

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Иркутского
института химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН
доктор химических наук

А. В. Иванов



“27” ноября 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о диссертационной работе Супрунчук Викторией Евгеньевны на тему:
«Нанобиокомпозит на основе фукоидана как система таргетной
доставки тромболитического агента»
по специальности 03.06.01 – биотехнология (в том числе
бионанотехнологии) (химические науки), представляемой на соискание
ученой степени кандидата химических наук.**

Разработка новых подходов к синтезу, изучению и оптимизации процессов формирования наночастиц и нанобиокомпозитных материалов, а также исследование комплекса новых уникальных свойств, обусловленных наноразмерными эффектами, во всем мире в последнее время приобретают лавинообразный характер благодаря крайней востребованности в новейших междисциплинарных областях науки и техники. При этом одной из важнейших задач является разработка современных биодоступных, биосовместимых и высокоэффективных агентов для диагностики, профилактики и лечения социально-значимых заболеваний, в числе которых на сегодняшний день лидируют заболеваний сердечно-сосудистой системы, и, в том числе, нарушения в работе системы свертывания крови. Существующие методики снижения избыточного тромбообразования сводятся к применению средств, которые могут вызывать побочные эффекты, сопровождающихся риском развития массивного кровотечения. Максимализация адресности доставки действующего вещества (в том числе при помощи наиболее безопасного магнитного наведения) позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм и уменьшить частоту и интенсивность проявления побочных эффектов.

В связи с этим, тема диссертационной работы Супрунчук В.Е., посвященная разработке эффективной системы доставки тромболитического фермента (тканевого активатора пламиногена) с использованием низкомолекулярного фукоидана, функционализированного наночастицами магнетита, является, без сомнения, актуальной.

Диссертационная работа (всего 147 стр.) включает введение, литературный обзор (с 11 по 42 стр.), экспериментальную часть (с 43 по 53 стр.), обсуждение результатов собственных исследований (с 54 по 105 стр.),

заключение, список использованных сокращений и условных обозначений, список цитируемой литературы (305 ссылок).

Литературный обзор обобщает данные по разработке таргетных систем доставки лекарственных веществ на основе фукоидана (приведены его структурные особенности, биологическая активность), а так же проблемы разработки и применения систем доставки тканевого активатора плазминогена.

Из обзора следует, что к настоящему времени накоплен опыт использования данного полисахарида в разработке носителей, как для пассивного, так и для активного таргетинга. Однако высокий молекулярный вес нативного фукоидана ограничивает его использование. Существующие методы деградации, позволяющие снизить молекулярную массу полисахарида, имеют различную эффективность и ряд недостатков, среди которых изменения в качественном составе цепи; необходима разработка системы доставки тромболитического агента для локального повышения концентрации тканевого активатора плазминогена (ТАП) с очаговой активацией тромболитической активности непосредственно в месте тромбинового сгустка, увеличения селективности действия ТАП со снижением побочного воздействия. Существуют различные подходы к созданию таких систем, где в качестве носителей и средств протекции тромболитического агента могут быть использованы микрочастицы, липосомы, металлосодержащие и кремневые частицы, однако на сегодняшний день эффективного способа доставки ТАП не разработано.

Таким образом, литературный обзор вполне соответствует теме диссертационной работы, свидетельствует о профессиональной компетентности Супрунчук В.Е. в выбранной области исследований, дает наглядное представление о современном уровне рассматриваемых проблем. Очевидно, что обзор позволил автору определить наиболее актуальное направление развития собственной работы, сформулировать цели и задачи диссертации, оценить полученные результаты на фоне общего состояния проблемы.

Следует добавить, что приведенные в обзоре литературные данные рассмотрены критически, хорошо и подробно обсуждены.

Результаты, полученные диссертантом и представленные во 2 и 3 главах диссертации, имеют существенное значение для создания тромболитических препаратов с пролонгированным действием для направленного восстановления кровотока в сосудах и демонстрируют несомненную **научную новизну, оригинальность и практическую значимость.**

При проведении собственных исследований по теме диссертационной работы Супрунчук В.Е. впервые получены наночастицы фукоидана в результате высокоинтенсивной низкочастотной ультразвуковой обработки нативного полисахарида, выделенного из бурой водоросли *Fucus vesiculosus*. Проведено исследование такого воздействия на размеры частиц деполимеризованного фукоидана, степень сульфатированности, а также

биологическую активность полисахарида. Впервые рассмотрено применение фукоидана как самостоятельного носителя, предварительно функционализированного магнетитом, путем формирования нанобиокомпозита для таргетной доставки тромболитического агента. Обнаружена корреляция величины размера полученных композитов с количеством иммобилизованного фермента. Разработана схема получения нанобиокомпозита с иммобилизованным тромболитическим ферментом, которая позволяет пролонгировать действие терапевтической дозы препарата с сохранением биоэффекта после иммобилизации. Предложенный 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.

Обоснованность, достоверность и новизна полученных в работе результатов и сделанных выводов базируется на детальных экспериментальных наблюдениях, а поэтому не вызывают сомнений. Для подтверждения своих заключений автор использовал широкий круг современных физико-химических методов, таких как растровая электронная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия; лазерная корреляционная спектроскопия; измерение дзета-потенциалов и гидродинамических диаметров осуществлялось с помощью анализатора (Photocor Compact Z), магнитные свойства полученных нанобиокомпозитов измеряли с помощью вибрационного магнитометра (LakeShore Cryotronic, США) и т.д.

Очевидно, что автором проделана сложная синтетическая и теоретическая работа, **потребовавшая высокой квалификации**, глубокой предварительной теоретической проработки, знаний современной методологии формирования нанобиокомпозитов для таргетной доставки лекарственных средств.

Рецензируемая работа не имеет существенных недостатков, которые могли бы препятствовать ее защите, однако некоторые фрагменты текста вызывают ряд замечаний или вопросов.

1. На стр. 61-62 использован устаревший термин «Средневесовая молекулярная масса обработанного фукоидана». Жаль, что автор не указал среднемассовую молекулярную массу исходного фукоидана.

2. На стр. 62 отмечено, что поверхностно-активные вещества позволяют увеличить растворимость полисахаридов в воде, поэтому их введение позволит увеличить степень смачиваемости частиц и эффективность ультразвука. Однако автор уже и так работает с растворами фукоидана (с одинаковой концентрацией 10 мг/мл). В связи с этим, не совсем понятно, для чего повышать смачиваемость и растворимость в случае растворенных веществ.

3. На стр. 66 написано, что «Для всех интенсивностей сонохимической обработки наблюдается периодический характер зависимости степени сульфатированности от времени воздействия, схожий с изменением размера во времени». При сонохимической обработке автор констатирует, что в зависимости от времени обработки происходит снижение содержания сульфогрупп (с 22 до 3-9), при ещё более длительной обработке количество сульфогрупп вдруг начинает расти (до 8-18). В связи с этим, как автор может объяснить эти результаты – снижение, а потом рост количества сульфогрупп.

4. Если, как утверждается, наиболее чувствительны к сдвиговой силе ударной волны гликозидные связи, то почему они разрываются именно в середине молекулы, а не стохастически? И почему при отмеченной превалирующей роли радикальных процессов из-за «образующегося пероксида водорода» разрыв гликозидных связей идет именно в основной цепи, а не по боковым цепям.

5. В экспериментальной части не указано, как хранились образцы фукоидана после УЗ-воздействия, что весьма важно для исследований биологической активности.

6. На стр. 78 утверждение: «Количество включенного магнетита определяли гравиметрическим анализом после термического разложения композита, где деградация полисахарида осуществлялась при 200°C». Полностью ли при этой температуре «сгорел» фукоидан? Как это проверили?

7. На стр. 77-78 имеются разночтения в названиях оксидов железа различного состава: Fe_3O_4 , Fe_2O_3 называются одним и тем же термином – магнетит, что не верно. Автору следовало привести фазовый состав, размеры железооксидной части композитов, и на основании этих данных (например, РФА) оперировать терминами (точно ли это магнетит, а не феррит и др.).

8. Имеются грамматические ошибки, некорректные или неудачные фразы: «преимуществ» (стр. 4); «антиагригатные свойства» (стр. 31); «кремневые частицы» (стр. 37, 42); «деполмеризованного» (стр. 83);

- встречаются синтаксические ошибки (иногда запятые там, где надо отсутствуют, иногда их больше, чем требуется);

- встречаются стилистические ошибки в построении предложений;

- В тексте диссертации во введении указано: изложена на **147** страницах машинописного текста и включает **35** рисунков. А в пункте «Содержание диссертации» в автореферате написано: изложена на **142** страницах машинописного текста и включает **33** рисунка. Таким образом, приводятся разные цифры.

Сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего благоприятного впечатления от работы. Многие замечания являются предметом дискуссии. В целом диссертационная работа Супрунчук В. Е. является логически завершенной научно-квалификационной работой, в которой успешно решены поставленные перед соискателем задачи по

разработке нанобиокомпозитов на основе фукоидана для таргетной доставки тромболитического агента.

Основные результаты работы в достаточной степени отражены в научной печати. По теме диссертации опубликованы 8 статей в журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК, получен патент РФ. Результаты работы были представлены на всероссийских и международных конференциях (тезисы 5-ти докладов).

Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертации, ее содержанию, выдержан по форме и объему.

Диссертационная работа Супрунчук В. Е. представляет интерес для широкого круга специалистов, занимающихся фундаментальными вопросами и технологией в области химии и применения биологически активных соединений, в том числе наномедицине.

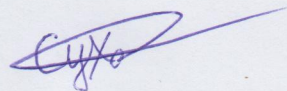
Результаты работы могут быть использованы в организациях, работающих в области биологически активных соединений, биотехнологии, в том числе бионанотехнологии, в частности, в практике лабораторий МГУ им. М.В. Ломоносова, Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, Московского института тонкой химической технологии, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Второго Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Института биохимии им. А.Н. Баха РАН, Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербургского государственного технологического института, Университета ИТМО, Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, УГТУ-УПИ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Института органического синтеза им. И.Я. Постовского, Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН и др.

На основании вышеизложенного можно заключить, что рецензируемая диссертационная работа «Нанобиокомпозит на основе фукоидана как система таргетной доставки тромболитического агента» по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения является логически законченным исследованием, **соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям**, в том числе пп. 9-14 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 и другим требованиям ВАК. При этом автор работы, Супрунчук Виктория Евгеньевна, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 03.06.01 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Отзыв о диссертационной работе Супрунчук В. Е. обсужден и утвержден на открытом научном семинаре сотрудников лаборатории функциональных наноматериалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (протокол № 16 от 26 ноября 2020 г).

Отзыв составили:

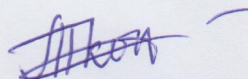
Кандидат химических наук, в.н.с.
лаборатории функциональных
наноматериалов



Б.Г. Сухов

Почтовый адрес:
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН
Рабочий телефон: +7(3952)426911
Сотовый телефон: 89149300512
e-mail: sukhov@irioch.irk.ru

Кандидат химических наук, н.с.
лаборатории функциональных
наноматериалов



Т.В. Конькова

Почтовый адрес:
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского
Рабочий телефон: +7(3952)426911
Сотовый телефон: 89148902779
e-mail: konkova@irioch.irk.ru

