

УТВЕРЖДАЮ

Директор
Федерального государственного бюджетного учреждения
Институт молекулярной генетики
Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт»,
д.т.н., профессор, член-корр. РАН



С.В. Костров

26 декабря 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения

Институт молекулярной генетики

Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

на диссертацию Миркасымова Азиза Бахтияровича

«Блокада системы мононуклеарных фагоцитов для повышения эффективности доставки наноагентов в опухоль», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – «Молекулярная биология»

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Миркасымова А.Б. посвящено проблеме интенсивной фильтрации наночастиц печенью и вследствие этого низкой эффективности их доставки в терапевтическую цель. Проблема настолько серьезная, что в среднем 0,7% наночастиц попадают в опухоль, в то время как их большая часть накапливается в печени в клетках Купфера. Предлагаемая в работе стратегия борьбы с данной проблемой основана на эффекте блокады системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), проявляющемся при введении высоких доз наноагентов. Преднамеренная блокада СМФ ингибирует фагоцитарную активность клеток СМФ и позволяет продлить циркуляцию целевых наночастиц в кровотоке и улучшить эффективность их доставки в опухоль. Таким образом, исследуемый в работе метод СМФ блокады предлагает решение важной задачи наномедицины.

Содержание диссертации

Диссертация Миркасымова А.Б. изложена на 110 страницах, включает 8 таблиц и 28 рисунков. Работа имеет стандартную структуру, включающую разделы введение, обзор

литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, список публикаций по теме диссертации и, наконец, список литературы, содержащий 258 источников.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость

В диссертации Миркасымова А.Б. впервые подробно изучена блокада СМФ посредством твердых наноматериалов: наночастиц оксида кремния, магнетита и ферригидрита. Было показано, что эффективность блокирующих агентов зависит от их дозы, размера, ζ -потенциала, а также полимера на поверхности наноагента. Были определены органические полимеры, придающие сильные блокирующие свойства наночастицам. Показано, что данная стратегия применима для улучшения фармакокинетики наночастиц в диапазоне от 50 до 200 нм, наиболее часто используемого для адресной доставки. Более того, действенность метода СМФ блокады была продемонстрирована на различных *in vivo* моделях, что доказывает его робастность. Помимо изучения самого метода, в ходе диссертационной работы был разработан низкотоксичный блокатор нового поколения, в разы продлевающий циркуляцию наноагентов в кровотоке и их накопление в опухоли мыши.

Метод СМФ блокады достаточно давно известен научному сообществу, однако ранее проведенные исследования изучали лишь отдельные блокирующие агенты, в то время как исследования Миркасымова А.Б., благодаря своей системности и последовательности, формируют общую картину и значительно упрощают поиск и разработку новых, более эффективных биосовместимых блокаторов, что составляет главную ценность данной диссертационной работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов

Диссертация Миркасымова А.Б. отличается своей связностью, благодаря чему логика проведенных исследований с легкостью отслеживается от момента постановки задачи и до полученных результатов и сделанных выводов. Используемые в работе частицы подробно охарактеризованы методами, ставшими классическими в этой области: электронная сканирующая и просвечивающая микроскопия, динамическое и электрофоретическое светорассеяние, рентгеноструктурный анализ, инфракрасная Фурье-спектроскопия, спектроскопия в видимом и УФ-диапазонах, СКВИД-магнитометрия. Тестирование блокаторов СМФ на устоявшихся животных моделях, повторяемость результатов, полученных внутри одного эксперимента, а также согласованность результатов, полученных разными методами (визуализация посредством МРТ,

количественный анализ посредством МРQ-магнитометрии, качественный анализ посредством гистологического окрашивания) – все это свидетельствуют о достоверности сделанных выводов. Результаты работы были опубликованы в международных рецензируемых научных журналах *Journal of Controlled Release*, *International Journal of Pharmaceutics*, *Acta Naturae*, а также представлены на множестве всероссийских и международных конференций, таких как Зимняя молодежная научная школа «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии», *International Symposium and Schools for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine* и др.

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 количество полимерных покрытий, возможно, получится найти что-то более эффективное, чем карбоксиметил-декстран. Кроме того, не изучена эффективность наиболее известного покрытия для наночастиц – 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 дополнить эту работу.

Данные вопросы и замечания имеют рекомендательный характер, могут служить отправной точкой для дальнейших исследований, и не влияют на общую положительную оценку диссертации Миркасымова А.Б.

Заключение

Диссертация Миркасымова А.Б. является оригинальной и весьма актуальной научной работой, в которой автором посредством самостоятельно выполненных исследований получены новые теоретически и практически значимые результаты, сформулированы обоснованные и достоверные выводы.

Таким образом, диссертационная работа Миркасымова А.Б. «Блокада системы мононуклеарных фагоцитов для повышения эффективности доставки наноагентов в опухоль» 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.

Отзыв обсужден и утвержден на открытом заседании Отдела молекулярно генетических основ биотехнологии и белковой инженерии НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ 23 декабря 2022 г.

Отзыв подготовил
заведующий лабораторией функциональной энзимологии

д.х.н., профессор РАН



Демидук И.В.

Подпись Демидюка И.В. заверяю
ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»

к.б.н.



Андреева Л.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт молекулярной генетики
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»
(НИЦ «Курчатовский институт» - ИМГ)

Адрес: 123182, Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2

Тел.: +7 (499) 196 00 00

E-mail организации: img@img.ras.ru

Сайт организации: <http://www.img.ras.ru>