

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор по научной  
деятельности федерального государственного  
автономного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский  
(Приволжский) федеральный университет»,  
д. ф-м. н., профессор

Таюрский Дмитрий Альбертович

« 2 » июля

2025 г.



### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Крыловой Любови Владимировны  
«Конъюгаты металлокомплексов хлорина *eb* с ингибиторами тирозинкиназ как  
агенты для комбинированной фотодинамической терапии»,  
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.2 – Биофизика

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Крыловой Любови Владимировны посвящена исследованию новых мультимодальных агентов для комбинированной фотодинамической терапии EGFR- и HGFR-положительных опухолей. Актуальность диссертационной работы Крыловой Л.В. обусловлена необходимостью разработки новых терапевтических подходов для лечения онкологических заболеваний и повышения эффективности существующих методов лечения. Фотодинамическая терапия (ФДТ) зарекомендовала себя как малоинвазивный метод локального воздействия на опухоли с минимальным количеством побочных эффектов. Однако её широкое применение ограничивается рядом факторов, включая возможность формирования резистентности опухолей, в первую очередь за счет клеток, получающих сублетальную дозу воздействия. Перспективным решением этой проблемы выступает создание мультимодальных агентов, объединяющих фотосенсибилизатор с дополнительным терапевтическим модулем. Особый интерес в качестве дополнительного цитотоксического модуля представляют низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, блокирующие ключевые сигнальные пути выживания опухолевых клеток, активирующиеся в ответ на сублетальные дозы ФДТ. Включение данных агентов в состав конъюгатов

не только позволяет повысить эффективность лечения, но и способно обеспечить подавление адаптационных механизмов опухоли, минимизируя таким образом риск рецидивирования. В связи с вышесказанным, актуальность проведенного в работе исследования не вызывает сомнений.

### **Новизна полученных результатов и выводов**

В диссертационной работе впервые исследованы фотофизические, фотохимические и биологические свойства двух новых мультимодальных агентов для комбинированной фотодинамической терапии. Впервые продемонстрирован синергический характер взаимодействия хлоринового фотосенсибилизатора и низкомолекулярного мультикиназного ингибитора, входящих в состав единой молекулы. Показана терапевтическая эффективность соединения, объединяющего производное хлорина *еб* и вандетаниб, в отношении опухолей, экспрессирующих рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). В отношении другого типа опухолей, характеризующегося экспрессией рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR), продемонстрирована эффективность соединения, включающего производное хлорина *еб* и кабозантиниб. Представлены результаты, демонстрирующие преимущества использования расщепляемого линкера для объединения модулей с разным терапевтическим действием.

### **Апробация работы и публикации**

По материалам диссертации опубликовано 34 научных работы, из них 7 – статьи в рецензируемых научных изданиях (Web of Science, Scopus), рекомендованных ВАК, 2 статьи в иных изданиях, а также 25 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях. Результаты диссертационного исследования в полной мере освещены в публикациях.

### **Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе обобщены и проанализированы результаты собственных исследований автора. Экспериментальные данные получены с использованием современных методов биофизики, включая спектроскопические исследования фотофизических свойств соединений, оценку их фотохимической активности *in vitro*, а также тестирование противоопухолевой эффективности на клеточных культурах и животных моделях. Применение комплексного

статистического анализа обеспечило объективную интерпретацию результатов, исключив случайные отклонения и подтвердив воспроизводимость экспериментов.

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, корректны, адекватны полученным результатам и не вызывают сомнений.

#### **Соответствие содержания диссертации автореферату и указанной специальности**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 160 страницах машинописного текста, содержит 34 рисунка и 12 таблиц. Работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, изложения результатов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Список литературы включает 424 источника.

Автореферат полностью соответствует материалу, изложенному в диссертационной работе.

Диссертационная работа Крыловой Л.В. «Конъюгаты металлокомплексов хлорина *еб* с ингибиторами тирозинкиназ как агенты для комбинированной фотодинамической терапии» соответствует научной специальности 1.5.2 «Биофизика» (отрасль науки – биологические).

#### **Значимость результатов для науки и производства**

Выполненное диссертантом исследование имеет важное фундаментальное и прикладное значение. Важным результатом с точки зрения фундаментальной науки является расширение представлений о механизмах ответа клеток на фотодинамическое воздействие и блокаду передачи сигналов от рецепторов факторов роста.

Практическое значение результатов проведенного исследования обусловлено тем, что получены новые знания об эффективности объединения фотосенсибилизатора и низкомолекулярного ингибитора в состав единой молекулярной структуры для повышения эффективности проводимой терапии. Данные результаты могут быть использованы для создания новых противоопухолевых препаратов для комбинированной ФДТ.

Полученные в диссертации Крыловой Любови Владимировны результаты и выводы могут быть включены в специализированные образовательные курсы по

биофизике, биомедицине, медицинской химии, в частности, для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям.

### **Вопросы и замечания по диссертационной работе**

В ходе ознакомления с работой возникли следующие вопросы и замечания:

1. Учитывая известные ограничения МТТ-теста, связанные с его зависимостью от метаболической активности клеток, использование в диссертационном исследовании исключительно этого метода анализа цитотоксичности, без дополнительного подтверждения, требует обоснования.

2. На основании представленных в работе данных, полученных с помощью конфокальной микроскопии (рис. 4, рис. 15 автореферата; рис. 13, рис. 31 диссертации) диссертант делает заключение о накоплении соединений в клетках. Проводился ли анализ возможности присоединения исследуемых соединений или их агрегатов к клеточной мембране без проникновения в цитоплазму? Если нет, флуоресценция таких адсорбированных соединений могла привести к завышенной оценке эффективности интернализации конъюгатов.

3. На стр. 87 диссертации (стр. 16 автореферата) автор утверждает: *«Гистологический анализ опухолей на 3 сутки после начала терапии выявил значительное уменьшение количества клеток в опухолях животных в экспериментальных группах (рис. 24).»* По-видимому, имеется в виду клеточность опухоли. Проводилась ли количественная оценка её изменения в результате терапии? Также сообщается о наличии фрагментированных ядер, однако размер и увеличение приведенных изображений не позволяют оценить верность этого утверждения.

4. Диссертант обосновывает отличия в свойствах исследуемых соединений, среди прочего, разницей в их липофильности. Каким методом была определена липофильность соединений в исследовании? Хотелось бы услышать мнение диссертанта о том, может ли высокая степень липофильности привести к аккумуляции молекул в плазматической мембране и снижению эффективности их проникновения в цитоплазму клеток.

5. В разделе 2.16 диссертации (сведения о статистической обработке результатов) следовало бы более детально указать, в частности, в каких случаях

использованы методы параметрической и непараметрической статистики, а также какие методы множественных сравнений применены диссертантом.

6. Текст диссертационной работы содержит ряд опечаток и неточностей. Например, на стр. 76 диссертации имеется ошибка в нумерации рисунков (указан рис. 6 вместо рис. 16); на стр. 77 «молочной желеты человека» и т.п.

Высказанные замечания ни в коей мере не затрагивают основных положений диссертационной работы и не снижают значимость полученных результатов.

### **Вывод**

Диссертационная работа Крыловой Любови Владимировны «Конъюгаты металлокомплексов хлорина *еб* с ингибиторами тирозинкиназ как агенты для комбинированной фотодинамической терапии» соответствует требованиям пунктов 9-10 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Отзыв подготовлен доктором биологических наук, профессором, заведующей кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Киямовой Рамзией Галлямовной и доктором биологических наук, главным научным сотрудником НИЛ Центр аналитической биофотоники и инженерии клеточной поверхности федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Фахруллиным Равилем Фаридовичем.

Отзыв рассмотрен и одобрен на совместном заседании кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии и Центра аналитической биофотоники и инженерии клеточной поверхности федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», протокол № 15 от «15» мая 2025 года.

**Сведения о ведущей организации:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.  
Тел.: +7 (843) 939-29-03  
Электронная почта: public.mail@kpfu.ru  
Сайт: <https://kpfu.ru>

Заведующий кафедрой биохимии,  
биотехнологии и фармакологии — д.б.н.,  
профессор Киямова Рамзия Галлямовна

 Киямова Р.Г.

Главный научный сотрудник НИЛ Центр  
аналитической биофотоники и инженерии  
клеточной поверхности — д.б.н., Фахруллин  
Равиль Фаридович

 Фахруллин Р.Ф.

