

ОТЗЫВ

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

В работе А.С. Алексеевой в системе *in vitro* исследованы особенности воздействия липосом, содержащих липофильные пролекарства противоопухолевых препаратов мелфалана и метотрексана, на эндотелиальные и опухолевые клетки.

Вопрос изучения способов селективной доставки в ткани противоопухолевых лекарств представляется чрезвычайно важным в свете разработки наиболее эффективных протоколов терапии онкологических заболеваний. Один из перспективных и многообещающих подходов лечения опухолевых новообразований – системное введение лекарства, внедрённого в липосомы. В частности, одно из преимуществ такого подхода состоит в меньшем токсическом эффекте противоопухолевых агентов в составе липосом по сравнению с введением чистого лекарства.

Используемый в лаборатории химии липидов ИБХ РАН метод загрузки в липосомы противоопухолевых лекарств мелфалана и метотрексана в виде липофильных пролекарств, встраиваемых в липидный бислой, должен обеспечивать возможность получения липосом с приемлемой ёмкостью загрузки и снизить вероятность утечки лекарства при доставке его в ткани. Липосома захватывается клеткой, и под действием внутриклеточных ферментов от пролекарства отщепляется активный компонент. Однако на настоящий момент не ясны пути распределения липофильных пролекарств, попадающих в клетку, и для понимания механизмов реализации терапевтического эффекта этих веществ чрезвычайно важно изучение процессов эндоцитоза липосом-носителей пролекарств и накопления самих лекарств в различных внутриклеточных компартментах.

А.С. Алексеева установила, что в процессе эндоцитоза липосом, содержащих пролекарство метотрексата, задействованы по меньшей мере несколько механизмов, в частности, клатрин-независимый путь, и предположила наличие рецептор-опосредованного пути. Более того, наличие самого по себе пролекарства в составе липосом способствует их взаимодействию преимущественно с опухолевыми клетками, что особенно важно для селективного действия липосомального препарата.

Оригинальность работы А.С. Алексеевой состоит в том, что она впервые синтезировала новый зонд, являющийся аналогом липофильного пролекарства метотрексата и несущий флуоресцентную метку, и с помощью него установила динамику

разгрузки липосом и локализацию продукта внутри клетки. Таким образом, реализован подход, позволяющий делать выводы о внутриклеточной динамике данного лекарства.

А.С. Алексеева впервые продемонстрировала, что наличие лиганда селективных SiaLe^X способствует их взаимодействию с эндотелиальными клетками. Ключевым моментом является то, что липосомы, в мембрану которых включен SiaLe^X-лиганд, связываются с эндотелиальными клетками, активированными провоспалительными цитокинами. Таким образом, подобная модификация липосом, применяемых для доставки цитостатических лекарств, обеспечивает направленное действие и призвана повысить их эффективность в условиях опухолевого микроокружения, характеризующегося хроническим воспалительным процессом.

В работе А.С. Алексеевой чётко сформулированы цель и задачи, а проведённые исследования позволили полностью ответить на все поставленные вопросы. Автор использовал широкий набор химических, молекулярных, клеточно-биологических методов, грамотно проанализировал полученные данные, используя современные статистические методы. Результаты исследований были представлены А.А. Алексеевой на российских и международных конференциях, а также опубликованы в рецензируемых журналах.

Таким образом, содержание автореферата позволяет заключить, что по актуальности поставленных задач, методическому уровню проведённых исследований, новизне и значимости полученных результатов, диссертационная работа А.С. Алексеевой полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – биоорганическая химия.



Кандидат биологических наук, научный
сотрудник лаборатории клеточной физиологии
ГНЦ РФ – ИМБП РАН

Подпись И.И. Бобылёвой заверяю
Учёный секретарь ГНЦ РФ – ИМБП РАН,
доктор биологических наук

Бобылёва Полина
Ивановна

Левинских Маргарита
Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем РАН (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

Адрес: 123007 Москва, Хорошёвское ш., 76А

Тел.: (499) 195 65 02 e-mail: blastoblast@gmail.com