

000649

ФАНО РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук
(ИБХФ РАН)
Косыгина ул., д. 4, Москва, 119334,
Тел.: (499) 137-64-20, факс: (499) 137-41-01
E-mail:ibcp@sky.chph.ras.ru

ОКПО 40241274, ОГРН 1037739274308

ИНН/КПП 7736043895/773601001

№ 05-2019К № 1243-6804/247
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук

доктор химических наук, профессор

Курочкин И.Н.

2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук на диссертацию **Филатовой Елены Викторовны** на тему «Лекарственные системы противоопухолевого действия на основе микросфер из поли-3-оксипутирата», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия

Представленная в диссертационный совет Д 002.247.01 на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия представляет собой законченную работу, результаты которой опубликованы в авторитетных научных изданиях, в том числе «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология», «Биомедицинская химия», «Прикладная биохимия и микробиология», «Chemistry and Chemical Technology» и др., а также тезисах 13 международных и всероссийских конференций.

Актуальность темы диссертационной работы Е.В Филатовой определяется тем, что лечение онкологических заболеваний и снижение побочных эффектов от химиотерапии продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем современной медицины. Кроме

того, при лечении таких хронических заболеваний, как опухолевые, и при использовании токсичных противоопухолевых препаратов возникает необходимость длительного поддержания определенной системной или локальной концентрации лекарственных веществ, не превышающей токсический уровень. Одним из подходов к решению данной проблемы является применение систем пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов на основе полимерных микрочастиц. В настоящее время широко исследуются свойства таких частиц и биоматериалы для их создания. Кроме того, конструирование пролонгированных лекарственных систем адресной доставки в виде микрочастиц, пригодных для различных способов введения, является одним из приоритетных направлений фундаментальных научных исследований. В связи с этим актуальность рассматриваемой работы не вызывает сомнений.

Научная новизна работы определяется актуальностью решаемых задач и поставленных целей. Так, в ходе данной работы впервые был разработан метод создания лекарственных биополимерных микросфер с инкапсулированными цитостатиками (дексаметазон, хлорамбуцил, этопозид, паклитаксел, метотрексат, доксорубицин) на основе биосовместимого и биоразлагаемого полимера поли-3-оксибутирата (ПОБ), получаемого биосинтетическим путем с использованием бактерий рода *Azotobacter chroococcum* 7Б, который обладает большей биосовместимостью по сравнению с другими полимерами. Впервые было проведено сравнительное исследование кинетики высвобождения из полимерной матрицы ПОБ 6 различных по механизму действия цитостатических лекарственных веществ. Изучение характера кинетики выхода препаратов позволит создавать полимерные лекарственные системы с заданными свойствами. Впервые была изучена биологическая активность микросфер из ПОБ, содержащих противоопухолевые препараты на культуре клеток рака груди человека линии MFC-7, и была показана их большая эффективность по сравнению с традиционными противоопухолевыми препаратами. Впервые показано снижение острой токсичности полимерных микросфер с паклитакселом *in vivo* в сравнении с традиционной лекарственной формой Таксолом.

Практическая значимость диссертационной работы. Полученные в настоящей работе системы биополимерных частиц из бактериального ПОБ позволят избежать осложнений, связанных с воспалительной тканевой реакцией при применении полимеров, полученных химическим путем (полилактидов и полигликолидов, традиционно применяемых в медицинской практике). Разработанные биополимерные системы с включением противоопухолевых препаратов обладают пониженной острой токсичностью и большей эффективностью по сравнению с традиционными лекарственными формами. Полученные

полимерные микросферы с включением цитостатиков обеспечивают контролируемое высвобождение ЛВ. Полученные результаты могут быть использованы для создания новых отечественных лекарственных форм химиотерапевтических препаратов пролонгированного действия. Микросферы с включением нано-частиц металлов золота и железа могут использоваться в диагностических целях, а также для адресной доставки цитостатиков.

Результаты диссертационной работы Е.В. Филатовой **рекомендуется использовать** в практике таких организаций как Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН, г. Москва), Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН, г. Москва), Институт высокомолекулярных соединений РАН (г. Санкт-Петербург), Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН (ИХФ РАН, г. Москва) и других, деятельность которых связана с созданием биополимерных лекарственных форм пролонгированного действия или с исследованием свойств биоматериалов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации Е.В. Филатовой подтверждены широким применением современных методов исследования биоматериалов и полимерных лекарственных форм. При исследовании микросфер использовались методы сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии. Кинетические характеристики высвобождения ЛВ из микросфер были получены путем аппроксимации экспериментальных данных. Результаты исследования докладывались на конференциях и публиковались в отечественных и зарубежных изданиях.

Диссертационная работа хорошо структурирована и иллюстрирована. Применение широкого спектра методов исследования приведено и описано ясно и последовательно. Диссертация представляет собой законченную работу, при этом видится продолжение исследований полимерных микросфер, в том числе и исследование эффективности *in vivo*. При этом возникают некоторые **вопросы и замечания**:

1. В главе 2 «Материалы и методы исследования» на стр. 79 Автор говорит о выявлении наночастиц металлов в микросферах методом ТЭМ. Однако при описании объектов исследования ранее нет упоминания об этом. Краткая информация о введении наночастиц Fe_2O_3 и золота в микросферы представлена непосредственно в главе 3 «Результаты и обсуждение». На наш взгляд вся информация об изготовлении объектов исследования должна быть сосредоточена в главе 2.

2. Автором никак не обоснован выбор конкретных наночастиц: оксида железа (Fe_2O_3) и золота.

3. В работе отсутствуют характеристики наночастиц: средний диаметр, распределение частиц по диаметрам, химический состав поверхности, являющиеся важными параметрами при анализе взаимодействия с ЛВ и полимером-матрицей.

4. Автором диссертации для характеристики ПОБ приводятся данные лишь о молекулярной массе, в то время как для характеристики микросфер необходимы параметры, характеризующие надмолекулярную структуру полимера, например, степень кристалличности ПОБ. Этот параметр является одним из определяющих в кинетике диффузии низкомолекулярных веществ в полимерной матрице.

5. При анализе кинетики высвобождения ЛВ из микросфер ПОБ Автором не анализируется изменение в надмолекулярной структуре оболочек микросфер ПОБ.

Тем не менее, все эти замечания носят частный характер и не могут повлиять на общее хорошее впечатление от работы.

Автореферат диссертации адекватно отражает её основное содержание, научную новизну, выводы и другие ключевые моменты. Сочетание тематики диссертации, формулировок её целей, научной новизны, областей применения результатов, использованных методов и общей направленности на конструирование пролонгированных лекарственных систем нового поколения в виде биополимерных микросфер подтверждают соответствие диссертации специальности, по которой она представлена к защите – 03.01.04 Биохимия.

По теме диссертации опубликовано 11 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, 4 обзора и 13 тезисов в сборниках статей по материалам конференций. Основная часть результатов диссертационной работы **отражена** в перечисленных **публикациях**.

Таким образом, диссертация Филатовой Елены Викторовны является научно-квалификационной работой, в которой рассматривается решение задачи конструирования лекарственных противоопухолевых систем с контролируемым высвобождением и адресной доставкой в виде микросфер, имеющей существенное значение для фармакологии и биохимии, что соответствует требованиям п. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 30.01.2002 г. № 74 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 20.06.2011 г. № 475), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор **заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – биохимия.**

Диссертация и отзыв рассмотрены и обсуждены на семинаре лаборатории физико-химии композиций синтетических и природных полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. М.Н. Эмануэля Российской академии наук «18» апреля 2019 г., протокол № 12.

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт биохимической
физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
заведующий лабораторией физико-химии композиций
синтетических и природных полимеров,
доктор химических наук


А.А. Попов

Подпись А.А. Попова заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ИБХФ РАН
кандидат биологических наук



С.И. Скалацкая

«16» мая 2019 г.