



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Коми научный центр Уральского отделения
Российской академии наук»
(ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

Институт биологии
Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук
(ИБ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

РОССИЯСА НАУКА ДА ВЫЛЫС ВЕЛӖДЧАН
МИНИСТЕРСТВО

«Россияса наукаяс академиялӧн
Урал юкӧнса Коми наука шӧрин»
туялан удж нуӧдӧсь федеральной шӧрин
Федеральной канму
сьӧмкуд наука учреждениелӧн
(ТФШ РНА УрЮ Коми НШ)

«Россияса наукаяс академиялӧн
Урал юкӧнса Коми наука шӧринлӧн
Биология институт
(ТФШ РНА УрЮ Коми НШ БИ)

Коммунистическая ул., д. 28, Сыктывкар, ГСП-2, Республика Коми, 167982
Тел.: (8212) 24-11-19, факс: (8212) 24-01-63 E-mail: directorat@ib.komisc.ru <http://ib.komisc.ru>
ОКПО 31106347, ОГРН 1021100511332, ИНН/КПП 1101481574/110145002

24 ИЮН 2025

№ 333-02- 03-02/387

На № _____

от _____

О направлении отзыва на автореферат
диссертации

Нижегородский государственный
университет им. Н. И. Лобачевского
Диссертационный совет Д 24.2.340.06
Ученому секретарю к.б.н. Е. И. Черкасовой
603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина,
д. 23

Уважаемая Елена Игоревна,

Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
направляет отзыв на автореферат диссертации Крыловой Любови Владимировны
«Конъюгаты металлокомплексов хлорина *eb* с ингибиторами тирозинкиназ как агенты для
комбинированной фотодинамической терапии», представленной на соискание ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Приложение: отзыв на 2 листах в 2 экз.

Исполняющий обязанности директора

Б. М. Кондратенко

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Крыловой Любови Владимировны «Конъюгаты металло-комплексов хлорина еб с ингибиторами тирозинкиназ как агенты для комбинированной фотодинамической терапии» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Автореферат описывает результаты большой, логически завершённой исследовательской работы, направленной на изучение конъюгатов металлокомплексов хлорина *еб* с ингибиторами тирозинкиназ в качестве субстанций, которые потенциально позволят увеличить эффективность фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Актуальность исследования, новизна разрабатываемого подхода и высокий прикладной потенциал полученных результатов не вызывают сомнения. Методологический уровень работы соответствует высочайшим мировым стандартам, что подтверждается высоким уровнем журналов, в которых опубликованы основные результаты представленной диссертации. Наличие публикаций, в которых Любовь Владимировна является первым автором, подтверждает высокий личный вклад автора в исследование. Нет никаких сомнений, что диссертационная работа Крыловой Л.В. соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 Биофизика (биологические науки).

Однако, как и к любому крупному, и амбициозному исследованию, к диссертационной работе Любови Владимировны возникает ряд вопросов и комментариев, которые, на наш взгляд, стоит взять во внимание при продолжении исследований в данном, очевидно перспективном, направлении:

- 1) Результаты, представленные в таблицах 2 и 4, кажется, ведут к противоречивым выводам. С одной стороны, разница в эффектах между клетками различающимися по уровню экспрессии EGFR и HGFR соответственно, и прирост фототоксичности конъюгатов относительно молекул хлоринов в клеточных линиях A-431 и E-24 свидетельствует, как и говорят авторы, о синергическом действии фотосенсибилизирующего и ингибиторного модулей конъюгатов. С другой стороны, полное отсутствие разницы в уровне токсичности между конъюгатом и исходным хлорином в условиях темноты, и при этом выраженное отличие от токсичности свободных ингибиторов тирозинкиназ, свидетельствует о том, что ни Вандетаниб в составе конъюгированной молекулы, ни Кабозантиниб высвобождаемый из конъюгата после ферментативного разложения, не проявляют своих ингибирующих свойств по отношению к тирозинкиназам. Это, конечно, лишь предположение на основе косвенных показателей, но оно указывает на необходимость отдельной оценки ингибиторной активности конъюгата InChl-Vnd и продукта ферментативного разложения ZnChl-Cbz, которого, в работе, увы проведено не было (как следует из автореферата). Эта необходимость становится ещё более явной учитывая третье положение, выносимое на защиту, которое, по всей видимости, опирается на результаты измерения свойств хлорина при ферментативном разложении ZnChl-Cbz. Таким образом, представлена доказательная основа только части выносимого на защиту положения
- 2) Уровни экспрессии целевых рецепторов (EGFR, VEGFR-2,3 и HGFR в использованных культурах клеток, судя по автореферату, оценивались на основе информации из баз данных, полученной на тех же линиях, но из совсем других коллекций. Существуют наглядные иллюстрации (Ben-David et al., 2018 doi:10.1038/s41586-018-0409-3.), что длительное культивирование приводит к тому, что по уровню экспрессии разных генов и количеству и положению делеций/инсерций, клетки одной и той же линии из разных лабораторий

- 3) Вызывает удивление, что при исследовании конъюгата ZnChl-Cbz в качестве пары клеточных линий, различающихся по экспрессии рецепторов ростовых факторов взяты клетки двух разных видов: человека (линия Т-24) и хомяка (линия СНО). Учитывая, что это даже не клетки одного и того же органа, то возникает вопрос почему был сделан именно такой выбор?
- 4) Оценка накопления InChl-Vnd в клетках была проведена через 24 часа инкубации клеток с веществом (рисунок 4), а исследование накопления ZnChl-Cbz (рисунок 15) в промежутке от 1 до 24 ч показало, что наибольшее количество вещества в клетках наблюдается через 24 часа после внесения в среду. В связи с этим возникает вопрос, почему анализ накопления субстанции InChl-Vnd (рисунок 9) в тканях мышей был выполнен через 4 часа после внутривенного введения?

Т. П. Шубина



24 ИЮН 2025