

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Васильевой Лейсан Альбертовны «Липидные наноконтейнеры, модифицированные монокатионными фосфониевыми и дикатионными аммониевыми ПАВ с карбаматными фрагментами: физико-химические свойства и функциональная активность», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

### 1.4.4. Физическая химия

Диссертационная работа Л.А. Васильевой 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. Данное комплексное исследование, направленное на поиск баланса между высокой функциональной активностью и низкой токсичностью, бесспорно обладает научной и практической значимостью.

Автором получен ряд липосомальных систем на основе природных липидов и дикатионных карбаматсодержащих геминальных ПАВ. В том числе получены липосомы, модифицированные алкилтрифенилфосфоний бромидами для достижения эффективной доставки в митохондрии загруженного химиотерапевтического средства или блокатора окислительного фосфорилирования. Проведено углубленное исследование физико-химических свойств полученных липосомальных систем. Выявлены закономерности влияния молекулярных структур и соотношений компонентов на значения дзета-потенциала и стабильность наноконтейнеров, кинетику и механизм высвобождения активных фармацевтических субстанций. Также получены и охарактеризованы мицеллярные системы на основе гексадецилтрифенилфосфоний бромида и неионного ПАВ Бридж®35, показана их высокая солубилизационная активность в отношении противовоспалительного препарата индометацина. При поддержке сотрудников Международного научно-инновационного Центра нейрoхимии и фармакологии проведены биологические исследования в культурах клеток и *in vivo*. Установлена способность полученных липосомальных систем доставлять инкапсулированный препарат в митохондрии и усиливать цитотоксичность в отношении резистентных опухолевых клеток. Показана возможность трансдермальной доставки антидота фосфорорганических соединений пралидоксима, а также способность модифицированных катионных липосом, загруженных  $\alpha$ -токоферолом и донепезилом, при интраназальном введении улучшать состояние трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера.

Работу отличает высокий методологический уровень. Применены разнообразные современные и классические методы физико-химического анализа: тензиометрия,

кондуктометрия, спектрофотометрия, флуориметрия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света, просвечивающая электронная микроскопия и др.

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

Важной характеристикой наноразмерного носителя лекарства является не только эффективность загрузки активным ингредиентом в процессе получения супрамолекулярной системы, но и емкость загрузки, то есть соотношение (мольное или весовое) лекарственной субстанции и компонентов самой системы доставки. Этот параметр имеет принципиальное значение для достижения эффективной терапевтической концентрации в очаге патологии. В автореферате приведены данные об эффективности загрузки, но отсутствуют сведения о емкости загрузки. Следовало также указать, каким методом осуществлялось инкапсулирование различных фармпрепаратов в липосомы.

При изучении кинетики высвобождения пралидоксима из липосом и трансферсом, а также при моделировании проникновения пралидоксима через кожу использован 25 мМ фосфатный буфер (подписи к рис. 7 и 8). Возникает вопрос о возможном влиянии ионной силы физиологического раствора (приблизительно 150 мМ) на изучаемые процессы.

В автореферате неоднократно применяется неудачный термин «липидная формулировка» вместо уже устоявшегося в отношении супрамолекулярных систем англицизма «формуляция». При описании результатов испытаний *in vivo* (рис. 12, 13 и 15) следовало указать размеры экспериментальных групп мышей.

Приведенные замечания никак не снижают ценность данного исследования. Результаты работы представлены в 10-ти тезисах устных и стендовых докладов на конференциях и опубликованы в 10 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 Васильева Лейсан Альбертовна 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](mailto:elvod@lipids.ibch.ru)