

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Павлова Раиса Валерьевича «Супрамолекулярный дизайн наноконтейнеров для внутриклеточной доставки лекарственных веществ методом нековалентной самосборки ПАВ и липидов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Р.В. Павлова посвящена разработке новых систем доставки лекарств на основе липосом, модифицированных катионными амфифильными соединениями. Катионная модификация повышает эффективность взаимодействия липосом с клеточными мембранами и способствует интернализации и внутриклеточному процессингу липосом с высвобождением лекарственного препарата. Такие свойства выгодно отличают катионные липосомы от нейтральных или отрицательно заряженных, которые уже применяются в клинике. В этой связи, данное комплексное исследование бесспорно обладает научной и практической значимостью.

Автором получен обширный ряд липосомальных систем на основе природных липидов и новых дикатионных карбаматсодержащих геминальных ПАВ разнообразной структуры. В том числе получены липосомы, несущие амфифильные пептиды, специфические для рецепторов злокачественных клеток, гибридные липосомы с силоксановой оболочкой (керасомы), а также липосомы-порфирисомы с включением в мембрану порфиринов, выделенных из нефти. Проведено углубленное исследование физико-химических свойств как супрамолекулярных липосомальных систем, так и самих новых ПАВ. Определены классические параметры, характеризующие агрегационные свойства ПАВ, выявлена их зависимость от числа атомов углерода в алкильных радикалах. При поддержке сотрудников Международного научно-инновационного Центра нейрoхимии и фармакологии проведены биологические исследования, установлена способность полученных катионных липосом преодолевать гематоэнцефалический барьер и доставлять гидрофильные субстраты в мозг.

Работу отличает очень высокий методологический уровень. Применены самые разнообразные современные и классические методы физико-химического анализа: тензиометрия, кондуктометрия, спектрофотометрия, флуориметрия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света, просвечивающая электронная микроскопия, спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, потенциометрия. В связи с методологией хочется отметить важное наблюдение, сделанное автором при определении значений ККМ: оказалось, что значение, установленные методом тензиометрии, на порядок меньше значений, полученных методами спектрофотометрии и флуориметрии с использованием соответствующих зондов. Автор логично объясняет такое явление необходимостью сольбилизации зонда для детектирования, что требует большего числа молекул ПАВ для

его удерживания в агрегатах. Подтверждается тезис о том, что зонды могут приносить собственные свойства в изучаемые системы.

В качестве вопросов и замечаний к тексту автореферата можно отметить следующее.

Для выявления закономерностей взаимодействий липосомальных систем с клетками в работе проводились измерения дзета-потенциалов. Согласно теории, электрокинетические потенциалы в полярных средах определяются в условиях, удовлетворяющих приближению Смолуховского, то есть для частиц примерно 100 нм-диапазона необходимо поддерживать ионную силу не менее примерно 50 мМ, а лучше выше. В Таблице 5 в примечании указано значение рН 7.4, но не приведена молярность. То же замечание относится к Таблице 6.

В автореферате следовало указать, какой конкретно фосфатидилхолин применялся в качестве базового липида липосом, так как от структуры жирнокислотных цепей зависят физико-химические свойства мембраны. Также следовало указать, каким методом формировались липосомы. Судя по низкому значению индекса полидисперсности частиц, можно предположить, что использовалась экструзия через калиброванные поры.

Приведенные замечания никак не снижают ценность данной работы. В качестве пожеланий для дальнейшего развития исследований хотелось бы отметить необходимость изучения иммунологических эффектов при применении катионных липосомальных систем.

Результаты работы Р.В. Павлова представлены в виде устных и стендовых докладов на 10-ти конференциях и опубликованы в 8-ми статьях в международных журналах из перечня ВАК РФ.

Судя по автореферату, представленная диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Российской Федерации от 24.09.2013 №842, а Павлов Раис Валерьевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Доктор химических наук, специальность 03.00.04 – Биохимия,

Зав. лабораторией химии липидов

ФГБУН Института биоорганической химии

им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Водовозова Елена Львовна

117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая 16/10

тел.: (8495)3306610,

E-mail: elvod@lipids.ibch.ru

31 мая 2023 г.