

18/02/22 № -72-

Утверждаю

Директор ИБМХ

доктор биологических наук

Попомаренко Е.А.

« 18 » февраля 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Науменко Виктора Алексеевича «МЕХАНИЗМЫ ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ПЕРЕНОСА
ЧАСТИЦ НАНОРАЗМЕРНОГО ДИАПАЗОНА В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ
ОПУХОЛЕЙ», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальностям 1.5.4 – Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Науменко Виктора Алексеевича «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей» посвящена одной из актуальнейших тем современной биомедицинской науки и практического здравоохранения – поиску и обоснованию новых подходов к терапии онкологических заболеваний, которые остаются одной из основных причин смертности и инвалидизации в большинстве стран, в том числе в Российской Федерации. Широкое распространении онкологических заболеваний наносит и значительный экономический ущерб в связи с длительными периодами нетрудоспособности пациентов и отвлечением членов семьи и родственников на уход за больными.

На исследования в области различных онкопатологий направляются огромные силы и средства и в последние два-три десятилетия имеются существенные успехи, но смертность и частота значительного снижения качества жизни пациентов при многих онкопатологиях остаются неприемлемо высокими. В представленной диссертации В.А. Науменко вносит вклад в разработку нового междисциплинарного подхода к терапии опухолей на основе достижений в области нанотехнологий, молекулярной и клеточной биологии, биохимии, вирусологии и смежных наук с учетом индивидуальных особенностей пациентов, что, несомненно, является современным и актуальным трендом.

Соискатель провел комплексное исследование, в конечном итоге направленное на оценку возможности и перспективности использования двух методов лечения злокачественных новообразований – доставки лекарств с помощью наночастиц (НЧ) и использования онколитических вирусов (ОВ) для прямого и непрямого (за счет воздействия на незлокачественные клеточные элементы опухоли и коллапса питающих опухоль сосудов) разрушения опухолевых клеток. Конкретным направлением работы явилось изучение механизмов доставки НЧ и ОВ в опухоли, а также механизмов их выведения через почки. В работе использовались новейшие методы клеточной биологии и биохимии, часть из которых соискатель усовершенствовал.

Таким образом актуальность темы диссертации и ее связь со специальностями, по которым защищается работа, а также с фундаментальной и клинической онкологией и фармакологией сомнения не вызывают.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Поскольку главным методом исследования при выполнении диссертационной работы был новейший метод прижизненной визуализации НЧ, ОВ и различных клеток, почти все полученные результаты являются новыми. Наиболее существенные результаты, полученные впервые, таковы. Во-первых, соискателю удалось расшифровать механизм экскреции почками терапевтических частиц, превышающих по размерам порог фильтрации. Во-вторых, продемонстрировано изменение соотношения активного и пассивного транспорта НЧ в зависимости от времени их циркуляции. В-третьих, впервые показано, что перициты и В-лимфоциты являются клетками-мишенями ОВ. В-четвертых, показано, что при повторном введении НЧ ведут себя так же, как при первом, что позволяет заранее рассчитывать схему введения и дозы. В-пятых, продемонстрировано различное поведение и, соответственно, различия в механизме действия ОВ при первом и повторном введении. Эти оригинальные экспериментальные результаты позволили соискателю сделать важные обобщения и выводы, которые также оригинальны и вносят существенный вклад в разработку новейших методов терапии онкологических заболеваний. Кроме того, в процессе проведения исследований В.А. Науменко удалось внести усовершенствования в методы мечения НЧ, ОВ и клеток.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Достоверность экспериментальных результатов, полученных в процессе выполнения диссертации, не вызывает никаких сомнений, так как все включенные в работу данные получены с использованием нескольких методов, основанных на разных физических принципах. Как следует из содержания описывающих результаты разделов диссертации, только если полученные разными

методами данные были непротиворечивы, они использовались для формулирования выводов и положений. Исследования проводились с достаточным для достижения научной достоверности количеством повторов и грамотно анализировались статистически. Таким образом, сформулированные в диссертации выводы и положения основаны на изучении достаточного количества надежного экспериментального материала, полученного с помощью современных методов клеточной биологии, биохимии, молекулярной биологии, вирусологии и химии наноматериалов. Выводы и положения аргументированы и обоснованы, о чем говорит публикация результатов работы в престижных международных рецензируемых научных журналах и успешное участие соискателя в работе всероссийских и международных конференций по специальности с докладами.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в результате выполнения диссертационной работы экспериментальные данные и сформулированные выводы и положения представляют несомненный интерес для фундаментальной и трансляционной онкологии. Сделанные В.А. Науменко экспериментальные усовершенствования могут быть внедрены в практику научных лабораторий и учреждений, занимающихся предклинической оценкой новых терапевтических подходов.

Диссертация В.А. Науменко по содержанию, цели, задачам, использованным методам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 1.5.4 – Биохимия и паспорту специальности 1.5.22 – Клеточная биология.

Материалы диссертации были обсуждены на трех международных и двух всероссийских конференциях.

Исследования были поддержаны грантами РНФ и РФФИ.

Личный вклад автора

Науменко Виктор Алексеевич лично провел анализ научной литературы по теме диссертации и вместе с научным консультантом сформулировал цели диссертационной работы, определил ее задачи и разработал план исследований. Соискатель лично провел все запланированные исследования и анализ их результатов, обобщил полученные данные и участвовал в подготовке публикаций. Доклады по теме диссертации на научных конференциях были представлены соискателем лично.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенных по теме диссертации исследований, сделанные выводы и обобщения могут быть использованы лабораториями биомедицинского профиля, а также включены в курсы лекций и использованы при организации практических занятий по клеточной биологии,

биохимии и смежным специальностям. Полученные результаты по направленной доставке НЧ и ОВ в опухоли при их дальнейшей разработке могут лечь в основу создания инновационных методов терапии опухолей.

Результаты диссертационной работы, в частности, модифицированный метод интравитальной микроскопии и другие методологические инновации, были внедрены и используются в Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского. Там же на базе достигнутых результатов проводятся предклинические исследования по направленной доставке лекарственных агентов к опухолям.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации и автореферата

Науменко В.А. проделана значительная работа по анализу механизмов проникновения наночастиц и онколитических вирусов в опухоли, а также их экскреции из организма через почки. Он также проделал большую работу по адаптации использованных им методов к конкретным задачам диссертационной работы и по внедрению новейших методов исследования в практику его лаборатории.

Диссертация представляет собой законченное исследование, решающее крупные научные проблемы и представляющее значительный интерес для фундаментальной и прикладной науки. Диссертация оформлена аккуратно, легко читается, расположение материала последовательно и логично. Имеется лишь небольшое количество частных вопросов и замечаний.

1. Соискатель приписывает опухолевому микроокружению, т.е. всем элементам опухоли кроме злокачественных клеток, свойства особой ткани. Было бы логичнее особой тканью считать всю опухоль со всеми ее элементами.

2. Сделанное на 11 странице автореферата утверждение, что наличие красителя не изменяет биологические свойства наночастиц слишком сильное, так как соискатель это не проверял. Правильнее было бы: «не изменяет биораспределение наночастиц».

3. Вместо «...детектировать до 8 каналов» лучше сказать «..использовать до 8 каналов» (12 страница автореферата).

4. Корректно ли называть частицы с диаметром около 140 нм наночастицами или это уже микрочастицы? Согласно ГОСТ ISO/TS 27687-2014 наночастицами следует называть частицы размером от 1 нм до 100 нм. Вместе с тем, исходно наночастицы выделили в отдельных класс объектов по их особым свойствам, неразрывно связанным с размером. Хотелось бы внести в этот вопрос ясность.

Вышеизложенные замечания сделаны в порядке обсуждения и не снижают общей высокой оценки работы. Текст диссертации полностью соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии. Автореферат отражает содержание диссертации.

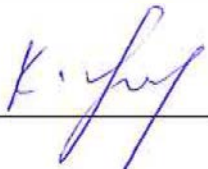
Заключение

Диссертационная работа Наumenко В.А. «Механизмы трансэндотелиального переноса частиц наноразмерного диапазона в микроциркуляторном русле опухолей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченным (в рамках поставленных задач) научно-квалификационным исследованием, в котором, на основании выполненных автором изысканий разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области важнейшей научно-практической проблемы повышения эффективности противоопухолевой терапии. Развитие и внедрение результатов исследования будут способствовать развитию методов персонализированного лечения рака и снижению смертности и инвалидизации больных онкологического профиля.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 01.10.2018 г., с изменениями № 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель, Наumenко Виктор Алексеевич, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 1.5.4 – Биохимия и 1.5.22 – Клеточная биология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Наumenко В.А. обсужден и утвержден на совместном семинаре лаборатории клеточной биологии и лаборатории нанобиотехнологии ИБМХ (протокол № 1 от 09.02.2022 г.).

Д.б.н., профессор, член-корр. РАН,
главный научный сотрудник
лаборатории клеточной биологии ИБМХ,
эл. адрес kyarygin@yandex.ru

 К.Н. Ярыгин

Подпись 
заверяю
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карлова Е.А.

