

Директор
рент
а

«УТВЕРЖДАЮ»

ский научный центр
здорава России,
Солодкий В.А.

04

2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Коловской Ольги Сергеевны на тему «Адресная коррекция опухолевых процессов многофункциональными молекулярными конструкциями с распознающими элементами – ДНК-аптамерами» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.4 – биохимия

Актуальность темы исследования

Научно-практическая актуальность выполненного исследования определяется тем, что злокачественные новообразования до настоящего времени остаются одними из лидирующих причин смертности трудоспособного населения и важной проблемой общественного здравоохранения. Диссертация О.С. Коловской посвящена разработке нового перспективного направления эффективной и малоинвазивной терапии и диагностики онкологических заболеваний, основанного на нанотехнологиях, использующих многофункциональные молекулярные конструкции на основе адресных распознающих элементов – ДНК-аптамеров. Перспективность исследования определяется тем, что одной из наиболее острых проблем персонализированной медицины является проблема адресного (активного) нацеливания на

патологическую молекулярную мишень, которая решается, в частности, с помощью создания нанолекарств, конъюгированных с молекулярными распознающими лигандами. Использование аптамеров является перспективным направлением для адресного нацеливания на опухоль, эта технология позволяет получить конструкцию, специфичную к любой заданной мишени.

Научная новизна исследования

Впервые были получены молекулярные распознающие элементы на основе ДНК-аптамеров, высокочувствительных и высокоспецифичных к асцитным клеткам карциномы Эрлиха, которые были использованы для создания бионаноконструкций для выявления злокачественных новообразований *in vivo* методами ПЭТ/КТ и МРТ. Впервые были получены различные типы нетоксичных и биосовместимых наноконструкций на основе аптамеров к асцитным клеткам карциномы Эрлиха, адресно разрушающие опухолевые клетки *in vivo*. Таким образом автором разработана технологическая цепочка получения таргетных наноконструкций на заданную, опухолевую мишень. Новизна исследования подтверждается полученным патентом на изобретение.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 294 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы, включающего 352 наименования.

Во введении изложена актуальность проблемы.

Первая глава исследования посвящена анализу литературы, посвященной описанию элементов адресных молекулярных наноконструкций, в том числе аптамеров и наноматериалов, использующихся для диагностики и терапии онкологических заболеваний и доставляемых к опухолевым клеткам с помощью аптамеров. Из проведенного в этой главе анализа логично вытекают цель и задачи исследования.

Во второй главе представлены объекты и методы исследований, которые включают широкий комплекс современных методик молекулярной и экспериментальной онкологии, включая создание и селекцию библиотек для

получения аптамеров, секвенирование нового поколения, масспектрометрию, а также комплекс методов доклинического анализа противоопухолевых препаратов.

Третья глава посвящена представлению результатов получения и изучения молекулярных наноконструкций с адресной доставкой. В разделе 3.1 описана селекция ДНК-аптамеров к асцитным клеткам карциномы Эрлиха. Раздел 3.2 посвящен определению молекулярных мишеней ДНК-аптамеров, специфичных к асцитным клеткам карциномы Эрлиха. В разделе 3.3 описаны результаты исследований чувствительности и специфичности ДНК-аптамеров к асцитным клеткам *in vivo*. Раздел 3.4 посвящен описанию бионаноматериалов с адресной доставкой на основе ДНК-аптамеров для противоопухолевой терапии. В разделе 3.5 рассматриваются механизмы адресной доставки лекарственных препаратов с помощью ДНК-аптамеров. Раздел 3.6 содержит информацию по биобезопасности бионаноматериалов на основе ДНК-аптамеров для адресной противоопухолевой терапии.

В последней части главы описаны данные о токсичности и биодоступности молекулярных наноконструкций на основе аптамеров для деструкции опухолевых клеток.

В **Заключении** излагаются основные выводы диссертационной работы, позволяющие с уверенностью констатировать, что поставленная цель достигнута, а задачи исследования успешно решены автором. Показано, что в процессе выполнения работы был разработан комплекс технологий получения нетоксичных биосовместимых бионаноконструкций, нацеленных на опухолевую ткань, и методов их использования, легко масштабируемый на различные типы онкологических заболеваний, позволяющих увеличить эффективность и снизить токсичность стандартных методов противоопухолевой терапии.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Теоретическая значимость работы заключается в оптимизации и модификации метода селекции ДНК-аптамеров к клеткам злокачественных опухолей и создании на их основе наноконструкций, предназначенных для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Практическая значимость

основана на использовании аптамеров и наноконструкций на их основе в научно-исследовательской работе в Лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий на базе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и Лаборатории цифровых управляемых лекарств и тераностики ФИЦ КНЦ СО РАН для создания средств тераностики рака легкого и глиобластомы.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, обеспечивается использованием современных подходов и методов исследования, соответствующих целям и задачам работы, достаточным объемом использованных экспериментальных моделей и подтверждается данными математической статистики.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Коловской Ольги Сергеевны «Адресная коррекция опухолевых процессов многофункциональными молекулярными конструкциями с распознающими элементами – ДНК-аптамерами» является самостоятельным, законченным оригинальным исследованием, характеризующимся научной новизной, теоретической и практической значимостью, соответствует паспорту научной специальности 1.5.4 – биохимия.

Замечания и рекомендации к диссертационной работе

Оценивая высоко рецензируемое исследование, тем не менее, хотелось бы поставить ряд вопросов для обсуждения и высказать несколько замечаний редакционного плана.

Вопросы:

1. Возможно ли использование магнитных нанодисков интраоперационно для удаления отдельных опухолевых клеток и каким образом можно удалить магнитные нанодиски после проведенных манипуляций?
2. Почему для одного аптамера в работе представлено несколько молекулярных мишеней?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате диссертации представлено ее основное содержание, публикации в полной мере отражают основные результаты исследования. Выводы и рекомендации диссертанта развернуты и обоснованы, полностью

отражают и обобщают результаты работы, соответствуют поставленным целям и задачам.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты исследования в достаточной степени опубликованы в научной печати. Основные положения диссертации опубликованы в 19 статьях, из которых 12 – в зарубежных журналах, 7 – в российских журналах, рекомендованных ВАК, 1 патенте.

Заключение

Диссертация Коловской Ольги Сергеевны является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии перспективного направления в биохимии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв обсужден на заседании отдела молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей (12 апреля 2023 г., протокол № 4).

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-исследовательского
отдела молекулярной биологии и
экспериментальной терапии опухолей
ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
Тел. +7 (499) 120-65-10. E-mail: mailbox

/Боженко Владимир Константинов

Подпись д.м.н. В.К. Боженко
Ученый секретарь ФГБУ «РНЦРР»,
доктор медицинских наук,
профессор



(сб)

14.04.2023г.

Шагова З.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгено радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86
+7 (495) 333-91-20, mailbox@rncrr.ru, www.rncrr.ru