

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Альзеибак Разан «Механизмы гибели опухолевых клеток при действии фотосенсибилизаторов разной природы на примере фотосенса и фотодитазина», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - Биофизика

Диссертация Альзеибак Разан посвящена актуальной проблеме изучения механизмов ответа опухолевых клеток на терапевтические воздействия. В представленной диссертационной работе приводятся результаты комплексного исследования путей гибели клеток при фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотосенсибилизаторов фталоцианинового и хлоринового ряда.

В работе успешно решена задача сравнительного анализа сайтов накопления таких фотосенсибилизаторов как фотосенс и фотодитазин в клетках двух опухолевых линий. Для фотосенса продемонстрировано преимущественное накопление в лизосомах и эндосомах, для фотодитазина – в ЭПР и аппарате Гольджи. Проведено исследование темновой токсичности данных фотосенсибилизаторов и продемонстрировано отсутствие подавляющего эффекта в отношении клеточных линий в широком диапазоне концентраций вплоть до 50 мкМ.

Впервые показаны различия в чувствительности опухолевых клеток различных линий (A431, T24, GL261) к фотодинамическому воздействию с препаратами фотосенс и фотодитазин. Автором выявлены особенности изменений морфологии клеток и зарегистрированы различия в динамике гибели клеток после ФДТ с различными фотосенсибилизаторами. Для объяснения природы различий автором было проведено исследование участия различных типов клеточной гибели в развитии ответа клеток на фотодинамическое воздействие. С использованием селективного ингибиторного анализа получены новые данные, свидетельствующие о том, что ФДТ с фотосенсом способствует индукции апоптоза и ферроптоза, в то время как ФДТ с фотодитазином вызывает апоптоз и некроптоз.

Данные об особенностях развития апоптотических реакций дополнительно подтверждены с использованием метода проточной цитометрии с маркером выхода фосфатидилсерина на внешнюю поверхность мембраны и метода конфокальной микроскопии с сенсором активации каспазы-3. Участие ферроптоза в механизме гибели клеток при использовании фотосенса, но не фотодитазина, в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ подтверждено методом проточной цитометрии с сенсором перекисного окисления липидов. Участие некроптоза в механизме гибели клеток при ФДТ было подтверждено методом вестерн-блота лишь при использовании фотодитазина.

Полученные в работе результаты систематизированы и представлены в виде схемы, иллюстрирующей зависимость типа клеточной гибели от типа используемого фотосенсибилизатора. Результаты работы могут быть использованы как при создании новых препаратов для фотодинамической терапии, так и при разработке новых схем лечения.

К несомненным достоинствам диссертационной работы Альзеибак Разан следует отнести широкий спектр различных методических подходов, позволивших провести глубокое исследование молекулярных механизмов ФДТ-индуцированной клеточной гибели. Характеризуя работу в целом, следует еще раз отметить ее актуальность и новизну, четкую концепцию, научную и практическую значимость. Результаты работы отражены в многочисленных публикациях по теме диссертации в рецензируемых журналах и неоднократно докладывались на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа «Механизмы гибели опухолевых клеток при действии фотосенсибилизаторов разной природы на примере фотосенса и фотодитазина» является законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, а ее автор – Альзеибак Разан – достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 — «Биофизика».

Заведующий отделом радиофизических методов
в медицине ИПФ РАН,
канд. физ.-мат. наук.

Илья Викторович Турчин

Подпись Илья Викторовича Турчина заверяю
Ученый секретарь ИПФ РАН,
канд. физ.-мат. наук.
07.06.2021



Игорь Валерьевич Корюкин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (ИПФ РАН). Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, 46.
Телефон: +7 (831) 436 8010, E-mail: ilya@ipfran.ru