

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ле-Дейген Ирины Михайловны
«Разработка функционализированных липосомальных систем с
использованием разветвленных сополимеров на основе хитозана»,
представленную в МГУ имени М.В. Ломоносова на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 –
Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Актуальность проблемы. Использование лекарственных средств в настоящее время сталкивается с рядом серьезнейших проблем – высокая токсичность, низкая биодоступность, наличие побочных эффектов, слабая избирательность.

Целый ряд этих проблем можно решить с использованием липосом – липидных везикул, сходных по химическому составу с мембраной живой клетки. Однако пока лишь некоторые липосомальные препараты реализованы на практике.

В данной диссертации предложен подход к получению липосомальных систем, функционализированных полиэтиленгликоль (ПЭГ) – хитозаном и конъюгатом хитозана с фолиевой кислотой, для доставки трёх клинически значимых препаратов различных классов – противоопухолевого доксорубина, антибактериального моксифлоксацина и иммуносупрессора рапамицина.

Применение каждого из этих препаратов для повышения эффективности требует создания систем активного нацеливания для доксорубина, для моксифлоксацина – решения проблемы малой биодоступности в целевых тканях, для рапамицина – решения проблемы малой растворимости.

Диссертант попыталась решить эти проблемы, используя комплексный подход на основе ИК-спектроскопии Фурье. На основе вышеизложенного следует признать проблему, решаемую в диссертации Ле-Дейген И.М. вполне актуальной.

Основными новыми результатами диссертации И.М.Ле-Дейген следует признать следующее:

- 1) С помощью метода ИК-спектроскопии разработан подход к созданию функционализированных липосомальных систем доставки лекарственных препаратов на основе липосом с производными хитозана. Показано, что управление свойствами липосомальных систем возможно за счет подбора молекулярной массы хитозана, природы заместителя и степени модификации
- 2) Разработана методика определения степени ПЭГилирования хитозана
- 3) Разработаны методы получения ПЭГ-хитозана и конъюгатов хитозана с фолиевой кислотой с различной степенью модификации
- 4) Разработан диагностический метод для определения состояния липидной мембраны (как при связывании с полимерными лигандами так и с лекарственными средствами) с использованием ИК-спектроскопии Фурье в режиме НПВО.
- 5) Показано, что величины констант диссоциации комплексов липосом с ПЭГ-хитозаном составляют величины порядка 10^{-6} М, что позволяет использовать их в медицинской практике
- 6) С помощью ИК-спектроскопии Фурье установлены структуры липосомальных форм трёх лекарств: доксорубина, моксифлоксацина и рапамицина
- 7) Разработаны липосомальные формы с контролируемой скоростью высвобождения лекарств. Показано, что увеличение содержания цепей ПЭГ в ПЭГ-хитозане приводит к наиболее существенному замедлению высвобождения доксорубина и моксифлоксацина
- 8) Установлен эффект активного нацеливания для липосомальных форм рапамицина и доксорубина в комплексе с конъюгатом хитозан-фолиевая кислота по отношению к клеточным линиям с гиперэкспрессией фолатных рецепторов.

Достоверность и новизна основных выводов диссертации Ле-Дейген И.М. не вызывает сомнений. Они базируются на грамотном применении

физических, физико-химических и биохимических методов и весьма обширном диссертационном материале.

Практическая значимость диссертации Ле-Дейген И.М. несомненна. Исследование стабильности ПЭГ-хитозана при хранении показало, что ПЭГ-хитозан представляет собой перспективный полимер, легкий в получении и очистке, стабильный на протяжении не менее 2 лет. Показано, что применение ПЭГ-хитозана существенно повышает стабильность липосом при хранении. Показана возможность регуляции высвобождения лекарственных препаратов из липосом за счет комплексообразования с ПЭГ-хитозаном. Показано, что все синтезированные полимеры и незагруженные липосомы являются нетоксичными. На основании определения цитотоксической активности липосомальных форм рапамицина и доксорубицина можно сделать вывод об эффекте активного нацеливания.

Разработан метод тонкой диагностики липидных мембран, позволяющий в том числе определять основные сайты связывания с лигандами, рассчитывать константы диссоциации комплексов, определять положение активной молекулы в бислое.

Обзор литературы (Глава 1, стр. 12 – 79) весьма обширен, тем не менее все обсуждаемые проблемы являются необходимыми для правильной постановки задачи диссертационной работы.

Раздел Материалы и методы (Глава 2, стр. 81 – 89) невелика по объему, однако даёт четкое представление о высоком уровне диссертационной работы.

Автореферат и публикации (8 статей, в том числе 7 статей, индексируемых в WOS, Scopus, RSCI, 10 тезисов докладов и 1 патент) дают четкое представление об основном содержании диссертации.

По диссертации Ле-Дейген И.М. имеется 1 замечание. Хотелось бы иметь большую биологическую часть. Однако сделанное замечание имеет характер пожелания и не снижает общей отличной оценки диссертации Ле-Дейген И.М.

Считаю, что Ле-Дейген Ирина Михайловна, безусловно, заслуживает звания кандидата химических наук по избранной специальности.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 03.01.06 - «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)» (по химическим наукам), а также критериям, определяемым пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова. Таким образом, соискатель Ле-Дейген И.М. заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 03.01.06 - «Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)».

Главный научный сотрудник лаборатории
гетероцепных полимеров ИНЭОС имени
А.Н.Несмеянова РАН,
доктор химических наук, профессор

Игорь Александрович Ямсков

15 июня 2018 года

Подпись И.А.Ямскова утверждаю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН
кандидат химических наук
Е.Н. Гулакова



Адрес: 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28.