

ОТЗЫВ

Официального оппонента

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»

Работа Миркасымова Азиза Бахтияровича посвящена исследованию взаимодействия наночастиц при внутривенном введении с тканями организма с дальнейшей перспективой применения для коррекции фармакокинетических параметров терапевтических и диагностических наночастиц. Наноразмерные системы доставки лекарств являются многообещающим подходом для терапии социальнозначимых заболеваний, в том числе онкологических заболеваний. Наночастицы обладают рядом уникальных свойств, обеспечивающих их высокую эффективность при противоопухолевой терапии: 1) инкапсуляция лекарственных средств в наночастицы позволяет снизить токсичность лекарственного препарата и защитить от деградации; 2) увеличенное время циркуляции наночастиц в кровотоке позволяет существенно повысить и концентрацию лекарственного вещества в кровотоке; 3) доставка наночастиц к опухолевому очагу за счет механизмов пассивной и активной доставки позволяет увеличить концентрацию лекарственного вещества в опухолевом очаге; 4) использование стимул чувствительных наночастиц позволяет обеспечить локальное высвобождение лекарства в опухолевом очаге, также способствуя снижению общей токсичности. Несмотря на впечатляющий список достоинств использования наночастиц стоит отметить и основные проблемы, которые связаны с внедрением данного подхода в клиническую практику, среди которых особенно важной является проблема взаимодействия наночастиц с клетками ретикуло-эндотелиальной системы, приводящая к неспецифическому захвату и резкому снижению времени циркуляции в кровотоке. На сегодняшний день наиболее популярными подходами для решения данной проблемы является покрытие наночастиц гидрофильным полимером, таким как ПЭГ или оболочкой из клеточной мембраны. В работе Миркасымова Азиза Бахтияровича предложен другой способ повышения времени циркуляции наночастиц в кровотоке, основанный на насыщении клеток ретикуло-эндотелиальной системы блокирующими наночастицами, приводящем к утере способности эффективно захватывать терапевтические или диагностические наночастицы, введенные после блокирующих наночастиц. В работе исследовано влияние

размера и физико-химических параметров блокирующих наночастиц на эффективность их работы.

Диссертация Миркасымова Азиза Бахтияровича представляет собой хорошо спланированное и логичное исследование. Выводы, положения выносимые на защиту и рекомендации обоснованы полученными результатами. В работе использованы современные методы анализа, такие как сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия, рентгенофазовый анализ, ИК спектроскопия, магнитометрия, метод количественного определения наночастиц и МРТ в достаточном количестве повторов чтобы подтвердить достоверность полученных результатов. Результаты диссертации представлены в 17 публикациях, из них 3 статьи в научных журналах, цитируемых в международных базах цитирования WoS или Scopus и были доложены на различных международных и российских научных конференциях.

Работа написана по традиционной схеме, состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, и списка литературы, который содержит 258 источников. Диссертация содержит 110 страниц, 28 рисунков, 8 таблиц.

В разделе «Введение» автор обосновывает актуальность, научную новизну, а также перечисляет цели и задачи исследования. Литературный обзор посвящен механизмам взаимодействия наноструктурированных материалов с тканями и органами после внутривенного введения, а также обсуждает основные стратегии увеличения эффективности доставки к целевым органам. Раздел «Материалы и методы» описывает постановку основных экспериментов. Методики описаны достаточно подробно, изложение проведения эксперимента позволяет повторить проведенные исследования.

Результаты, полученные диссертантом представляют собой важные и новые данные, позволяющие систематизировать влияние морфологии, дозы и типа химического покрытия на захват наночастиц ретикулоэндотелиальной системой. Полученные данные смогут в дальнейшем существенно упростить подбор блокирующих наночастиц, не содержащих магнитное ядро, таких как липосомы, полимерные наночастицы, мицеллы и иные.

Принципиальных замечаний, влияющих на достоверность полученных данных и обоснованность полученных результатов и выводов по работе нет. Тем не менее есть 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?

В целом все данные замечания относятся к оформлению диссертации, и не умаляют научной значимости и практической ценности результатов. Использованные подходы адекватны поставленным целям и задачам, достоверность результатов не подвергается сомнению. Выводы четкие, обоснованные и адекватно суммируют полученные результаты.

Диссертационная работа Миркасымова Азиза Бахтияровича 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.

заведующий лабораторией «Биомедицинские наноматериалы»

Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС»
к.х.н. Абакумов Максим Артемович

119049, Москва, Ленинский пр-кт, д. 4, стр. 1
Тел. +7 (495) 638-44-65. E-mail: abakumov.ma@misis.ru

26.12.2022

Подпись к.х.н. Абакумова М.А.

«Удостоверяю»

Проректор по науке и инновациям

Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС»

д.т.н. Филонов М.Р.

М. П.

