

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Д.С. Третьяковой «ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛИПОСОМ, НЕСУЩИХ ЛИПОФИЛЬНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА В БИСЛОЕ, С КОМПОНЕНТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - Биоорганическая химия

Преодоление высокой системной токсичности химиотерапевтических средств остается одной из главных проблем при лечении онкологических больных. Применение липосом в качестве наноразмерных носителей лекарств позволяет значительно уменьшить общую токсичность противоопухолевых препаратов и улучшить их фармакологические свойства. Поэтому разработка липосомальных форм таких лекарств, изучение их поведения в кровотоке и оптимизация конструкций являются актуальными научно-практическими задачами. Диссертационная работа Д.С. Третьяковой явилась продолжением исследований, проводимых в лаборатории химии липидов ИБХ РАН, по созданию противоопухолевых липосом с липофильными пролекарствами препаратов - алкилирующего агента мелфалана и метотрексата, антиметаболита фолиевой кислоты. Включение их в липосомы в виде липофильных предшественников позволило ранее получить стабильные конструкции с достаточным содержанием активного агента, показавшие позитивные результаты по ингибированию роста опухолей у животных. Однако состояние липосом с пролекарствами в плазме крови, их стабильность не исследовалась. Целью данной диссертационной работы стало изучение влияния ряда экранирующих липидный бислой молекул и модификаций липидного состава на взаимодействия указанных липосом с компонентами плазмы и крови, в том числе белками системы комплемента, которые могут дестабилизировать мембрану липосом и способствовать их захвату иммунокомпетентными клетками.

Работу условно можно разделить на две части. Первая посвящена изучению взаимодействий липосом, несущих диглицеридный конъюгат метотрексата, с компонентами системы комплемента (СК), поскольку ранее в тестах *in vitro* было показано, что такие липосомы активируют СК. Автор исследовал этот процесс и показал, что метотрексатные липосомы вызывают

фрагментацию белков компонента СК - СЗ, независимо от наличия в мембране экранирующих липидных молекул – фосфатидилинозита, ганглиозида GM₁ или конъюгата карбоксилированного олигоглицина с фосфолипидом (пептидолипида). Вследствие этого стимулируется захват липосом моноцитами. Таким образом, с одной стороны, следует иметь в виду опасность развития инфузионных реакций при введении метотрексатных липосом в кровоток, а с другой стороны – такие липосомы могут применяться не только для лечения опухолевых заболеваний, но и различных воспалительных патологий, в этиологии которых задействованы моноциты.

Во второй части работы автор обращается к липосомам с диглицеридным конъюгатом мелфалана. Эти липосомы не проявили иммунореактивности в предварительных тестах, поэтому исследования напрямую были связаны со стабильностью в плазме крови. Было установлено, что ганглиозид и пептидолипид лучше, чем фосфатидилинозит защищают жидкофазную мембрану липосом на основе яичного фосфатидилхолина, а в отсутствие экранирующих молекул альбумин внедряется в гидрофобную часть липидного бислоя. На липосомах с пролекарством мелфалана было проверено защитное действие часто используемого при приготовлении липосом полиэтиденгликоля (ПЭГ). Оказалось, что включение ПЭГ-липидов стабилизирует только липосомы с достаточно высоким содержанием холестерина. В противном случае ПЭГ-липид диссоциирует из мембраны, образуя мицеллы с другими компонентами бислоя, в том числе с пролекарством. С учетом известных данных об иммуногенности пегилированных наночастиц, обнаруженный автором эффект лишний раз свидетельствует о необходимости тщательного подбора стабилизирующих молекул для систем доставки лекарств (что было бы хорошо как-то упомянуть в выводах)

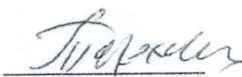
Судя по автореферату, работа выполнена на очень высоком методологическом уровне, использован большой набор инструментальных методов анализа, в том числе спектрофотометрия, флуоресцентная и ИК-спектроскопия, цитофлуориметрия, динамическое светорассеяние. Результаты исследований прошли апробацию на российских и международных конференциях и опубликованы в 5 авторитетных международных научных журналах, где автор является первым в списке соавторов.

Как и практически любая значимая, с большой новизной, работа, она также вызывает некоторые вопросы, хотя, возможно, они и освещены в диссертации,

но не вошли в автореферат. В частности, говоря о компонентах плазмы, автор не упоминает о столь значимых компонентах как липопротеины. Можно высказать это как пожелание для возможных дальнейших исследований.

По актуальности, новизне, степени обоснованности выводов, теоретической и практической значимости работа Д. С. Третьяковой «Взаимодействия противоопухолевых липосом, несущих липофильные пролекарства в бислое, с компонентами плазмы крови» соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор Третьякова Дарья Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - Биоорганическая химия.

Торховская Татьяна Ивановна



«15» июня 2020 г.

доктор биологических наук,

ведущий научный сотрудник;

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.

Ореховича» (ИБМХ) 119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8

+7 (499) 246-48-08, телефон: 8-903-611-0500

электронный адрес: torti@mail.ru

Подпись Торховской Татьяны Ивановны заверяю:

Учёный секретарь ИБМХ, кандидат химических наук

Карпова Елена Анатольевна ,

«15» июня 2020 г.

