

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы диссертации

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) - ключевые объекты физической и супрамолекулярной химии, образующие в растворе агрегаты по достижении определенной концентрации. Наноконтейнеры, созданные на основе ПАВ, могут быть использованы для повышения растворимости, биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных средств, поэтому поиск новых амфифильных соединений для создания нетоксичных органических наноконтейнеров – важный аспект исследований. Липосомы – наиболее исследованные биосовместимые носители, которые обладают потенциалом для устранения проблем низкой биодоступности, ранней деградаци и побочных эффектов лекарственных средств. Множество научных групп активно изучает подобные супрамолекулярные структуры и исследует способы управления их свойствами. В диссертационной работе липиды являются основными компонентами для создания таких наноконтейнеров, а контроль физико-химических параметров наночастиц осуществляется путем модификации супрамолекулярных структур новыми синтетическими амфифильными соединениями. Именно такой подход к совершенствованию наночастиц для доставки лекарств является востребованным и актуальным в современной физической химии.

Фундаментальная и практическая значимость

Липосомы относятся к числу наиболее изученных систем доставки лекарств и используются для решения таких задач, как преодоление биологических барьеров и улучшение адресной доставки при терапии различных заболеваний. Существует множество подвидов липидных наноконтейнеров, однако, крайне малое число исследований фокусируется на модификации липосом синтетическими катионными ПАВ и исследовании влияния физико-химических свойств липосом на их взаимодействие с клетками. Поэтому диссертационная работа представляет значительную фундаментальную ценность. Среди биомедицинских задач, решаемых в работе, следует отметить применение везикулярных наночастиц для доставки лекарств при лечении онкологических заболеваний, а также разработку систем, способных доставлять лекарственные вещества через гематоэнцефалический барьер, что является примером практического потенциала данной работы.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

В качестве объектов исследования в работе использованы новые карбаматсодержащие геминальные ПАВ, амфифильные формы пептидов, природные и синтетические липиды. Такие строительные блоки могут применяться для создания широкого ряда супрамолекулярных структур. Геминальные ПАВ – это перспективный класс амфифилов, отличающийся низкими значениями критической концентрации мицеллообразования, высокой способностью образовывать комплексы с биомолекулами и встраиваться в липидные мембраны. Пептиды в работе конъюгированы с гидрофобными алкильными заместителями, благодаря которым их можно применять для модификации липосом. Также исследован керасомообразующий липид – малоизученный тип липидов, который содержит атом кремния в головной группе и может образовывать ковалентные связи на поверхности агрегатов.

В ходе исследования изучены агрегационные и антимикробные свойства новых дикатионных геминальных ПАВ с карбаматными фрагментами. Получены органо-кремниевые гибридные наночастицы, модифицированные неионным и дикатионным геминальным ПАВ, для доставки противоракового препарата паклитаксела в клетки глиобластомы T98G. Также сформированы порфисомы на основе фосфатидилхолина, холестерина и смеси нефтяных порфиринов в качестве наноконтейнеров для противоракового лекарства доксорубина. Осуществлена 27% реактивация ацетилхолинэстеразы мозга крыс, отравленных параоксоном, путем доставки через гематоэнцефалический барьер пралидоксима хлорида катионными липосомами, модифицированными геминальными гидроксиэтилированными ПАВ. Отдельного упоминания заслуживают попытки автора установить и обобщить закономерности между природой строительных блоков липосом и их свойствами, например, была показана линейная корреляция между интернализацией частиц клетками и их дзета-потенциалом.

Вышеперечисленные результаты были получены и описаны впервые, что демонстрирует высокую степень новизны диссертации.

Общая характеристика диссертационной работы и степень достоверности полученных результатов

Объем диссертационной работы Павлова Р.В. составляет 180 страниц. В ней представлены введение, три главы, заключение, список сокращений, список использованной литературы, насчитывающий 322 источника, и приложение.

Во введении расписана актуальность темы исследования, определена цель и перечислены аспекты, которые имеют практическую и теоретическую значимость. Также сформулированы новые и оригинальные идеи, которые представлены в работе.

В первой главе диссертации проведен обзор современных направлений в исследовании катионных ПАВ и везикулярных наночастиц. Диссертантом систематически проанализирована научная литература в области агрегационных, солубилизационных и антимикробных свойств катионных ПАВ, особое внимание уделено представителям дикатионных (геминальных) аналогов. Отдельные разделы литературного обзора посвящены липидным наноконтейнерам, включая порфисомы и керасомы. В заключение автором сделан вывод, что в опубликованных исследованиях остается открытым вопрос о разработке подходов к нековалентной модификации носителей. Также мало внимания в литературе уделено комбинированным способам модификации частиц, с использованием неспецифических лигандов в сочетании с таргетными модифицирующими агентами, действующими по принципу молекулярного распознавания.

Во второй главе диссертации рассмотрены объекты и методы исследования с подробным описанием использованных соединений. Детально описаны методы приготовления наночастиц и ряд методов физико-химического анализа. Все эти подробности гарантируют, что полученные данные являются достоверными, а сделанные выводы обоснованы.

Третья глава диссертации содержит полученные автором результаты и их анализ. Представлены данные по самоорганизации новых дикатионных карбаматсодержащих геминальных ПАВ, рассчитаны термодинамические параметры мицеллообразования и исследованы зависимости этих значений от структуры амфифилов. Описаны результаты получения везикулярных наноконтейнеров для биомедицинских приложений путем варьирования дзета-потенциала частиц с помощью катионных ПАВ и липидов. Осуществлена модификация липосомальных систем катионными ПАВ и амфифильными формами пептидов, благодаря чему продемонстрирована возможность контроля степени интернализации частиц клетками и преодоления гематоэнцефалического барьера. На примере порфисом с использованием порфиринов, выделенных из нефти, и керасом раскрыт потенциал новых типов везикулярных наноконтейнеров.

В заключении к работе приведены 6 пунктов выводов, которые подчеркивают новые значимые результаты, отражают объем, новизну и практическую значимость проведенного исследования.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает главные результаты исследования, на основе которых были сделаны выводы. Результаты исследования, описанные в диссертации, были опубликованы в 8 статьях в высокорейтинговых профильных зарубежных и отечественных рецензируемых журналах. Кроме того, результаты исследования были представлены на Всероссийских и

Международных конференциях в виде 10 тезисов устных и стендовых докладов. Хочется отметить высокое качество рисунков и в целом оформления диссертации. Текст диссертации хорошо структурирован и оформлен, однако при его прочтении возникает ряд вопросов и замечаний:

1. Стр.7. Научная новизна работы. 4 пункта из 5 начинаются со слова впервые. По моему мнению, писать его было необязательно, поскольку название пункта подразумевает, что перечисленные результаты в данном пункте обладают научной новизной.
2. Стр. 30. Обзор. Было бы полезно добавить математические выражения для расчета эффективности инкапсуляции и степени загрузки в обзорную часть с соответствующими ссылками. Выражения для вычисления данных параметров приведены на стр.66 экспериментальной части работы. Мне кажется, что более правильными терминами являются Loading Efficiency - эффективность загрузки, и Loading Capacity – загрузочная емкость (емкость загрузки).
3. Стр. 69, отсутствует информация о номерах протоколов и датах заключений этической комиссии ФИЦ КазНЦ РАН.
4. На рисунках 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 , 3.28, отсутствуют доверительные интервалы. Рис. 3.16 отсутствует масштабный отрезок.
5. В литературном обзоре подробно разбирается роль спейсерного фрагмента в проявлении различных видов функциональной активности геминальных ПАВ вида n-s-n, однако в главе «Обсуждение результатов» нет обоснования выбора длины спейсера, равной шести метиленовым звеньям, для карбаматсодержащих геминальных ПАВ.
6. В работе продемонстрировано формирование порфиринасодержащих липосом с использованием порфиринов, выделенных из нефти. Однако правомерно ли называть их порфисомами, в то время как в литературе такие наночастицы, как правило, образованы из модифицированных порфиринасодержащих липидов?
7. В части, описывающей катионные липосомы, модифицированные гидроксиэтилированными ПАВ, состав липидной композиции не приведен к единице по отношению к мольной доле липида, что затрудняет сравнение содержания ПАВ в составе формуляций, приведенных в других частях диссертации;
8. Чем обосновано формирование таргетных пептидов с фрагментом RGD, соединенным с гидрофобным радикалом посредством двух глициновых остатков

в случае GGRGD и двух сериновых в случае SSRGD? Почему были выбраны именно эти аминокислоты?

9. Чем обусловлен линейный характер зависимости эффективности интернализации липосом от их дзета-потенциала?

Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы. Оценивая работу Павлова Р.В. «Супрамолекулярный дизайн наноконтейнеров для внутриклеточной доставки лекарственных веществ методом нековалентной самосборки ПАВ и липидов», считаю, что по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация соответствует требованиям п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Павлов Раис Валерьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Физическая химия.

Официальный оппонент:

профессор центра фотоники и фотонных технологий,
Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Сколковский институт науки и технологий»

доктор химических наук

02.00.04. – Физическая химия

профессор

23.05.2023

Москва 121205, Большой бульвар д.30, стр.1

D.Gorin@skoltech.ru

тел. +7 (495) 280 14 81 (доб.3588)

Горин Дмитрий Александрович