора ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», доктора медицинских наук, профессора РАН, отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

5. Земляного А.В. – кандидата медицинских наук, заведующего лабораторией общей токсикологии и гигиенического регламентирования ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека, старшего научного сотрудника, и кандидата биологических наук Еруновой Н.В., старшего научного сотрудника лаборатории общей токсикологии и гигиенического регламентирования ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека, отзыв положительный, содержит замечания:

- «...первая задача в пункте «цель исследования» требует более конкретной формулировки;

- «...в задачах выполнения данной работы заявлена оценка некоторых биохимических показателей при подостром внутрижелудочном введении нанобиокомпозитов, однако, в автореферате не отражено, почему именно эти биохимические показатели были изучены и какие результаты были получены. Так же, данная информация отсутствует в выводах работы».

6. Пыхтеевой Е.Г. – заведующей лабораторией промышленной и экологической токсикологии Украинского НИИ медицины транспорта, доктора биологических наук и Л.М. Шафрана – первого заместителя директора Украинского НИИ медицины транспорта, доктора биологических наук, профессора, отзыв положительный, вопросов и замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается высоким уровнем их компетентности, известными научными исследованиями и публикационной активностью в области нанотоксикологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция оценки нейротоксичности серебросодержащих нанобиокомпозитов, основанная на морфологическом

анализе структурных изменений нервной ткани экспериментальных животных и молекулярной диагностике экспрессии внутриклеточных белков – регуляторов апоптоза;

предложен нетрадиционный подход к изучению биологических эффектов нанобиокомпозитов на основе применения комплекса методов: токсикологических, химических, биохимических, морфологических, иммуногистохимических;

доказана перспективность исследований экспрессии белков caspase-3, bcl-2 и выполнения морфометрии митохондрий нейронов коры головного мозга при токсикологической оценке серебросодержащих нанобиокомпозитов;

введены критерии оценки нейротоксичности серебросодержащих нанобиокомпозитов.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказан факт активации апоптотического процесса при действии наночастиц на матрице арабиногалактана, сопровождающийся увеличением экспрессии белков bcl-2 и caspase-3 и сохраняющийся длительный период времени;

применительно к проблематике диссертационного исследования результативно использованы экспериментальные модели интоксикации серебросодержащими нанобиокомпозитами для оценки эффективности предлагаемого подхода на клеточном и субклеточном уровне;

изложены аргументы, подтверждающие способность полимерной матрицы на основе природного биополимера арабиногалактана проникать через гематоэнцефалический барьер и доставлять наночастицы серебра в структуры головного мозга;

раскрыты особенности нейротоксичности полимерных нанобиокомпозитов, содержащих наносеребро в природной (арабиногалактан) и синтетической (поли-1-винил-1,2,4-триазол) матрицах, доказывающие нарушения клеточной и субклеточной организации нейронов при введении нанобиокомпозита на природной матрице арабиногалактан;

изучены характерные признаки морфологических изменений в структуре нервной ткани, сохраняющиеся в течение 6 месяцев, установлена причинно-следственная связь между характером действия серебросодержащих нанобиоконпозитов и выраженностью процесса апоптоза;

проведена модернизация традиционного подхода по изучению токсичности новых химических веществ и наноконпозитов.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены иммуногистохимические критерии токсического поражения головного мозга белых крыс при действии нанобиоконпозита на матрице арабиногалактана (патент № 2578545 от 27.03.2016 г.);

представлены экспериментальные доказательства формирования и прогрессирования морфофункциональных изменений в ткани головного мозга крыс в раннем и отдалённом периодах наблюдения при воздействии серебросодержащего нанобиоконпозита;

создан алгоритм экспериментальной оценки нейротоксических свойств нанобиоконпозитов, позволяющий выявить выраженность процесса апоптоза в ткани головного мозга крыс на основании результатов определения экспрессии белков-модуляторов апоптоза bcl-2 и caspase-3 в нейронах головного мозга;

определены перспективы практического использования предлагаемого алгоритма по оценке нейротоксических свойств нанобиоконпозитов в учебном процессе кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, в педагогической и научной деятельности учебно - образовательного центра ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико - экологических исследований»;

представлены научно-практические рекомендации по дальнейшему совершенствованию системы экспериментальной оценки токсичности наночастиц и наноматериалов, в том числе и в отдалённом периоде наблюдения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты экспериментального исследования получены на сертифицированном оборудовании, на достаточном количестве экспериментальных животных (использовано 72 особи белых мышей и 120 особей белых крыс, проведено 2400 исследований иммуногистохимических и 1600 морфологических препаратов), при использовании современных методов исследования: токсикологических, морфологических включая электронную микроскопию, химических, биохимических, иммуногистохимических, статистических. Первичные материалы исследования обработаны современными методами статистики;

теория построена на анализе современных данных о наличии зависимости между дозами серебра в макро и нано форме, характеристикой наностабилизирующей матрицы и развитием характерных изменений клеточных и внутриклеточных структур ткани головного мозга и согласуется с ранее опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов;

идея выполненной диссертационной работы базируется на данных научной литературы о токсичности и механизме действия наночастиц серебра, инкапсулированного в наностабилизирующие матрицы;

использовано сравнение авторских данных с полученными ранее результатами других исследователей по действию наночастиц металлов на структуру нервной ткани;

установлено качественное совпадение отдельных результатов автора с результатами, представленными в независимых источниках, о возрастании экспрессии белка caspase-3 в клетках головного мозга и морфологическим изменениям структур головного мозга при действии наночастиц серебра и золота;

использованы современные методики сбора и статистической обработки экспериментальных данных.

Личный вклад соискателя состоит в формулировке цели и задач исследования, разработке дизайна эксперимента, проведении сбора и анализа научной литературы, выполнении экспериментальных исследований по действию нанобиокомпозитов на организм подопытных животных с применением

токсикологических, морфологических, химических и иммуногистохимических методов. Автором проведены статистическая обработка и интерпретация полученных экспериментальных данных, поиск и критический анализ литературы по теме исследования, написание публикаций и оформление диссертации.

На заседании 18.05.2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Новикову Михаилу Александровичу ученую степень кандидата биологических наук по специальности 14.03.04 – токсикология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.03.04 – токсикология, биологические науки, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета



М.Б. Иванов

Ученый секретарь
диссертационного совета

Л.В. Луковникова

18.05.2017 г.