

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.

Лечение онкологических заболеваний представляет собой комплекс мероприятий, включающих в себя локализацию опухоли, максимальное хирургическое удаление опухолевой ткани, химио- и лучевую терапию. В последние годы, в связи со стремлением минимизировать вредное побочное воздействие на пациента, возник новый класс препаратов, обеспечивающих как терапевтическое воздействие на опухоль, так и её визуализацию.

Таким образом, квалификационная работа Ван Мэйлин «Разработка бор-содержащих мультифункциональных наноконструкций на основе модифицированных форм альбумина для тераностики злокачественных опухолей» безусловно является актуальной.

Характеристика диссертации.

Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 41 рисунок и 5 таблиц. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературы, экспериментальной части, результаты и обсуждения, выводы и списка цитируемой литературы (168 литературных источников).

Обзор литературы посвящен описанию существующих в настоящее время различных способов присоединения таких терапевтических агентов как ауристатины и атомы бора к белковым носителям.

Целью работы Ван Мэйлин является конструирование на платформе человеческого сывороточного альбумина полифункциональных конъюгатов – тераностиков, визуализируемых *in vivo*, способных селективно доставлять химиотерапевтические и борсодержащие терапевтические средства в раковые опухоли.

В рамках проведенных исследований решались следующие задачи, полностью соответствующие цели исследования:

1. Модификация альбумина флуоресцентной меткой (Cy5 или Cy7), позволяющей визуализировать структуру итогового конъюгата *in vivo* и *in vitro*;
2. Разработка методов синтеза и получение тиолактона гомоцистеина, содержащего изотоп фтора как сигнальные молекулы, и содержащего бис-кластер бора на основе кобальта, увеличивающего количество атома бора для БНЗТ;
3. Разработка методов синтеза и получение конструкций на основе альбумина, содержащих сигнальную молекулу (Cy5/Cy7 и ^{19}F) и ауристатины (MMAF и MMAE);
4. Разработка методов синтеза и получение конструкций на основе альбумина, содержащих сигнальную молекулу (Cy5/Cy7), кластеры бора и химиотерапевтические группы (ауристатины MMAF и MMAE, гемцитабин);
5. Оценка терапевтического потенциала предложенных конструкций для лечения рака молочной железы и глиомы *in vitro*.

В целом, поставленные задачи успешно решены.

Автором проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, литературный обзор включает 168 литературных источника. Большинство цитируемых работ было опубликовано в последние годы. На основе литературных данных предложена общая схема исследования. Автор лично принимал участие в проведении экспериментальных исследований по синтезу и получению физико-химических характеристик целевых конъюгатов на основе человеческого сывороточного альбумина. В своей работе Ван Мэйлин широко использовала широкий ряд современных физико-химических методов. Экспериментальные данные подробно изложены, их достоверность не вызывают сомнения. Таким образом, в работе автор продемонстрировала способность самостоятельно проводить химический эксперимент с использованием современного оборудования и анализировать полученные результаты. На основе проведенных исследований автором сформулированы выводы, соответствующие поставленным задачам.

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

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Важно подчеркнуть, что разработанные и синтезированные Ван Мэйлин multifunctional наноконструкции прошли тестирование в ряде экспериментов *in vitro* и *in vivo* и продемонстрировали противоопухолевую активность как с точки зрения химиотерапии, так и в экспериментах условиях БНЗТ, что открывает перспективы в создании на основе проведенных исследований перспективных противоопухолевых препаратов.

По содержанию диссертации возникли следующие *вопросы и замечания*:

- На рис 25, где представлены данные масс-спектрометрии HSA, HSA-Cy5 и HSA-Cy5-MMAF и на основании представленных данных автор делает вывод о наличии пяти терапевтических молекул в составе итогового конъюгата. На мой взгляд, не хватает таблицы теоретических масс, для того чтобы читатель также смог сделать вывод о количестве присоединенных пептидных молекул MMAF.

- У таблицы 4 отсутствует номер и подпись.

- При присоединении борного кластера к структуре Алборгема в качестве линкерной молекулы вы используете остаток известного химеотерапевтического препарата гемцитабина. Есть ли доказательства тому, что в данном виде он все еще способен проявлять противораковую активность? Каким образом он метаболизируется в организме в свою биологически активную форму

- Согласно тексту диссертации состав препарата Алборгема представляет собой следующее: пул молекул человеческого сывороточного альбумина где лишь 25% молекул содержат остаток Cy5 (42% в случае Cy7), в среднем каждая молекула содержит 2,5 остатка трифторацелированного гомоцистеина и 1,5 остатка борного кластера введенного через остаток гемцитабина. Сможет быть зарегистрирован препарат со столь негомогенным составом?

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость представленной работы. На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Ван Мэйлин «Разработка борсодержащих multifunctional наноконструкций на основе модифицированных форм альбумина для тераностики злокачественных опухолей» является научно-квалифицированной работой, которая по поставленным задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов **соответствует требованиям 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:

Заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

кандидат химических наук, специальность:

1.4.9. - Биоорганическая химия (02.00.10 – Биоорганическая химия)



/ М.С. Купрюшкин

Подпись

ФИО

630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8

Рабочий телефон: +7 923 243 2623

e-mail: kuprummax@gmail.com.

30.01.2025

Подпись к.х.н., зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот Купрюшкина М.С. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН



Подпись

ФИО

30.01.2025

