

Отзыв

на автореферат диссертации Алексеевой Анны Сергеевны «Механизмы взаимодействия с клетками противоопухолевых липосом с липофильными пролекарствами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «биоорганическая химия»

Диссертационное исследование А.С. Алексеевой посвящено изучению взаимодействия липосомальных препаратов мелфалана и метотрексата, в том числе в условиях экипировки липосом углеводным лигандом селектинов SiaLe^x, с клетками-мишенями. Разработка фундаментальных основ направленного транспорта противоопухолевых препаратов – одна из актуальных задач современной клеточной биологии, биоорганической химии, фармакологии. В течение нескольких последних десятилетий были предложены новые решения проблемы целевой доставки препаратов в ткань опухолей за счет применения новых лигандов с адресным эффектом (антитела, аптамеры, белки клеточной адгезии, пептидомиметики и пр.), однако по-прежнему задача поиска наиболее оптимальной системы доставки препаратов остается нерешенной. Во многом это связано с малой изученностью механизмов взаимодействия транспортирующих систем с клетками, их интернализации, деградации в клетках. Таким образом, работа А.С. Алексеевой является, несомненно, актуальной.

А.С. Алексеева применила в своем исследовании современные методы и оригинальные подходы, в частности, новый зонд для изучения внутриклеточного распределения липосом (флуоресцентный аналог липофильного пролекарства метотрексата, несущий BODIPY-метку), оценку влияния липосом, нагруженных пролекарствами, на клетки эндотелия. Использование клеток эндотелия в качестве клеток-мишеней сообщает полученным результатам дополнительную теоретическую и практическую значимость: обнаруженный автором факт повышенной тропности SiaLe^x-липосом к клеткам эндотелия, активированным провоспалительными цитокинами, предопределяет возможность разработки принципиально новых транспортирующих комплексов, селективных к опухолевой ткани, характеризующейся неоангиогенезом и хроническим воспалением, а также

демонстрирует применимость аналогичного подхода к разработке средств доставки препаратов с противовоспалительной активностью, что может быть актуально в случае хронических воспалительных заболеваний, нейровоспаления.

Автором впервые получены интересные экспериментальные данные об особенностях реализации специфических взаимодействий SiaLe^x-липосом с клетках эндотелиальной природы, зарегистрированы и количественно оценены процессы интернализации липосом, а также их внутриклеточного распределения и деградации. При изучении взаимодействия липосом с клетками опухолевой природы продемонстрированы особенности связывания и интернализации комплексов в клетках различных опухолей; с использованием блокаторов разных этапов эндоцитоза идентифицирован доминирующий путь интернализации (клатрин-независимый механизм); оценены характеристики внутриклеточного распределения противоопухолевых ксенобиотиков, высвобождающихся из интернализированных липосом. В целом, автором убедительно показано, что наноразмерные липосомы, сформированные на основе фосфолипидов и липофильных форм пролекарств, реализуют различные механизмы взаимодействия с клетками-мишенями, что определяется структурой лекарства, наличием адресного лиганда и особенностями клетки-мишени.

Научно-теоретическая значимость работы определяется полученными автором новыми данными о механизмах взаимодействия липосом с клетками, разработанными автором новыми подходами к регистрации эффектов взаимодействия, а практическая значимость – очевидной возможностью использования полученных результатов для разработки новых систем целевой доставки препаратов.

Выводы полностью соответствуют полученным результатам, свидетельствуют о достижении цели и решении заявленных в работе задач. Результаты диссертационного исследования представлены на международных конференциях, опубликованы в печати, в том числе в ведущих профильных журналах, входящих в базы данных Web of

Science/Scopus. Следует отметить поддержку работы грантами Российского фонда фундаментальных исследований.

Автореферат имеет четкую структуру, информативен, хорошо иллюстрирован, дает полное представление о дизайне исследования и полученных результатах. Принципиальных замечаний по автореферату нет, хотя, полагаю, что идентификация в автореферате положений, выносимых на защиту, а также представление схемы, интегрирующей обнаруженные автором механизмы взаимодействия липосом с клетками-мишенями, способствовала бы повышению его информативности. Однако это никоим образом не влияет на положительное впечатление от работы, являющейся, на мой взгляд, хорошим образцом исследования, выполненного на современном методическом уровне и решающего важные научно-практические задачи оригинально и комплексно.

В целом, судя по автореферату, диссертационное исследование Алексеевой Анны Сергеевны «Механизмы взаимодействия с клетками противоопухолевых липосом с липофильными пролекарствами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, решившую актуальную задачу идентификации новых механизмов взаимодействия липосом, нагруженных пролекарствами, с клетками-мишенями различной природы. С учетом актуальности работы, ее несомненной научной новизны и практической значимости, считаю, что представленная диссертация удовлетворяет всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Алексеева Анна Сергеевна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – «биоорганическая химия».

Главный научный сотрудник и руководитель
НИИ молекулярной медицины и патобиохимии,
заведующая кафедрой биологической химии
с курсом медицинской, фармацевтической
и токсикологической химии, проректор

по инновационному развитию и международной деятельности
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России, доктор медицинских наук,
профессор

 Алла Борисовна Салмина

« 03 »  2018 г.

Подпись проф. Салминой А.Б. подтверждаю:
Начальник Управления кадров ФГБОУ ВО
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

 Д.В. Челнаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярский край, г.
Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; 8 (391) 220-13-95, 8 (391) 228-07-69;
rector@krasgmu.ru; allasalmina@mail.ru