

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук Моллаевой Марии Романовны
на тему: «Системы доставки комплексов металлов и мезо-
тетрафенилпорфиринов
на основе полимерных частиц для каталитической терапии»
по специальности 1.5.6. Биотехнология

Лечение опухолевых заболеваний остается одной из важнейших задач для здравоохранения. Одним из подходов к терапии злокачественных новообразований является стратегия повышения активных форм кислорода в опухолевых клетках, нарушающая окислительно-восстановительный баланс и приводящая к непоправимым повреждениям клеток. В связи с этим, разработка новых методов, основанных на повышении активных форм кислорода и приводящих к торможению роста опухоли представляется актуальной. Применение комбинации препаратов в рамках каталитической терапии является перспективным, поскольку позволяет преодолеть недостатки фотодинамической терапии. Выбор катализатора является важнейшим этапом разработки каталитической системы, оказывающим влияние на её эффективность. В качестве объектов исследования выбраны порфирины с Fe, Mn, Co и Ni, которые являются аналогами природных порфиринов и демонстрировали потенциал для применения в комбинации с аскорбиновой кислотой. Однако, в водных средах растворимость выбранных МетП крайне низкая, вследствие чего требуется их солубилизация.

Создание систем доставки лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований является перспективным направлением, поскольку обеспечивает нацеливание препарата в ткани-мишени, снижение доз вводимых препаратов и побочных эффектов. С каждым годом повышается число внедренных в клинику препаратов на основе наночастиц и продолжают исследования уже одобренных частиц с целью расширения их

области применения или улучшения клинического использования. Получение полимерных частиц, содержащих порфирины с Mn, Fe, Co и Ni, способствует повышению их растворимости, что облегчает их исследование *in vitro* и *in vivo* и позволяет оценить их цитотоксическую активность без влияния агрегации. Использование математических моделей для разработки метода получения полимерных частиц помогает исследовать влияние параметров их получения на значимые характеристики частиц (общее содержание и средний диаметр), а сравнение полученных результатов может способствовать выявлению общих закономерностей получения частиц с металлопорфиринами, которые позволят упростить разработку полимерных частиц с другими макрогетероциклическими соединениями. В связи с этим, **цель** диссертационной работы Моллаевой М.Р., направленная на разработку эффективной комбинации аскорбиновой кислоты и частиц, содержащих металлопорфирины, а также исследование их биологической активности является актуальной.

Для достижения поставленной цели автор разработал и провел оптимизацию методов получения частиц, содержащих металлопорфирины; провел физико-химический анализ полимерных частиц; оценил профиль высвобождения металлопорфиринов из частиц; сравнил цитотоксическую активность разработанных комбинаций аскорбиновой кислоты и металлопорфиринов в свободной и наноформе; показал, что комбинация аскорбиновой кислоты и частиц с Mn-мезо-тетрафенилпорфирином обладала наибольшей цитотоксической активностью, подтвердил предполагаемый механизм действия каталитической системы, основанный на повышении окислительного стресса в опухолевых клетках; оценил противоопухолевую эффективность каталитической системы и биораспределение частиц в животных.

Все исследования проведены диссертантом впервые, указанные результаты составляют **научную новизну** работы. Результаты, полученные в диссертации, могут быть использованы для разработки технологии получения

и оптимизации полимерных частиц, содержащих макрогетероциклические соединения. Выявленное автором влияние взаимодействия массы полимера и соотношения органической/водной фаз на общее содержание металлопорфиринов в частицах, а также вывод об использовании схожих объемов органической/водной фаз важно учитывать для получения новой формы металлопорфиринов. Автором предложена стратегия оценки цитотоксической активности комбинации частиц, содержащих металлопорфирины, и аскорбиновой кислоты и показано, что комбинация аскорбиновой кислоты и частиц, содержащих комплексы мезо-тетрафенилпорфиринов с Fe (III), Mn (III), Ni (II), Co (II), проявляет цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток. Сравнение цитотоксической активности каталитических систем выявило эффективность комбинации аскорбиновой кислоты и частиц, содержащих Mn-мезо-тетрафенилпорфирин, которая достигалась за счет формирования активных форм кислорода и последующей индукции апоптоза. Было показано, что разработанные частицы, содержащие Mn-мезо-тетрафенилпорфирин, в присутствии аскорбиновой кислоты эффективно ингибировали рост опухолевых клеток карциномы молочной железы линии 4T1 у мышей линии BALB/c и в большей степени накапливались в опухолевой ткани, чем субстанция. Таким образом, **научно-практическая значимость** диссертации не вызывает сомнений.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы, не противоречат данным, описанным в литературе, подтверждаются широкой апробацией результатов исследования, применением современных методов исследования и передовых лабораторных практик.

Научные выводы работы обобщают описанные в диссертации исследования и отражают вклад работы в современную науку. Заключение работы описывает итоги выполнения поставленных задач и достижения цели проведенного исследования.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результаты и их обсуждение, а также заключения и выводов. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы и 35 рисунков. Список литературы включает 249 ссылок.

Глава Литературный обзор состоит из двух разделов. Первый раздел посвящен описанию окислительно-восстановительного баланса активных форм кислорода в клетках, а также методам лечения опухолевых заболеваний, основанным на повышении уровня активных форм кислорода. В отдельный подраздел выделено описание преимуществ и недостатков каталитической терапии, а также текущее состояние исследований данного метода. Второй раздел описывает применение нанотехнологий медицине, в том числе в терапии опухолевых заболеваний и основные типы наноразмерных систем доставки, использующиеся для доставки металлопорфиринов, их преимущества и недостатки. В разделе подробно описаны свойства полимерных частиц, методы их получения, оптимизации метода получения и их основные методы анализа.

По диссертации имеются следующие **вопросы и пожелания**.

1. В экспериментальной части работы отсутствует описание и структуры исследуемых металлопорфиринов
2. В опытах по определению ферментативной активности каталазы автор приводит на графике данные для клеточных линий MCF-7 и K562, обсуждая в тексте результаты только для первой линии. При этом для второй линии наблюдаются интересные эффекты, обсуждение которых могло бы дополнить обсуждение эффективности терапии
3. При испытаниях *in vivo* аскорбиновую кислоту вводили животными внутривенно спустя два часа после введения наночастиц. Как планируется использование такой системы при лечении человека?
4. В экспериментах *in vivo* авторы заключают, что между дозами в 5 и 50 мг/кг веса животного, нет существенной разницы в эффективности

исходя из динамики объема опухоли. Однако доза 50 мг/кг дает достоверно больший эффект увеличения продолжительности жизни животных. Хотелось бы при обсуждении учесть и эти результаты.

5. В работе встречается небольшое количество несогласованных формулировок и опечаток

Указанные пожелания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.6. Биотехнология (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Моллаева Мария Романовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Официальный оппонент:

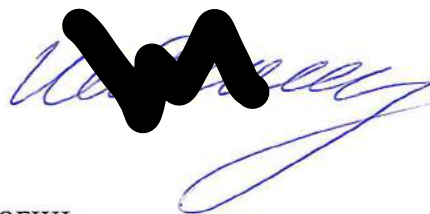
Кандидат химических наук,

Доцент кафедры химической энзимологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Ле-Дейген Ирина Михайловна

Контактные данные:



16.05.2024

тел.: +7 (495) 939-34-76, e-mail: le-deygenIM@my.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентов защищена диссертация:
03.01.06. Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Адрес места работы:

119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», тел: +7 (495) 939-16-71, e-mail: dekanat@chem.msu.ru

Подпись Ле-Дейген И.М. заверяю:

