

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.037.01,

созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, по диссертации,
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 18 января 2023 года № 1

О присуждении **Миркасымову Азизу Бахтияровичу** ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Блокада системы моноклеарных фагоцитов для повышения эффективности доставки наноагентов в опухоль» по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология» принята к защите 31.10.2022 (протокол заседания № 27) диссертационным советом 24.1.037.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (117997, Российская Федерация, Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10), действующим на основании Приказов Минобрнауки России № 75/нк от 15.02.2013 г. и № 561 от 03.06.2021 г.

Соискатель Миркасымов Азиз Бахтиярович, 10 апреля 1995 года рождения. В 2018 году соискатель окончил магистратуру Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» факультета биологической и медицинской физики по направлению прикладная математика и физика. С 2018 по 2022 гг. обучался в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН). Диплом об окончании аспирантуры (регистрационный номер 54) выдан 5 октября 2022 г. в ИБХ РАН. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН. Диссертация выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии ИБХ РАН.

Научный руководитель - доктор биологических наук, профессор, академик РАН Деев Сергей Михайлович, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Авдонин Павел Владимирович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, и **Абакумов Максим Артемович**, кандидат химических наук, доцент

кафедры физического материаловедения и заведующий лабораторией «Биомедицинские наноматериалы» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС» дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва, в своем положительном отзыве, подготовленном д.х.н., профессором РАН, зав. лаб. функциональной энзимологии Института молекулярной генетики Демидюком Ильей Валерьевичем, и утвержденном директором Института молекулярной генетики, д.х.н., профессором, член-корр. РАН Костровым Сергеем Викторовичем, указала, что диссертация Миркасымова А.Б. является оригинальной и весьма актуальной научной работой и полностью соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 - Молекулярная биология.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 3 работы объемом 2 печ. л. в рецензируемых научных изданиях из списка, рекомендованного Минобрнауки России для опубликования результатов диссертаций (входят в базы данных Web of Science и Scopus). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. Научные работы по теме, в которые Миркасымов А.Б. внес основной либо существенный вклад, включают:

1. Mirkasymov A.B., Zelepukin I.V., Nikitin P.I., Nikitin M.P., Deyev S.M. In vivo blockade of mononuclear phagocyte system with solid nanoparticles: Efficiency and affecting factors. Journal of Controlled Release. 2021. T. 330. C.111-118.
2. Mirkasymov A.B., Zelepukin I.V., Ivanov I.N., Belyaev I.B., Dzhililova D.S., Trushina D.B., Yaremenko A.V., Ivanov V.Y., Nikitin M.P., Nikitin P.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M. Macrophage Blockade using Nature-Inspired Ferrihydrite for Enhanced Nanoparticle Delivery to Tumor. International Journal of Pharmaceutics. 2022. T. 621. C.121795.
3. Zelepukin I.V., Shipunova V.O., Mirkasymov A.B., Nikitin P.I., Nikitin M.P., Deyev S.M. Synthesis and Characterization of hybrid core-shell Fe₃O₄/SiO₂ nanoparticles for biomedical applications. Acta Naturae (англоязычная версия). 2017. T. 9.4 (34). C.58-65.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента д.б.н., профессора Авдонины Павла Владимировича. Отзыв положительный, содержит следующие вопросы/замечания, а также рекомендации:

- 1) В работе изучена блокада системы мононуклеарных фагоцитов наноматериалами. Однако более привычная и устоявшаяся в области практика проводить блокаду чего-либо антителами. Применима ли такая технология для решения этой задачи?
- 2) Выводы сформулировано очень сжато, имеет смысл раскрыть их более подробно.
- 3) Эффективность метода блокады системы мононуклеарных фагоцитов была изучена на различных линиях мышей. Однако, гораздо интереснее было бы изучить не только на мышинных моделях, но и, например, на крысах, а также на иммунодефицитных животных.

2. Отзыв официального оппонента к.х.н., доцента Абакумова Максима Артемовича.

Отзыв положительный, содержит ряд вопросов, требующих уточнения:

- 1) Термин «наноагенты» не является общепринятым, тем более, что по своей сути замечательно заменяется термином «наночастицы».
- 2) Были ли проведены эксперименты по исследованию состава коммерческих магнитных наночастиц? К сожалению реальные составы коммерческих продуктов могут сильно отличаться от заявленных, что связано, как с ошибками на производстве, так и с изменением структуры в процессе хранения. На рисунке 23 как раз приведен пример анализа коммерческих наночастиц и по представленному изображению использованные наночастицы находятся в агрегированном состоянии, что может быть обусловлено как пробоподготовкой, так и их реальной агрегацией.
- 3) Автор посвящает целый подраздел влиянию линии мышей на эффективность СМФ блокады, однако ограничивается словами, что разница обуславливается разным количеством макрофагов и неким доминирующим иммунным подтипом. Хотелось бы получить более подробное разъяснение по данному вопросу.
- 4) Автор указывает дозы в миллиграммах вещества, не указывая, является ли эта доза общим количеством на одно животное или нормировано на вес животного или на килограмм веса. Это осложняет трактовку полученных данных. Стоило бы придерживаться указания количества материала на кг веса животного. Также автор не указывает дозировку какого конкретно материала соблюдали. Это тотальная масса всего препарата или магнитной или кремниевой части?
- 5) Ожидает ли автор схожего эффекта блокады СМФ, увеличивающего время циркуляции для наночастиц другой природы, таких как липосомы или полимерные наночастицы?

3. Отзыв ведущей организации. Отзыв положительный, содержит следующие вопросы и замечания:

- 1) В работе подробно исследована блокада твердыми наноматериалами, однако не затронута блокада известным высоко биосовместимым блокирующим агентом – липосомами. Было бы интересно провести прямое сравнение липосомальных блокаторов с теми, что изучены в работе.

- 2) Частицы, покрытые некоторыми органическими полимерами, проявляют очень сильные блокирующие свойства. Имеет смысл проверить эффективность блокады этими полимерами без наночастиц.
- 3) Разработанный в ходе диссертационной работы новый блокирующий агент достаточно долго остается в организме. В качестве ядра блокирующей частицы имеет смысл попробовать более короткоживущие биосовместимые агенты.
- 4) В исследовании эффективности СМФ блокаторов в зависимости от их покрытия изучено только три покрытия. Если проверить большее кол-во полимерных покрытий, возможно получится найти что-то более эффективное чем карбоксиметил-декстран. Кроме того, не изучена эффективность наиболее известного для наночастиц покрытия – полиэтиленгликоля (ПЭГ).
- 5) Таблица 1 не является полной, в ней отсутствуют некоторые недавно вышедшие статьи по СМФ блокаде.
- 6) В данной диссертационной работе СМФ блокада подробно изучается на *in vivo* моделях. Демонстрация механизма СМФ блокады на клетках могла бы приукрасить эту работу.

4. Отзыв на автореферат от к.х.н., в.н.с. и зам. зав. лабораторией Нанобиотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Московского физико-технического института (Национального исследовательского университета). Отзыв положительный, содержит следующие замечания:

- 1) Неудачно сформулированы выводы, в которых не упоминается о влиянии состояния организма и генетического фактора на эффективность СМФ блокады несмотря на то, что важность этих факторов неоднократно подчеркивается самим автором ранее.
- 2) Также имеют место незначительные стилистические ошибки и неточности.

5. Отзыв на автореферат от PhD, н.с. лаборатории Бионанопластики Национального Исследовательского Ядерного Университета «МИФИ». Отзыв положительный, замечаний по автореферату нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научными достижениями в области молекулярной биологии, онкологии, доставке векторов в опухоль и опухолевые клетки и терапии, разработке клеточных и животных моделей, токсичности, а также материаловедению и бионанотехнологиям, которые подтверждены сериями их публикаций в российских и международных журналах. Официальный оппонент Авдонин П.В. имеет значительный опыт в разработке моделей болезней, тестировании различных агентов *in vitro* и *in vivo*, изучению их эффективности и токсичности. Официальный оппонент Абакумов М.А. является ведущим специалистом в области наночастиц для биомедицинского применения, в том числе магнитных наночастиц, а также диагностики и терапии опухоли. Коллектив ведущей организации занимается вопросами канцерогенеза, адресной доставке векторов на клеточном и организменном уровне. Высокая квалификация, большой опыт

исследовательской работы оппонентов и представителей ведущей организации позволяет им объективно оценить степень научной новизны результатов диссертационной работы, ее теоретическую и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований была определена ранее неизвестная решающая роль поверхностного покрытия блокирующих частиц на силу проявляемого эффекта СМФ блокады, впервые предложена стратегия поиска эффективных и малотоксичных блокирующих агентов, а также разработан блокирующий СМФ агент нового поколения.

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении понимания поведения наночастиц в организме, возможностью лучше прогнозировать их фармакокинетику как в здоровом организме, так и при различных заболеваниях, а также при СМФ блокаде.

Практическая значимость полученных соискателем результатов заключается в систематическом исследовании влияния целого ряда факторов на эффективность СМФ блокады, позволяющей другим исследователям проводить рациональную разработку СМФ блокаторов нового поколения, по эффективности и биосовместимости превосходящих существующие аналоги. Практическая значимость исследования была продемонстрирована соискателем на примере блокатора из ферригидрита, покрытого карбоксиметил-декстраном, применение которого значительно продлило циркуляцию наночастиц в кровотоке, и в десятки раз увеличило эффективность адресной доставки наноагентов в опухоль.

Достоверность результатов исследования сомнений не вызывает, так как в ходе экспериментов был использован комплекс классических и современных методов, проверенных и принятых научным сообществом. Результаты исследований воспроизводимы, согласуются между собой и не противоречат литературным данным по близким тематикам, а также были опубликованы в рецензируемых журналах.

Личный вклад соискателя состоит в планировании исследования, синтезе ряда наноагентов, используемых в экспериментах, в анализе их свойств, проведении экспериментов на животных, обработке и анализе результатов, подготовке текста публикаций и ответа рецензентам. Таким образом, основная часть исследования была проделана лично соискателем, за исключением: синтеза и характеристики ферригидритного блокатора и магнитных частиц, которые были получены с участием коллег из ИБХ РАН, МИФИ, МФТИ, МГМУ имени И.М. Сеченова, ИОФ РАН; индукции СМФ блокады ферригидритом и последующее изучение циркуляции частиц в кровотоке и их биораспределение, которые были проведены совместно с соавторами из ИБХ РАН; гистологического анализа, проведенного соавтором Джалиловой Д.Ш. в НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына.

Исходя из вышеизложенного, диссертационный совет заключает, что диссертация Миркасымова А.Б. написана автором самостоятельно, содержит новые и актуальные научные результаты и является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой вносят важный вклад в развитие исследований в области молекулярной биологии, онкологии и бионанотехнологии. Таким образом, диссертационная работа Миркасымова Азиза Бахтияровича «Блокада системы мононуклеарных фагоцитов для повышения эффективности доставки наноагентов в опухоль», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология, соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №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 №1539; 26.09.2022 № 1690)

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. Изучалось ли какая доля макрофагов организма, а также какие именно макрофаги блокируются таким методом? Блокируются ли макрофаги, участвующие в противоопухолевом иммунном ответе? Влияет ли блокада СМФ на терапию опухоли.
2. Где в опухоли накапливаются магнитные частицы и использовалась ли магнитная доставка одновременно с блокадой СМФ?

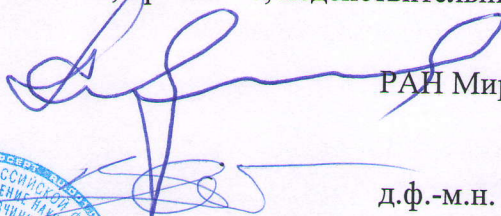
Соискатель Миркасымов А.Б. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию:

1. В данной работе не изучалась доля макрофагов, заблокированных при СМФ блокаде, однако исходя из продолжающегося процесса поглощения частиц в печени, а также усиленного поглощения в селезенке, можно сделать вывод о том, что далеко не все макрофаги оказываются заблокированы, причем в основном блокируются макрофаги печени. Вероятно, блокируются и макрофаги в противоопухолевом ответе, однако часто эти макрофаги, наоборот, являются опухолеассоциированными и помогают опухоли расти, что делает их перспективной мишенью для противоопухолевой терапии. Кроме того, согласно литературным данным, СМФ блокада значительно улучшает терапию опухоли.
2. Магнитные частицы накапливаются в основном в кровеносных сосудах опухоли, в периваскулярном пространстве, а в местах кровоизлияний, попадают в межклеточное пространство, кроме того, обнаруживаются в воспалительном инфильтрате. Для лучшего проникновения вглубь ткани требуется больше времени. В работе совмещалась магнитная доставка в опухоль с СМФ блокадой. Именно комбинация адресной доставки с СМФ блокадой дает такие хорошие результаты.

На заседании 18.01.2023 г. диссертационный совет постановил за решение научной задачи разработки методов улучшения фармакокинетики наноагентов, имеющей важное значение для развития молекулярной биологии и наномедицины, присудить Миркасымову А.Б. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 7 докторов наук (по научной специальности рассматриваемой диссертации 1.5.3 - Молекулярная биология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета



РАН Мирошников А.И.

Ученый секретарь
диссертационного совета

д.ф.-м.н. Олейников В.А.

19 января 2023 г.



МП