

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

### НА ДИССЕРТАЦИЮ МИРКАСЫМОВА АЗИЗА БАХТИЯРОВИЧА

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

Работа Миркасымова А.Б. посвящена исследованию влияния высоких доз наноагентов на способность системы моноклеарных фагоцитов к фильтрации наноагентов в кровотоке и их поглощению, а также разработке специальных блокирующих агентов для продления циркуляции наночастиц в кровотоке и улучшения эффективности их доставки в опухоль. Применение наночастиц в пробирке и на клеточных моделях демонстрирует перспективные результаты, однако их трансляция в животные модели сталкивается с множеством проблем, одной из которых является быстрая опсонизация частиц, их узнавание и поглощение фагоцитами, в первую очередь в печени и селезенке. В свою очередь, малое время циркуляции наночастиц в кровотоке значительно ограничивает накопление наноагентов в терапевтической мишени. Метод блокады системы моноклеарных фагоцитов, исследуемый в работе Миркасымова А.Б., позволяет увеличить время циркуляции терапевтических частиц и эффективность их доставки в цель за счет поглощения высоких доз малотоксичных блокирующих агентов. Таким образом, решаемая в работе проблема, является чрезвычайно актуальной, а предлагаемый подход имеет право на жизнь и требует подробного изучения.

Диссертация Миркасымова А.Б. изложена на 110 страницах, содержит 28 рисунков, 8 таблиц, 258 источников. В введении кратко и емко изложены цели и задачи исследования, актуальность работы, ее научная новизна, практическая и теоретическая значимость. Обзор литературы начинается с описания применения наночастиц в медицине, а затем рассматривает различные проблемы, с которыми сталкивается наномедицина в *in vivo* моделях, механизмы поглощения наночастиц клетками, состав белковой короны, формирующейся на наночастице в кровотоке, биораспределение наночастиц, а также рациональный дизайн наночастиц и стратегии преодоления барьеров на пути к терапевтической цели. В разделе материалы и методы подробно описаны используемые в работе технологии синтеза наночастиц и их модификации, приведен широкий спектр методов характеристики наночастиц, а также протоколы применения наноагентов *in vivo*, метод блокады системы моноклеарных фагоцитов, описаны используемые животные модели и методы исследования токсичности. Среди полученных результатов Миркасымов А.Б. описывает ряд синтезированных

блокирующих агентов, отличающихся друг от друга по физико-химическим свойствам, их фармакокинетические параметры, в том числе распределение по органам. Их использование при изучении блокады системы мононуклеарных фагоцитов позволяет определить зависимость проявляемого эффекта от дозы блокатора, от размера блокирующих частиц, от  $\zeta$ -потенциала блокирующих частиц и наконец от типа полимерного покрытия блокирующих частиц. Затем была изучена эффективность применения метода в различных *in vivo* моделях, в том числе опухолевых и модели острого воспаления. Во второй части работы полученные знания были применены для рационального дизайна нового блокирующего агента, представляющего собой ферригидрит, покрытый специальным полисахаридом, а также изучены эффективность его применения и связанная с ним токсичность.

В работе впервые была широко изучена зависимость эффективности блокады системы мононуклеарных фагоцитов от физико-химических свойств наноагентов, как блокирующих, так и целевых. Впервые показана эффективность метода в различных *in vivo* моделях, а также произведен рациональный дизайн высокоэффективного и низкотоксичного блокирующего агента, позволившего почти в десять раз продлить циркуляцию целевых частиц, и в десятки раз увеличить эффективность доставки частиц в опухоль. Таким образом, полученные в работе результаты, несомненно, обладают научной новизной и практической значимостью, а в перспективе позволят в разы улучшить эффективность терапии нанолечением.

Диссертационная работа Миркасымова А.Б. обладает строгой и понятной логической структурой. Примененные в работе наночастицы, а также экспериментальные методы и модели достаточно подробно охарактеризованы и описаны и соответствуют мировому уровню. Полученные результаты достаточно полно и понятно представлены, согласуются между собой, косвенно подтверждаются литературными данными, и вполне вписываются в устоявшуюся в области научную картину мира. По результатам работы были сделаны доклады на 14 научных конференциях, как всероссийских, так и международных, а также опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах. Таким образом, достоверность полученных результатов и сделанных выводов не вызывает сомнения. Тем не менее, к работе имеются следующие вопросы/замечания, а также рекомендации:

- 1) В работе изучена блокада системы мононуклеарных фагоцитов наноматериалами. Однако более привычна устоявшаяся в данной

- 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 блокады системы моноклеарных фагоцитов была изучена на различных линиях мышей. Однако, как мне кажется, было бы интересно охарактеризовать этот метод не только на мышинных моделях, но и, например, на крысах, а также на иммунодефицитных животных.

Данные замечания не умаляют научной значимости и практической ценности диссертационной работы Миркасымова А.Б., являющейся полноценным научным исследованием, приближающим нас к решению одной из ключевых проблем наномедицины.

Таким образом, диссертационная работа Миркасымова А.Б. «Блокада системы моноклеарных 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.

Официальный оппонент

профессор, д.б.н. Авдонин Павел Владимирович



заведующий лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26

Тел. +7 (499) 135-70-09. E-mail: [pavel.avdonin@idbras.ru](mailto:pavel.avdonin@idbras.ru)

Подпись Авдонина П.В. «Удостоверяю»

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

к.б.н. Хабарова М.Ю.

23.12.2022

