

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
Ван Мэйлин
**«РАЗРАБОТКА БОРСОДЕРЖАЩИХ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
НАНОКОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОРМ АЛЬБУМИНА
ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ»,**
на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.9 – Биоорганическая химия.

Актуальность темы исследования.

Одной из ключевых задач в современной биоорганической и медицинской химии является разработка новых соединений для эффективной терапии и точной диагностики онкологических заболеваний. В настоящее время для лечения злокачественных новообразований применяется комплексный подход, предусматривающий хирургическое удаление опухолей, химио-, лучевую, адресную, гормональную и радиотерапию в различных сочетаниях. Использование навигационных методов во время оперативного вмешательства существенно улучшает радикальность резекции новообразования. Токсичность и побочные явления существующих средств терапии, не смотря на их эффективность существенно снижают качество жизни пациентов. Поэтому разработка нового класса препаратов – тераностиков, обеспечивающих одновременную визуализацию и терапию опухолей представляется актуальным. Работа Ван Мэйлин является важным этапом развития данного направления, поскольку она объединяет в одной структуре не только молекулы, обеспечивающие визуализацию и химеотерапевтическое воздействие, но и позволяет дополнительно воздействовать на опухолевые ткани методом борнейтронозахватной терапии (БНЗТ).

В связи с выше сказанным, актуальность квалификационной работы Ван Мэйлин «Разработка бор-содержащих мультифункциональных наноконструкций на основе модифицированных форм альбумина для тераностики злокачественных опухолей» не вызывает сомнения.

Характеристика диссертации.

Диссертационная работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 41 рисунок и 5 таблиц, содержит все необходимые разделы: список используемых сокращений, введение, обзор литературы, экспериментальную часть, результаты и обсуждение, выводы и список цитируемой литературы.

Обзор литературы состоит из двух разделов и посвящен описанию современных методов присоединения терапевтических агентов, таких как ауристатины, к белковым молекулам, а также вопросам разработки средств направленной доставки атомов бора в опухолевые ткани с использованием белковых носителей. Автором проанализировано 168 литературных источников, касающихся темы диссертации, большинство из которых было опубликовано в последние годы. На основе литературных данных предложена общая схема исследования.

Целью работы Ван Мэйлин является создание полифункциональных конъюгатов на платформе человеческого сывороточного альбумина, обеспечивающих визуализацию конъюгатов в экспериментах *in vitro* (в перспективе для интраоперационного

использования *in vivo*, при хирургическом удалении опухоли) в комбинации с терапевтическим воздействием злокачественные новообразования.

Задачи исследования полностью соответствуют цели работы.

Были сформулированы следующие задачи:

1) разработка подходов к получению мультифункциональных борсодержащих препаратов для терапии злокачественных опухолей, снабженных структурными элементами, которые обеспечат молекулярную мультимодальную визуализацию злокачественных областей и активацию различных механизмов гибели в них опухолевых клеток;

2) оценка прямого цитотоксического эффекта мультифункциональных борсодержащих препаратов на опухолевые клетки различного генезиса и анализ клеточной пролиферации после облучения.

В целом, поставленные задачи успешно решены.

Автор лично участвовал в проведении экспериментальных исследований по синтезу и характеризации целевых и промежуточных конъюгатов на основе человеческого сывороточного альбумина. В своей работе Ван Мэйлин применяла разнообразные современные физико-химические методы исследований, что позволило всесторонне изучить разработанные соединения и получить достоверные данные. Экспериментальные результаты представлены подробно и вызывают доверие. На основе проведенных исследований автор сформулировал выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

По результатам исследования опубликованы три научные статьи и подана заявка на патент.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В рамках диссертационной работы впервые были сконструированы и охарактеризованы физико-химическими методами различные варианты терапиев на основе альбумина, которые интегрируют элементы структуры, необходимые для проведения БНЗТ, химиотерапии и флуоресцентной визуализации. В состав конструкций вошли различные комбинации соединений: химиотерапевтические агенты (аналоги гемцитабина, а также ауристатины MMAE и MMAF), кластеры бора (клозо-додекаборат и бис(дикарбонид) кобальта) и метки для визуализации *in vivo* или *in vitro* (сульфо-Су5, Су7 и атомы фтора). Вариативность конструкций была достигнута благодаря использованию полифункционального линкера – тиолактона гомоцистеина. Изучена цитотоксичность полученных конъюгатов

Разработанные и синтезированные Ван Мэйлин мультифункциональные наноконструкции были протестираны в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo*, они продемонстрировали противоопухолевую активность как в контексте химиотерапии, так и в условиях БНЗТ. Эти результаты вызывают уверенность в том, что на основе проведенных исследований в будущем можно будет создать новые эффективные противоопухолевые препараты для флуоресцентной и/или МРТ визуализации в сочетании с химиотерапией и/или БНЗТ.

вошли различные комбинации соединений: химиотерапевтические агенты (аналоги гемцитабина, а также ауристатины MMAE и MMAF), кластеры бора (клозо-додекаборат и бис(дикарбонил) кобальта) и метки для визуализации *in vivo* или *in vitro* (сульфо-Су5, Су7 и атомы фтора). Вариативность конструкций была достигнута благодаря использованию полифункционального линкера – тиолактона гомоцистеина. Изучена цитотоксичность полученных конъюгатов.

Разработанные и синтезированные Ван Мэйлин мультифункциональные наноконструкции были протестированы в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo*, они продемонстрировали противоопухолевую активность как в контексте химиотерапии, так и в условиях БНЗТ. Эти результаты вызывают уверенность в том, что на основе проведенных исследований в будущем можно будет создать новые эффективные противоопухолевые препараты для флуоресцентной и/или МРТ визуализации в сочетании с химиотерапией и/или БНЗТ.

По содержанию диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Адресные препараты отличаются высокой специфичностью. Хотя альбумин ранее использовался другими авторами для доставки лекарственных средств в опухолевые ткани, выбор альбумина в качестве нацеливающей молекулы остается недостаточно обоснованным. В работе не раскрыты механизмы, объясняющие его специфичность по отношению к раковым клеткам. Альбумин является преобладающим белком плазмы. Почему введенный в вену препарат на основе его модифицированных форм направляется преимущественно в опухоль, тогда как нативный альбумин продолжает свободно циркулировать в крови?
2. Каким образом предполагается использование препарата: путем поверхностного нанесения во время операции или внутривенного введения? Рассматривается ли его первоначальное применение для визуализации опухоли во время операции, чтобы облегчить хирургу удаление подсвеченных участков, с последующим воздействием на оставшиеся неоперабельные клетки с помощью химиопрепарата или БНЗТ?
3. Не совсем ясно, зачем сочетать в одном препарате два вида диагностики (флуоресцентную и МРТ-визуализацию) и два метода терапии (химиотерапию и БНЗТ). Возможно, было бы рациональнее разработать два отдельных препарата: один для интраоперационной флуоресцентной визуализации в сочетании с химиотерапией, а другой — для МРТ и проведения БНЗТ.
4. В работе присутствуют немногочисленные опечатки.

Замечания не носят принципиального и не влияют на значимость представленной работы. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Ван Мэйлин «Разработка борсодержащих мультифункциональных наноконструкций на основе модифицированных форм альбумина для терапии злокачественных опухолей» является научно обоснованной и квалифицированной, по поставленным задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов она соответствует требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в

Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор Ван Мэйлин заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – Биоорганическая химия.

Официальный оппонент:

Зав. Лабораторией цифровых управляемых лекарств и терапии ФИЦ КНЦ СО РАН,
Доктор биологических наук, специальность: специальность 03.01.04 –
Биохимия


Подпись / А.С. Кичкайло
ФИО

Россия, 660036, г. Красноярск, Академгородок, 50, 8(391)-290-72-58,
kichkailo.as@ksc.krasn.ru

Подпись д.б.н., зав. Лабораторией цифровых управляемых лекарств и терапии ФИЦ КНЦ СО РАН. заверяю:

Ученый секретарь ФИЦ КНЦ СО РАН.


Подпись / Шкуряев П.Г.
ФИО

29.01.2025

Подпись А.С. Кичкайло заверено
Специалистом по кадрам ЕВ Бончуковой



29.01.2025