

## ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Балабушевич Надежды Георгиевны  
на тему «Микрокапсулирование белков с использованием наноструктурированных  
матриц и послойной адсорбции полиэлектролитов»,  
представленной на соискание ученой степени  
доктора химических наук по специальности 1.5.6. – «Биотехнология»**

В настоящее время наноносители, загруженные различными БАВ и/или лекарствами, в том числе белковой или пептидной природы, находят все более широкое применение как в биомедицине, так и в биотехнологии. Несмотря на достаточно большой спектр уже разработанных таких систем, поиск новых более универсальных методов капсулирования для получения наноструктурированных матриц продолжается. При этом открываются как новые области применения таких наносистем, так и новые задачи, которые нужно решить для создания оптимального дизайна наноносителей. Диссертация Балабушевич Н.Г. посвящена разработке целого направления, связанного с капсулированием различных белков с использованием одного из самых простых и универсальных подходов, в частности метода послойной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов. Таким образом, актуальность данной диссертации очевидна.

Цель диссертации – это разработка направления, связанного с микрокапсулированием белков с помощью техники послойной адсорбции полиэлектролитов с использованием наноструктурированных матриц, а также развитие подходов к получению мультислойных рН-чувствительных контейнеров для доставки белков или стабильных биореакторов с высоким сохранением активности ферментов.

В работе впервые были получены белковые матрицы с использованием высаливания для последующей послойной адсорбции на них полиэлектролитов; применены белковые ингибиторы протеаз для создания мультислойных капсул и показано их защитное действие от протеолиза целевых белков. Кроме того автором впервые продемонстрировано *in vitro* и *in vivo* влияние мультифункциональных свойств полиэлектролитных микрочастиц на факторы, которые усиливают биодоступность белков при пероральной доставке. Впервые предложены и оптимизированы методы иммобилизации лабильных ферментов в микрокапсулы, которые позволили обеспечить сохранение высокой ферментативной активности. Также впервые автором изучены свойства гибридных микросфер ватерита с муцином и их биосовместимость. Новые подходы к микрокапсулированию белков с использованием наноструктурированных

матриц позволили автору получить частицы, которые можно предложить в качестве средств доставки различных белковых препаратов. В работе были систематизированы, обоснованы и реализованы различные подходы для включения белковых препаратов с различными физико-химическими свойствами в мультислойные микрокапсулы, в частности для получения контейнеров с рН-чувствительным высвобождением белков и стабильных биореакторов с высоким сохранением активности иммобилизованных ферментов. Эксперименты *in vivo* с использованием мультислойных частиц, загруженных инсулином, при их пероральном введении здоровым и диабетическим животным позволили автору продемонстрировать гипогликемический эффект. Таким образом, научная новизна работы и ее практическая значимость также не вызывают сомнений.

Автор использовал в работе целый комплекс современных физико-химических методов анализа, включая сканирующую электронную и конфокальную лазерную сканирующую микроскопию, динамическое светорассеяние, адсорбцию и десорбцию азота, спектрофотометрические методы анализа концентрации БАВ и ферментативной активности. Кроме того в диссертации были использованы различные методы для оценки биосовместимости и цитотоксичности частиц, в частности при проведении экспериментов в модели *in vivo*.

Все полученные автором результаты являются оригинальными, достоверными и имеют высокую теоретическую и практическую ценность.

Автореферат отлично структурирован, легко читается и включает в себя все необходимые разделы. Кроме того он прекрасно проиллюстрирован большим количеством рисунков и цветных микрофотографий (47 рисунков) и таблиц (16 таблиц).

Список опубликованных автором работ по теме диссертации изумляет и очень впечатляет. Основные результаты представленной диссертационной работы Балабушевич Н.Г. опубликованы в 46 рецензируемых научных изданиях, в том числе индексируемых Web of Science/Scopus/РИНЦ. Особо хотелось бы отметить статьи, опубликованные в добротных международных журналах первого и второго квартилей, таких как *Inter J Mol Sci* (IF 6.208, Q1), *Macromol Biosci* (IF 5.859, Q1), *Adv Eng Mat* (IF 4.122, Q1), *Colloids and Surfaces B: Biointerface* (4.389, Q1), *Materials and Design* (IF 6.289, Q1), *J Coll Interface Sci* (IF 7.489 Q1) и др. Кроме того, в списке публикаций автора есть патент и тезисы, представленные на 41 конференции. Все это, безусловно, свидетельствует о высокой квалификации и международном признании автора.

Диссертационная работа Балабушевич Н.Г. «Микрокапсулирование белков с использованием наноструктурированных матриц и послойной адсорбции полиэлектролитов» отвечает требованиям, установленным Московским государственным

университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.6 – «Биотехнология» по химическим наукам, а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова. Таким образом, соискатель Балабушевич Надежда Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.6. – «Биотехнология».

Рук-ль Лаборатории биомедицинских материалов  
Гл. науч. сотр.  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института биоорганической химии  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Доктор химических наук (по специальности 1.5.4– Биохимия)

Марквичева Елена Арнольдовна

Контактные данные:

Тел.: 7(495)336 06 00; e-mail: lemark@ibch.ru

Адрес места работы: 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.16/10, ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН