

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»

Диссертационная работа посвящена актуальной теме разработке наноразмерных систем доставки лекарств, способных селективно (или направленно) действовать на больные органы и ткани. Объектом исследования стали липосомы на основе природных фосфолипидов, содержащие липофильные пролекарства широко используемых в клинике противоопухолевых препаратов – алкилирующего агента мелфалана и антиметаболита фолиевой кислоты метотрексата.

Цель и задачи сформулированы четко. Экспериментальные данные были получены параллельно с помощью конфокальной микроскопии, проточной цитометрии и флуоресцентной спектроскопии. При этом вся совокупность методов была адаптирована для работы с наноразмерными носителями — липосомами. Используемый в диссертации комплекс методов адекватен поставленным цели и задачам.

В работе были получены данные обладающие несомненной научной новизной. Впервые было исследовано на внутриклеточном уровне влияние SiaLe^X -лиганда в липосомах на их взаимодействие с эндотелиальными клетками. Показано, что включение липофильного конъюгата SiaLe^X в состав липосом с липофильным пролекарством мелфалана обеспечивает специфическое связывание с эндотелиальными клетками, активированными провоспалительным цитокином. Такая селективность открывает перспективу разработки эффективных противоопухолевых средств, поскольку во многих случаях в микроокружении злокачественных новообразований имеет место хроническое воспаление. Синтезирован новый зонд для изучения внутриклеточного распределения липосом - флуоресцентный аналог липофильного пролекарства метотрексата, несущий BODIPY-метку при концевой метильной группе алифатической цепи. С его помощью впервые было показано, как реализуется внутриклеточная разгрузка липосом.

В качестве дальнейшего направления исследований можно рекомендовать рассмотреть возможность использования липосом с пролекарством метотрексата в малых дозах для лечения эндогенной бронхиальной астмы (по аналогии с мелфоланом, способ применения которого был запатентован К.А. Зыковым и соавторами в 2010г), поскольку ингаляционная форма свободного метотрексата оказалась не достаточно эффективной и, возможно, при переходе к липосомальной системе терапевтические показатели удастся повысить.

Результаты диссертации изложены в выводах, логично вытекающих из материалов проведенного исследования, полностью соответствуют цели и задачам. Основные результаты диссертации полностью отражены в 3-х статьях, напечатанных в международных рецензируемых журналах.

Принципиальных замечаний к автореферату не имею.

Диссертационная работа Алексеевой Анны Сергеевны соответствует критериям, установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650), а ее автор достойна присвоения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 - Биоорганическая химия.

Заведующий отделом фундаментальной пульмонологии
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
д.м.н., профессор

Москва, 115682, Ореховый бульвар д.28,

Тел. 8 916 359 93 17, cheral12@gmail.com

Черняев Андрей Львович.

Подпись Черняева А.Л. удостоверяю.

Ученый секретарь, к.м.н.



Данилевская О.В.