

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Кострюковой Любови Викторовны

«Фосфолипидная наносистема направленного транспорта фотосенсибилизатора хлорина еб к опухолевым клеткам»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – «Биохимия».

В развитие биотехнологии в последние годы всё больший вклад вносит быстро прогрессирующая область – нанотехнология, позволяющая, благодаря ультрамалому размеру создаваемых наночастиц, осуществлять эффективную доставку веществ к клеткам-мишеням. Диссертационная работа Л. В. Кострюковой посвящена исследованию и развитию возможностей использования этого подхода для повышения доставки в опухолевые клетки фотосенсибилизатора хлорина еб. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показана возможность большей доставки и большего проявления противоопухолевого действия этого лекарства в случае включения его в разработанные фосфолипидные наночастицы с диаметром 20-30 нм по сравнению с введением его в традиционной свободной форме. Следует отметить, что сама эта композиция с самого начала определяет новизну проведенного исследования, так как в литературе работы подобного направления велись с использованием сходных фосфолипидных частиц (липосом), но более крупного размера, более 100 нм, а снижение размера является, как известно, существенным фактором, способствующим взаимодействию частиц с клетками.

Ещё более новым, и наиболее интересным как в научном плане, так и в аспекте дальнейших перспектив, элементом диссертационной работы является придание данным частицам направленности путем присоединения к ним специфических пептидов. Такой подход, представляющий интерес особенно для противоопухолевых лекарств, только начинает внедряться в биотехнологию и биофармацевтику, так как используемые для этого фрагменты (в том числе и применённые в данной работе пептиды) выявлены лишь в последние годы. Л.В. Кострюковой удалось добиться высокой степени присоединения каждого из двух выбранных пептидов к наночастицам, для этого найдены специальные технологические условия с учетом свойств первых. Так, клеточно-проникающий пептид гептааргинин был присоединен с использованием электростатического взаимодействия положительно заряженных групп аргинина с локализующимися на поверхности частиц карбоксильными группами хлорина еб, а для присоединения пептида с векторным фрагментом NGR (аспарагин-глицин-аргинин) был осуществлен предварительный химический синтез его фосфолипид-содержащего конъюгата. Таким образом его фосфолипидный фрагмент встраивался вместе с исходным соевым фосфатидилхолином в фосфолипидный слой формирующихся частиц, при этом сам пептид находился на поверхности для возможного узнавания его таргетным белком, экспрессирующимся на многих опухолевых клетках. При этом следует отметить

осуществлявшийся диссертантом масс-спектрометрический контроль проводимого синтеза, так же, как и (в сочетании с высоко-эффективной жидкостной хроматографией) контроль включения в наночастицы хлорина еб и его накопления в клетках в последующих экспериментах. На трёх видах опухолевых клеток (отличающихся по экспрессии таргетного белка, аминопептидазы N) продемонстрировано достоверное повышение фотодинамической (т.е. индуцированной светом) цитотоксичности фотосенсибилизатора хлорина еб при его включении в наночастицы с гептарганином или с его сочетанием с пептидом NGR, что открывает перспективы использования полученных данных для разработки улучшенных, оптимизированных форм этого лекарства.

Работа оставляет самое положительное впечатление. Однако, не совсем понятна формулировка самого понятия «фосфолипидные наночастицы» в отношении получаемых структур, представляющих собой, по всей вероятности, липосомы, или нанолипосомы. Помимо этого небольшого терминологического вопроса, других замечаний к проведенной большой и интересной работе у нас нет. Диссертационная работа Л.В. Кострюковой полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и её автор, Кострюкова Любовь Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Доцент кафедры биотехнологии и биохимии факультета биотехнологии и биологии
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва»,
кандидат биологических наук по специальности 1.5.6. – Биотехнология

430005, Российская Федерация, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68/1
Тел.: +79271722683
Электронная почта: ibragimova-s@yandex.ru

Ибрагимова Светлана Александровна

Подпись к.б.н. Ибрагимовой С.А. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва»
к.э.н., профессор
«12» октября 2021 г.



М.М. Гудов