

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА на диссертацию Науменко Виктора Алексеевича «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия 1.5.22 Клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы

Молекулярная медицина сделала в последние годы существенный рывок. При этом одним из наиболее прорывных направлений является персонифицированная медицина. Очень важным является развитие таргетных препаратов, действующих по принципу «магической пули» Пауля Эрлиха. Вопросы создания новых лекарственных соединений и способов их доставки находятся на магистральном направлении современной биомедицинской науки. Поиск новых способов векторного распределения препаратов требует глубокого знания механизмов проникновения препаратов в сосудистое русло, а также исследование механизмов их выведения из организма больного через почки. В последнее время большое внимание исследователей и практических врачей приковано к наночастицам (НЧ), как новым объектам, способным осуществить векторную функцию по доставке фармпрепаратов и таким образом сыграть в определенном смысле роль «магической пули». Увлечение новыми нанообъектами оправдано, как в плане развития фундаментальных разработок, так и в плоскости практической медицины. В этом смысле квалифицированный взгляд врача оказывается незаменим. Собственно миссия познания различным аспектам наночастиц и стала одним из основных направлений диссертационной работы Виктора Алексеевича Науменко.

Структура диссертации и автореферата

Диссертационная работа изложена на 394 страницах машинописного

текста, состоит из Введения, Обзора литературы, Экспериментальной части, включающей Материалы и методы исследования, Обсуждения результатов, Заключение, Выводов, и Практических рекомендаций. Завершает текст диссертации Список использованных источников (582 публикации). Иллюстративный материал включает 200 рисунков и 3 таблицы. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы и дает о них адекватное представление. Реферат написан достаточно ясным языком и хорошо иллюстрирован.

Исследованиям особенностей проникновения наночастиц и, следовательно, их фармакокинетическому потенциалу посвящена значительная часть диссертации. В работе автор также рассматривает онколитические вирусы, как потенциально значимое терапевтическое средства при развитии опухолевой трансформации. Уделено внимание и липосомам, как наноконтейнерам. Все вышеперечисленное в полной мере обосновывает актуальность диссертационного исследования Виктора Алексеевича Науменко. Автор достаточно четко обосновывает причины, побудившие его, как врача, заняться нанотранспортерами, а именно: (1) наноформуляции противоопухолевых препаратов позволяют доставлять нерастворимые в воде молекулы (2) защищать их от биodeградации, (3) изменять их фармакокинетику и эффективность накопления в органе-мишени, (4) снизить системную токсичность (5) возможность использовать нанотранспортеры для диагностики опухолевых заболеваний, например, методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), что позволило говорить о применении наноконтейнеров, наночастиц для целей тераностики.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Безусловно, крайне интересной особенностью данной работы является использование впервые в России технологии интравитальной микроскопии (ИВМ), предоставляющей возможность исследовать динамические процессы в интактных тканях животных на клеточном и субклеточном уровне. Этот подход дает реальные возможности развивать современную терапию, позволяет осуществлять детальную визуализацию. Метод оказался незаменим при исследовании нанообъектов, составивших основу диссертационного материала. С использованием ИВМ был выявлен новый механизм выведения в почках наночастиц с размером, превышающим порог фильтрации гломерулярного фильтра. Иными способами визуализации подобного эффекта добиться не удалось. Впервые автором показано, что нейтрофил, выходящий из сосуда, может вызывать утечки липосом. Впервые автором продемонстрировано, что соотношение пассивного и клеточного транспорта связано со временем циркуляции наночастиц. Автором впервые были выявлены ранее не описанные неопухолевые клетки-мишени для онколитических вирусов - В-лимфоциты и перитциты. Впервые показано, что противоопухолевая активность первой и повторной дозы ОВ опосредованы принципиально разными механизмами, в то время как микрораспределение первой дозы липосом в опухоли полностью соответствует таковому при их повторном введении.

Автор так же, как уже отмечалось, уделит в диссертации внимание и другому подходу, применяемому в современной терапии онкопатологии, а именно, онколитической вирусной терапии (ОВТ). Кроме прямого литического эффекта подавление опухолевого роста осуществляется за счет активации вирусом специфического и неспецифического противоопухолевого иммунного ответа, а также развития сосудистого коллапса с последующим некрозом опухолевых тканей. Автор справедливо отмечает, что НЧ и ОВ находятся примерно в одном диапазоне размеров (десятки-сотни нанометров) и, как следствие, для них характерны сходные механизмы проникновения в опухоль.

Вопросы доставки обеих формуляций до диссертационной работы Науменко оставались во многом непознанными. Несмотря на первоначальный оптимизм, связанный с использованием НЧ/ОВ, анализ данных литературы свидетельствует о том, что только 0.7% от вводимой дозы частиц оказывается в опухоли, причем этот показатель не улучшился за последние 10 лет интенсивных исследований. Для повышения эффективности существующих и разработки новых стратегий лечения онкологических заболеваний с помощью нанопрепаратов необходимо всестороннее исследование механизмов доставки НЧ/ОВ в опухоль. В ходе работы автору удалось в полной мере верифицировать предложенные гипотезы проникновения/выведения терапевтических нанообъектов, что полностью обосновывает значение рецензируемой работы для современной науки.

Замечания

К недостаткам работы следует отнести следующие положения:

1. В литературном обзоре автор достаточно подробно останавливается на особенностях использования наночастиц в современных медицинских методиках. Вместе с тем особое место в тераностике занимают наночастицы с радионуклидным компонентами. Это весьма перспективная область, которая на взгляд оппонента не нашла все же должного места в обзоре.
2. Автор уделяет значительное внимание нейтрофилам, как потенциальным транспортерам наночастиц. Вместе с тем наличие нейтрофильных ловушек, которым в современной литературе уделяется значительное внимание, может существенно вмешаться в фармакокинетику. Справедливости ради надо сказать, что автор весьма кратко, но все же затрагивает этот вопрос. Автор четко понимает проблемы фармакокинетики наночастиц. Вместе с тем необходимо было бы более четко сказать о проблемах фармакокинетики и фармакодинамики НЧ.

3. Обзор литературы в отличие от основного текста недостаточно снабжен схемами и рисунками. Изложение выглядит достаточно эклектично. Наличие хорошего литературного материала, обобщенного автором, требует большей систематизации. Желательно материал иллюстрировать и сопровождать схемами. В Обзоре много положений, требовавших схематического представления.

4. Научный консультант диссертанта Владимир Павлович Чехонин является академиком РАН. Упоминание РАМН в реферате и диссертации неуместно, т.к. по решению Госдумы РФ в 2013 году все Государственные академии были объединены в единую Академию.

Все перечисленные замечания не носят принципиального характера и не затрагивают основное содержание работы и выводов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа прошла солидное обсуждение на конференциях и съездах специалистов. Работа хорошо опубликована в престижных международных и отечественных изданиях. Общее число публикаций содержит 15 наименований, что вполне нормально. Выводы вполне обоснованы, заключение вполне четко обобщает полученные данные.

Вклад автора не вызывает сомнений. Судя по публикациям, личное участие в выполнении работы можно считать абсолютно доказанным.

Заключение

Представленная диссертация является самостоятельным законченным научным трудом, в котором решены актуальные для современной биологии и медицины проблемы, связанные с доставкой нанопрепаратов в опухоль. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор, Науменко Виктор Алексеевич, достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4. Биохимия 1.5.22 Клеточная биология

Официальный оппонент

Академик, профессор, доктор химических наук

по специальности 03.00.03 «Молекулярная биология»

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН»

А.Г.Габибов

«17» сентября 2022 г

Подпись А.Г.Габибова заверяю

Ученый секретарь ИБХ РАН

Д.ф-м.наук

В.А.Олейников

