

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Науменко Виктора Алексеевича на тему «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.4 – Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология.

За последнее десятилетие наблюдается лавинообразный рост исследований, связанных с изучением противоопухолевого потенциала онколитических вирусов. В отличие от традиционных химиопрепаратов, онколитические вирусы способны не только оказывать прямое токсическое воздействие на опухолевые клетки, но и активировать иммунный ответ. Эти свойства вирусов связывают с их способностью взаимодействовать как с опухолевыми клетками, так и с клетками иммунной системы и стромы опухоли. Дальнейшее развитие онколитической виротерапии требует глубокого понимания сложных взаимодействий вируса с клетками организма, и используемый автором подход – изучение поведения вирусов в организме методом интравитальной микроскопии – несомненно вносит существенный вклад в понимание данной проблематики.

Большое внимание в работе отведено разработке методов визуализации вирионов *in vivo*, а именно отработке технологии их мечения флюоресцентными красителями и оценке функциональной активности меченных вирусов. Кроме того, проведена колоссальная работа по оптимизации протоколов проведения интравитальной микроскопии в различных органах, нацеленная на изучение взаимодействия вирусов с клетками организма. В результате автором получены данные по взаимодействию вируса везикулярного стоматита с нейтрофилами, моноцитами, эндотелиоцитами и перицитами опухоли, а также лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками в лимфоидных тканях. Эти результаты позволили сформулировать новые гипотезы и проверить некоторые из них. Наиболее важным с практической точки зрения представляются эксперименты, направленные на изучение особенностей механизмов противоопухолевой активности первой и второй дозы вируса. Несмотря на то, что в клинических испытаниях онколитические вирусы в большинстве случаев доставляются в виде серии инъекций, до настоящего времени в литературе отсутствовали сведения об особенностях биораспределения повторно вводимых доз препаратов. Автором показано, что вторая доза не способна инфицировать опухолевые клетки, однако, оказывает потенцирующий эффект на первую дозу за счет сложных взаимодействий с нейтрофилами и моноцитами, что

приводит к увеличению распространения в опухоли первой дозы и более эффективному рекрутменту цитотоксических лимфоцитов.

Наряду с онколитическими вирусами в работе также исследуются механизмы доставки наночастиц. Сравнительный анализ биораспределения, механизмов экстравазации клеток-мишеней в опухоли для вирусов и наночастиц составляют сильную часть работы, позволяя сделать важные выводы о связи структуры нанообъекта с его биологическими свойствами.

Диссертация Науменко В.А. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждениях ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ №355 от 21.04.2016 и №748 от 02.08.2016), а ее автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4 – Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология.

доктор биологических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
заведующий лабораторией пролиферации клеток  
ФГБУН «Института молекулярной биологии  
имени В. А. Энгельгардта РАН»

П.М. Чумаков

«31» января 2022 г

*Подпись П.М. Чумакова удовлетворяет  
Ученым секретарь ИМБ РАН*

