

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Альзеибак Разан «Механизмы гибели опухолевых клеток при действии фотосенсибилизаторов разной природы на примере фотосенса и фотодитазина», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 — «биофизика» (биологические науки)

Онкологические заболевания на сегодняшний день являются одной из лидирующих причин смертности во всем мире. В связи с этим исследования, направленные на разработку новых и улучшение существующих методов диагностики и лечения злокачественных опухолей, несомненно, актуальны и востребованы. В числе активно развивающихся подходов стоит отметить метод фотодинамической терапии (ФДТ), основанный на использовании оптического излучения и фоточувствительных красителей. Достоинством ФДТ является локальное воздействие на опухоль с минимальным эффектом на здоровые ткани и органы, высокая эффективность и возможность комбинации с другими методами лечения. Диссертационная работа Альзеибак Р. лежит в области исследования механизмов биологического действия агентов для ФДТ опухолей. Основная задача работы заключается в установлении типа клеточной смерти при действии различных фотосенсибилизаторов и выявлении роли фактора локализации красителя в клетке. Работа выполнена на кафедре биофизики Института биологии и биомедицины НГУ, для которой исследования в области оптических методов диагностики и лечения рака являются одним из ключевых научных направлений на протяжении многих лет. Проведенное исследование актуально, обладает высокой научной ценностью и практической значимостью.

Диссертация выстроена по традиционной схеме и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение и обсуждение

полученных результатов, заключение, выводы и список цитированной литературы.

Во введении автором убедительно и аргументировано обоснована актуальность проблемы и обозначены основные направления, требующие проведения научных исследований.

В главе 1 представлен анализ имеющихся на сегодняшний день данных литературы по теме исследования. Альзеибак Р. рассмотрено более 200 источников, значительная часть которых опубликована в течение последних лет. Диссертантом рассмотрены принципы фотодинамической терапии, молекулярные механизмы фотохимических и фотобиологических реакций, описаны современные представления о прямом и непрямом действии фотодинамической терапии на опухолевые клетки. Значительная часть обзора рассматривает типы клеточной смерти и механизмы их запуска, что обусловлено сформулированной целью исследования. Обзор литературы написан ясно, лаконично, и логично структурирован. Достоинством данной главы являются детальность и тщательность изложения материала.

Глава 2 дает представление о наборе методов, использованных при выполнении работы. Методы исследования чрезвычайно разнообразны и включают работу с культурами эукариотических клеток, анализ их жизнеспособности, ингибиторный анализ, спектрофото- и спектрофлуориметрию, конфокальную микроскопию, проточную цитометрию, использование генетически-кодируемых FRET-сенсоров, метод вестерн-блота и т.д. Методический аспект работы производит очень хорошее впечатление и позволяет говорить о высоком техническом уровне проведенного научного исследования. Указаны все необходимые подробности, позволяющие воспроизвести описанные в работе эксперименты.

В главе 3 подробно изложены полученные автором результаты и приведено их обсуждение. В разделе 3.1 приведены сведения о спектральных свойствах двух

выбранных для работы фотосенсибилизаторов. Данный раздел скорее вспомогательный, однако он необходим для адекватного выбора условий для последующей работы. В разделе 3.2 экспериментально подтверждено, что различающиеся свойства соединений обуславливают принципиальные различия в их внутриклеточной локализации. На основании этого диссертант утверждает, что первичные мишени фотодинамического действия фотосенса и фотодитазина также будут разными. Фотодинамическая активность исследуемых соединений проанализирована на трех линиях опухолевых клеток (раздел 3.3). Наибольший по объему представленных данных раздел 3.4 посвящен всестороннему анализу индукции при фотодинамическом воздействии таких типов клеточной смерти как апоптоз, некроптоз и ферроптоз. Проанализирована скорость развития процесса, морфология гибнущих клеток, действие специфических ингибиторов, нарушение асимметрии плазматической мембраны клеток, накопление продуктов липопероксидации, активация белков из группы каспаз а также одного из белков развития некроптоза. Многообразие использованных подходов и согласие результатов, полученных с их использованием, позволяют рассматривать полученные данные как достоверные и обладающие высокой научной значимостью.

В Заключении диссертантом приведена схема, позволяющая обобщить самые важные результаты, полученные в работе, и является по сути квинтэссенцией данной работы. Необходимо отметить, что для анализа автором привлечены сведения, установленные при работе других исследовательских коллективов. Разработка данной схемы, несомненно, повышает научную ценность диссертационной работы.

Выводы и научные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Результаты получены с использованием современных высокотехнологичных научных методов и подходов, с применением релевантных методов статистического анализа, что

позволяет говорить об их достоверности. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения.

Работа обладает высокой научной значимостью, существенно дополняя фундаментальные представления о молекулярно-клеточных механизмах ответа на фотодинамическое воздействие. Практическая значимость работы обусловлена возможностью использовать полученные данные при разработке новых фотосенсибилизаторов.

Работа апробирована на международных и всероссийских конференциях. Основные положения диссертационной работы представлены в 12 публикациях, в том числе в 6 статьях в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Хочется отметить высокий уровень журналов в которых были опубликованы результаты диссертационного исследования в частности две статьи в журнале *Journal for Immunotherapy of Cancer* (IF=10.252), *Journal of Biophotonics* (IF=3.762). Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания и вопросы по тексту диссертационной работы:

1. Стр. 47. В работе описаны два режима облучения: при длине волны 615-635 нм в дозе 20 Дж/см² с плотностью мощности 20 мВт/см² в течение 16 мин 40 секунд, и при длине волны 655-675 нм в дозе 20 Дж/см² с плотностью мощности 32 мВт/см² в течение 10 мин 25 секунд. Выбор длин волн определяется максимумом поглощения фотодинамических красителей. Почему авторы использовали разное время облучения?
2. Стр.84. Согласно рис.28, оба сенсibilизатора вызывают по два механизма клеточной гибели, которые авторы объясняют отличием распределения накопления фотодинамического красителя в клетке. Интересно было бы узнать мнение автора работы о перспективах сочетанной терапии, т.е. при

использовании двух препаратов. Может ли это вызывать синергетический эффект, и если да, то почему?

3. Чем был обусловлен выбор клеточных линий, на которых проводились эксперименты, и как соотносятся результаты полученных на этих клеточных линиях с данными других авторов?

4. В работе часто используется термин «углеводородный хвост», что является в некотором смысле научным сленгом, и более корректно использовать термин - углеводородный радикал.

Несмотря на высказанные замечания, диссертационная работа Альзеибак Р. несомненно является научным исследованием, выполненным на высоком научном уровне.

Актуальность и новизна полученных данных, высокий методический уровень работы, ее научная значимость позволяют сделать заключение о том, что диссертационная работа Альзеибак Разан является законченной научно-квалификационной работой. Диссертационная работа Альзеибак Разан соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Профессор центра фотоники и
квантовых материалов
Автономной некоммерческой
образовательной организации
высшего образования

«Сколковский институт науки и технологий»,
доктор химических наук,
профессор


Горин Дмитрий Александрович

«15» июня 2021 г.

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Сколковский институт науки и технологий»

Адрес: 121205, Москва, Территория Инновационного Центра «Сколково»,
Большой бульвар д.30, стр.1

Телефон: +7 (495) 2801481 (3588)

E-mail: d.gorin@skoltech.ru

Подпись Горина Д.А. заверяю:

Руководитель отдела
Кадрового администрирования



