

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Третьяковой Дарьи Сергеевны на тему:  
«Взаимодействия противоопухолевых липосом, несущих липофильные пролекарства  
в бислое, с компонентами плазмы крови», на соискание учёной степени кандидата  
химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия

Работа Третьяковой Д.С. представляет собой важный комплексный научный труд, направленный на изучение влияния стабилизирующих молекул в бислое при взаимодействии наноразмерных липосом (несущих липофильные пролекарства метотрексата и мелфалана) с компонентами плазмы и крови. Актуальность избранной темы диссертации; достоверность и новизна исследования, полученных результатов и выводов; степень обоснованности научных положений и выводов не вызывает сомнений. Положительно, что по материалам работы опубликовано 5 статей в рецензируемых российских и международных журналах (*Acta Naturae*, *BBA Biomembranes*, *Colloids Surf. B.*, *Curr. Drug.Deliv.*, *Биоорганическая химия*), причем во всех этих статьях 1-м автором является именно Третьякова Д.С.

Научная новизна и практическая значимость работы состоят в следующем: Авторами впервые установлено, что введение липофильного пролекарства метотрексата (MTX) в мембрану липосом стимулирует их захват моноцитами крови человека. В связи с этим MTX-липосомы представляют интерес не только для терапии злокачественных заболеваний крови, но и для лечения ряда воспалительных заболеваний (в патобиологии которых участвуют моноциты), таких как артрит, воспалительные заболевания кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких и различные формы гломерулонефрита и т.д. Для липосом с пролекарством мелфалана (Mlph) впервые проведено сравнение способности фосфатидилинозита, ганглиозида GM1, пептидолипида SMG-PE и PEG-липида стабилизировать жидкофазную мембрану на основе яичного фосфатидилхолина (ePC) в сыворотке крови человека. Показано, что ганглиозиды пептидолипид хорошо защищают бислой. Установлено, что PEG-липид разрушает мембрану Mlph-липосом за счет диссоциации в водную фазу. Пегилирование стабилизировало конденсированный липидный бислой в жидкокристаллической фазе из дистеароилфосфатидилхолина с достаточным количеством холестерина. Однако при получении таких липосом требуется нагрев до 60°C, что вызывает преждевременный гидролиз активных хлорэтильных групп остаткамелфалана. Кроме того, у пациентов все чаще обнаруживаются антитела к PEG-цепям. В связи с этим, полученные авторами результаты изучения стабильности Mlph-липосом в сыворотке крови человека имеют

большое практическое значение. Препарат лиофилизованных Mph-липосом с фосфатидилинозитом уже показал значительное преимущество по сравнению с Алкераном® (мелфаланом) в исследованиях острой токсичности и переносимости на крысах, а также противоопухолевой эффективности модели рака молочных желез мышей.

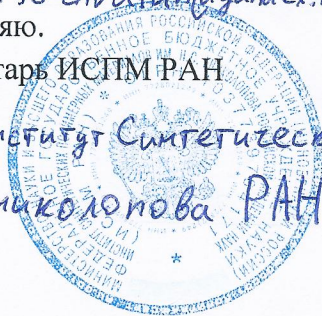
Результаты, полученные Третьяковой Д.С. в процессе выполнения диссертации, имеют прямое отношение к нескольким областям знаний – от биохимии и биоорганической химии, коллоидной и физической химии до различных разделов биомедицинских наук.

Диссертация Третьяковой Д.С. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решены все поставленные задачи. Она полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (п. 9-14). Её автор, Третьякова Д.С., заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.

Доктор химических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
главный научный сотрудник ИСПМ РАН  
+7 495 3325827; s-chvalun@yandex.ru  
Подпись заверяю.

Ученый секретарь ИСПМ РАН

ФРБУН Институт Синтетических Полимерных Материалов  
им. Н.С. Енаколопова РАН ул. Профсоюзная, 70, Москва, 117393



С. Н. Чвалун

С.А.Тарасенко