

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу
Шиловой Елены Васильевны «Исследование и разработка магнитоиммунолипосом
и нейтрофильных внеклеточных ловушек в качестве средств адресной доставки
лекарственных веществ», представленной на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.2 – биофизика

Работа Шиловой Е.В. посвящена разработке магнитоиммунолипосом и нейтрофильных внеклеточных ловушек в качестве средств адресной доставки лекарственных препаратов.

Важнейшим направлением современной фармакологии является адресная доставка лекарственных средств. Она реализуется при помощи носителей, имеющих размеры, как правило, в десятки или сотни нанометров.

В качестве таких носителей могут выступать различные системы, которые варьируются от биологических веществ, таких как альбумин, желатин и фосфолипиды для липосом, до синтетических веществ, таких как различные полимеры и наночастицы, содержащие твердые металлы. Автором были выбраны и синтезированы липосомальные наночастицы, содержащие в своём составе частицы магнетита (Fe_3O_4). Безусловно, вопросы создания такого рода носителей лекарственных препаратов – актуальная и необходимая задача.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материалов, глав, содержащих результаты и обсуждение, заключения, выводов и списка использованной литературы. Текст работы занимает 120 страниц. Работа содержит 32 рисунка. Список литературы состоит из 162 наименований.

Во Введении автор поясняет и обосновывает актуальность исследований, формулирует цели и задачи.

В главе «Обзор литературы» описаны современные представления о недавно открытом процессе гибели нейтрофильных гранулоцитов – нетоза. Данный процесс протекает с выходом во внеклеточную среду нуклеиновых кислот совместно с гистонами и содержащим специфических гранул нейтрофилов. Нетоз является одним из факторов неспецифического иммунного ответа и играет важную роль в развитии ряда заболеваний, что позволяет рассматривать данные структуры в роли мишеней для доставки лекарственных препаратов. Также в обзоре литературы

рассмотрены современные наноконплексы для доставки лекарственных препаратов.

В главе «Объекты и методы исследований» описаны применяемые в работе методы: выделение клеток крови, синтез получаемых наночастиц, липосом, магнетита и марганцевого феррита, их изучение методами динамического рассеяния света, рентгеновской дифракции и др.)

В главе «Результаты исследования» приведены результаты собственных исследований автора. В работе были изучены условия образования нейтрофильных внеклеточных сетей при стимуляции нейтрофилов крови человека к фагоцитозу частицами латекса, выбраны потенциальные мишени для доставки лекарств с помощью наночастиц (гистон H3), подобраны оптимальные условия синтеза магнетита и марганцевого феррита, получены липосомы с включенными в их состав частицами магнетита и вектором для доставки к структурам нейтрофильных неклеточных ловушек (антитела к гистону H3). Выполнен анализ токсичности полученных комплексов.

Оценивая, в целом, положительно рассматриваемую работу необходимо остановиться на следующих вопросах и замечаниях:

1. В разделе «Объекты и методы исследований» практически отсутствуют ссылки на работы, обосновывающие применение того или иного метода исследования.
2. Автор производил тиолирование антител для присоединения к липосомам с целью получения имуннолипосом. Имелись ли у липосом SH-группы? Если нет, то за счет чего обеспечивалось связывание?
3. УФ облучение в малых дозах подавляет образование НВЛ, в больших дозах - приводит к восстановлению способности образования НВЛ. С чем это связано? При облучении УФ количество РНК в клетке возрастает. Автор предполагает это в качестве механизма, обуславливающего отсутствие НВЛ при облучении УФ. Однако при увеличении дозы УФ количество РНК в клетке падает (рис 12 Диссертации), но при этом не наблюдается пропорционального увеличения образования НВЛ (рис. 10 Диссертации). Чем это может быть объяснено?

4. Чем обусловлено различие в величине дзета-потенциала наночастиц марганцевого феррита при одном значении рН, но использовании различных буферов – натрий фосфатный и трис-глициновый?

5. При исследовании токсичности липосом автором выявлен различный эффект в отношении эритроцитов и лимфоцитов. Так, загруженные азидом натрия липосомы оказывают токсический эффект на эритроциты при концентрации 100:1, в то время как в отношении лимфоцитов эффект не наблюдается даже при увеличении концентрации до 1000:1. Чем может быть объяснено различие?

Замечания по оформлению:


- Стр. 9 – аббревиатура НВЛ вводится без расшифровки;
- Стр. 33 – в названии таблицы 2, вероятно, был использован не самый удачный перевод текста из иностранной статьи. Лучше несколько отойти от оригинала для большего соответствия русскому языку;
- По тексту ссылки на источники литературы приведены числами, соответствующими номеру в Списке литературы. Однако, в ряде случаев (например, стр. 53, стр. 61) ссылки приведены в ином формате.

В целом, высказанные замечания не отменяют положительной оценки диссертационной работы и не относятся к сделанным выводам. Автореферат составлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и в полной мере отражает содержание диссертации. Содержание автореферата и сделанных по работе публикаций отражают основные положения диссертации. Заключение и выводы работы соответствуют цели и задачам проводившихся исследований, адекватны полученным результатам. При написании диссертации Е.В. Шилова корректно использовала ссылки на литературу. Материалы диссертационной работы Е.В. Шиловой были широко представлены на ряде конференций. Полученные в работе результаты могут найти применение в научной работе, а также при модернизации образовательных курсов для студентов, обучающихся по биологическим и медицинским специальностям.

Заключение. Диссертационная работа Шиловой Елены Васильевны «Исследование и разработка магнитоиммунолипосом и нейтрофильных

внеклеточных ловушек в качестве средств адресной доставки лекарственных веществ» соответствует специальности 1.5.2. Биофизика, по актуальности решаемых задач, новизне, научной и практической значимости отвечает всем требованиям пп. 9-11, 13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Шилова Елена Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Заведующий кафедрой биофизики
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»,
доктор биологических наук, доцент
(Научная специальность:
03.00.12 - физиология и биохимия растений
03.00.02 - биофизика)

 Воденеев В.А.

Контактная информация:
Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского
Тел.: 8(831) 462-32-15. e-mail: v.vodeneev@mail.ru

05.04.2022 г.

