

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Н.Г. Яббарова " Разработка подхода к созданию универсальных систем направленной доставки в опухолевые клетки на основе дендримеров ", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – "молекулярная биология".

В настоящее время одной из наиболее важных задач химиотерапии злокачественных новообразований является повышение ее эффективности путем применения новых подходов избирательной доставки противоопухолевых препаратов в клетки-мишени. Решению этой задачи способствует создание новых препаратов, действующих на основе механизмов рецептор-опосредованного. Рецепторы эпидермального фактора роста и альфа-фетопротеина являются опухолеспецифическими, что было неоднократно подтверждено различными группами исследователей, высокий уровень их экспрессии характерен, в большинстве случаев, для клеток злокачественных новообразований различных типов, в то же самое время, их экспрессия нормальными клетками и тканями снижена или вовсе отсутствует. Таким образом, рецепторы ЭФР и АФП, являясь универсальными онкомаркерами, могут служить универсальными мишенями для систем избирательной доставки противоопухолевых препаратов, частями которых выступают лиганды этих рецепторов, и, за счет этого способны, попадать в целевые клетки. Сказанное выше позволяет заключить, что тема диссертации Н.Г. Яббарова, посвященная получению и изучению возможности использования систем адресной доставки на основе лигандов рецепторов ЭФР и АФП и дендритных полимеров в опухолевые клетки, безусловно, является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

В первой части работы способы получения и очистки рекомбинантного фрагмента АФП, ранее для него не использовавшаяся, при этом удалось достичь очень высокого конечного выхода, что заслуживает отдельного внимания, т.к. в отношении белков с большим количеством S-S связей и находящихся в виде телец включения эта задача требует поистине творческого подхода.

Во второй части работы описано получение конъюгатов доксорубина с векторными молекулами (лиганды рецепторов ЭФР и АФП) и дендритных полимеров. Данные проточной цитометрии и конфокальной микроскопии убедительно показали специфическое поглощение опухолевыми клетками синтезированных конъюгатов с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. В эндолизосомальном компартменте, благодаря низким значениям pH, доксорубин выходил из состава конъюгатов и диффундировал в ядро. Уровни цитотоксического действия конъюгатов были близки к

уровням свободного доксорубина в отношении чувствительных линий клеток. Однако, в отношении резистентных к антибиотику опухолевых клеток они были гораздо более эффективны.

Полученные данные позволили автору сформулировать 6 выводов, свидетельствующих о высокой теоретической и практической значимости выполненной работы. Результаты работы позволяют предполагать использование таких систем для направленной доставки не только доксорубина, но и других соединений.

Автореферат диссертационной работы Н.Г. Яббарова позволяет заключить, что выполнена самостоятельная и законченная научно-исследовательская работа. Хотелось бы высказать пожелание об использовании для получения подобных конъюгатов дендримеров более старших поколений, увеличив тем самым количество переносимого препарата в конъюгате. Это пожелание несколько не снижает ценности и достоинств выполненной работы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, а ее результаты в достаточной мере представлены в 7 статьях – в 5 российских, входящих в перечень ВАК, и 2 международных журналах, а также доложены на 5 конференциях.

Представленный автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, , а его автор – Яббаров Н.Г. – заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - «Молекулярная биология».

Зав. лабораторией диагностики вирусных инфекций I-II групп патогенности
ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора, д.б.н.

Хомяков Ю.Н.



Подпись Хомякова Ю.Н. заверяю

Нач отдела кадров

ФКУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора

Макаров В.П.



Отзыв

на автореферат диссертационной работы Н.Г. Яббарова " Разработка подхода к созданию универсальных систем направленной доставки в опухолевые клетки на основе дендримеров ", представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – "молекулярная биология"

Диссертация Н.Г. Яббарова посвящена разработке подхода к созданию универсальных систем направленной доставки лекарственных средств в опухолевые клетки на основе дендримеров. Исследования в этой области значимы как для углубления фундаментальных представлений о взаимодействии организма человека с наноразмерными объектами, так и для прикладных перспективных работ в области молекулярной медицины.

Традиционно системы направленного транспорта основаны на модификации поверхности наноносителей векторными молекулами. Несмотря на значительные достижения в этой области, предложенные доставщики не лишены недостатков, связанных с процессами сорбции и высвобождения активных соединений, емкостью переносчиков и проч. Одно из новых направлений поиска структур биосовместимых и безопасных носителей связана с использованием дендримеров. В этой связи актуальность диссертации Н.Г. Яббарова не вызывает сомнений.

Цель работы состояла в исследовании эффективности применения рекомбинантного С-концевого домена альфа-фетопротейна человека (rAFP3D), эпидермального фактора роста (EGF) и пептидных лигандов рецептора EGF (MY и YH) в качестве векторных агентов при создании универсальной системы направленной доставки биологически-активных соединений в опухолевые клетки.

Автором было высказано предположение о возможности использования векторных молекул (rAFP3D, EGF, YH и MY), в том числе и ранее не использовавшихся для подобных целей, для направленного транспорта дендримеров младших поколений, конъюгированных с доксорубицином, в клетки-мишени.

В экспериментах с использованием широкого спектра химических, биохимических, иммунохимических и клеточных методов автором было показано специфическое поглощение синтезированных конъюгатов клетками-мишенями несущими рецепторы (AFP и EGF) использованных лигандов. Результаты тестов цитотоксической активности также свидетельствуют об избирательности их действия. Следует отметить, что прямой корреляции между высокими уровнями поглощения конъюгатов и их токсичностью не было замечено. Можно предположить, что использование большей нагрузки цитотоксического агента по отношению к конъюгату, позволило бы добиться более выраженного цитотоксического эффекта.

Полученные результаты позволили автору сделать выводы о направленном специфическом действии синтезированных на основе дендримеров и векторных молекул конъюгатов, а также предложить возможность их использования для транспортировки других соединений.

Выводы диссертации не вызывают сомнений и логически вытекают из представленного экспериментального материала, работа будет полезна при разработке новых лекарственных препаратов селективного действия, а Яббаров Никита Григорьевич заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности - 03.01.03 – молекулярная биология.

Зав. лаб. искусственного антителогенеза

НИИ физико-химической медицины ФМБА профессор, д.х.н.  Позмогова Г.Е.

Адрес: 119435, Москва, улица Малая Пироговская, д. 1а

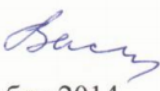
Телефон: 8 (499) 246-4570; E-mail: pozmge@gmail.com

Подпись официального оппонента заверяю:

Ученый секретарь НИИФХМ

к.б.н.



 1 декабря 2014

Васильева Л.Л.