

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Супрунчук Виктории Евгеньевны на тему «Нанобиокомпозит на основе фукоидана как система таргетной доставки тромболитического агента», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Исследование проведено в рамках важного направления современной фармацевтической биотехнологии-создания систем доставки биологически активных веществ. Для этой цели автором выбраны полисахарид-белковые наноконпозиты на основе фукоидана и тканевого активатора плазминогена (ТАП), функционализированные магнетитом для получения магнитоуправляемой лекарственной субстанции. В ходе работы оптимизирован процесс получения стабильных наночастиц фукоидана (со средним диаметром 38 ± 5 нм) в результате высокоинтенсивной низкочастотной ультразвуковой обработкой нативного полисахарида, выделенного из бурой водоросли *Fucus vesiculosus*. Проведено систематическое исследование такого воздействия на ультраструктуру, степень сульфатированности, а также биологическую активность полисахарида. Кроме того, впервые рассмотрено применение фукоидана как самостоятельного носителя, предварительно функционализированного магнетитом, путем формирования нанобиокомпозита для целевой доставки тромболитического агента. Обнаружена корреляция величины размера полученных композитов с количеством иммобилизованного фермента. Изучена *in vitro* ферментативная активность ТАП в составе носителя, а также его высвобождение. Сделан вывод о постепенном высвобождении белка из полимерной матрицы в случае сорбции препарата, что позволяет пролонгировать действие терапевтической дозы препарата с некоторым сохранением эффекта после иммобилизации. Данный способ получения нанобиокомпозитов с иммобилизованным тканевым активатором плазминогена совместно с магнитным наведением позволяет повысить восприимчивость фибриновых сгустков к лизису благодаря локализации тромболитического агента в области тромба с проникновением его непосредственно в тело сгустка. Препараты с ковалентно иммобилизованным ТАП оказались наименее эффективными, поскольку содержали меньшее количество фермента (эффективность иммобилизации снижалась более чем на 30 %), медленнее высвобождали фермент, а также обладали меньшей ферментативной (амидолитической) активностью.

Токсичность полученной системы доставки изучена *in vitro* в МТТ-тесте на клеточной линии HeLa. В результате чего показана низкая токсичность полученных нанобиокомпозитов.

Также в работе продемонстрирована высокая степень намагничиваемости, что характеризует способность к наведению с помощью магнитного поля к месту тромба. Само же магнитное наведение привело к незначительному увеличению степени фибринолиза *in vitro* в плазме крови человека при использовании фибрин-агарозных гелей.


Таким образом, Супрунчук Виктория Евгеньевна провела комплексное исследование, являющееся первым этапом разработки лекарственных средств. По результатам работы получен патент РФ, а также опубликован ряд статей в журналах, рекомендованных ВАК, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science. Полученные новые данные могут являться основой лекционных курсов по фармацевтической биотехнологии и имеют важное прикладное значение. Не смотря на общее положительное впечатление от работы, к диссертанту имеется ряд вопросов и замечаний.

- 1) Фукоидан какой молекулярной массы использовался для получения систем доставки ТАП? Способен ли такой полисахарид к самоорганизации в растворе в наноразмерные частицы без ультразвуковой обработки?
- 2) Как полученные нанокомпозиты будут себя вести при попадании в кровоток? Какая доля препарата ориентировочно достигнет цели?
- 3) Каким способом удаляли ТАП, не вступивший в реакцию, в случае ковалентно связанного фермента?
- 4) Что известно о взаимодействии полученных систем доставки с различными клеточными линиями? Способны ли полученные композиты проникать в клетку с последующим высвобождением фермента?

Непривычным является активное использование в автореферате англицизма таргетинг, таргетный взамен целевой/ направленный, хотя это является общей современной тенденцией и не снижает общего впечатления от работы.

Диссертация Супрунчук В.Е. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым ВАК Минобрнауки РФ к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии)».

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории инженерии биополимеров
Института биоинженерии
Федерального государственного учреждения
"Федеральный исследовательский центр
"Фундаментальные основы биотехнологии"
Российской академии наук"
Российская Федерация, 117312 г. Москва,
пр-т 60-летия Октября 7, корп.1
тел/факс. +7 (499) 135-73-19
E-mail: office@biengi.ac.ru

 Зубарева Анастасия Александровна

07.11.2020

М.П.



Зубаревской А.А. по утверждению.

ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ
И. Н. Шиян