

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, профессора Горина Дмитрия Александровича

на диссертационную работу Шолиной Натальи Валериевны

«Фотодинамическая терапия солидных опухолей с применением фотосенсибилизатора эндогенной природы и наноразмерных апконвертирующих фосфоров», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.12 – Онкология

Диссертационная работа Шолиной Н.В. посвящена актуальному направлению современной онкологии, а именно поиску безопасных фотосенсибилизаторов, которые позволят обеспечить эффективную терапию онкологических заболеваний. Отличительной особенностью работы является использование водорастворимой формы рибофлавина (витамина В2) – флавинмононуклеотида (ФМН) в качестве фотосенсибилизатора для проведения фотодинамической терапии. Подробно изучена его фотодинамическая активность *in vitro* и *in vivo*. Несомненной находкой данной работы является предложенное автором сочетание фотосенсибилизатора – флавинмононуклеотида и апконвертирующих фосфоров, за счет излучения которых возможна активация фотодинамического красителя. Необходимо отметить высокий уровень *in vitro* и *in vivo* исследований, которые проводились в работе.

Диссертационная работа имеет высокую практическую значимость и каждый вывод данной работы, несомненно, будет использован для продолжения доклинических исследований в данном направлении и закладывает фундамент для проведения пилотных клинических исследований в будущем.

Работа имеет достаточно оригинальную структуру, напоминающую научную публикацию, а именно состоит из: введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы», третья глава содержит результаты, четвертая – обсуждение экспериментальных результатов, заключения и списка используемых источников.

Хочется особо отметить высокое качество литературного обзора, который оптимален по размеру и составляет примерно одну треть всей работы. Обзор написан на основе анализа 233 ссылок, большинство которых представляет собой статьи, опубликованных в высокорейтинговых интернациональных журналах. Необходимо отметить аналитический стиль обзора и качественную систематизацию представленной

информации. Это подтверждает, например, наличие табл.1 (стр.15.) диссертационной работы. Количество статей, которые были проанализированы в работе (список использованных источников насчитывает 256 ссылок) обычно характерно для докторских диссертаций.

Глава «Материалы и методы» содержит всю необходимую информацию для воспроизведения проведенных экспериментов.

Все результаты, представленные в диссертации, опубликованы в 8 статьях, причем 6 из них опубликованы в журналах, входящих в базу данных цитирования WOS, часть из которых входит в 1 квартиль и относится к высокорейтинговым журналам в данной предметной области. Автореферат полностью отражает краткое содержание диссертации.

К достижениям работы, имеющим высокую научную и практическую значимость следует отнести: 1) определена концентрация флавиномононуклеотида, при которой он не проявляет токсичных свойств в отношении ряда опухолевых и нормальных клеточных линий - 5 мМ; 2) найден интервал концентраций флавиномононуклеотида, в которых он проявляет цитотоксические свойства при его фотоактивации и исследована зависимость цитотоксического эффекта от дозы облучения; 3) установлен факт, что за проявление цитотоксических свойств флавиномононуклеотида отвечают активные формы кислорода и продукты его фотораспада, образующиеся при активации его УФ и синим светом; 4) концентрация флавиномононуклеотида, необходимая для проявления цитотоксических свойств (30 мкМ и выше), может быть достигнута при его системном введении в течение 24 часов; 5) применение флавиномононуклеотида в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ позволяет значительно затормозить рост опухоли; 6) возможность фотоактивации флавиномононуклеотида с помощью наноразмерных апконвертирующих фосфоров, преобразующих глубоко проникающий в биоткань свет ближнего ИК диапазона спектра в УФ и синий свет *in vitro* и *in vivo*; 7) возможность использования флавиномононуклеотида в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ солидных опухолей в комбинации с НАФ. Данная методика позволила добиться значительного торможения роста опухоли (90% через 50 дней после облучения), при этом глубина эффективного воздействия может достигать до 1 см.

Данная диссертационная работа, помимо перечисленных выше достоинств, содержит незначительное количество несущественных недостатков. Указанные ниже замечания и уточняющие вопросы не снижают в целом положительного впечатления о работе и носят характер пожеланий на будущее:

1) Стр. 40. В обзорной части диссертации утверждается: «S. Wilhelm и его коллеги [222] подвергают сомнению успешность доставки препаратов по данному механизму, утверждая, что среднее накопление наночастиц в целевом очаге составляет примерно 7% от общего введенного количества». Здесь есть неточность, поскольку авторы работы [222] приводят среднее значение эффективности доставки 0.7 %, а не 7%, т.е. из 1000 введенных частиц только 7 достигает солидной опухоли. [222. Wilhelm S. Analysis of nanoparticle delivery to tumors // Nat. Rev. Mater. – 2016. – Т. 1. – No 5. – С. 1–12.];

2) Чем обусловлен выбор концентраций флавиномононуклеотида для *in vitro* исследований в диапазоне 10-100 мкМ?

3) Стр.60. Рисунок 6, для концентрации 30 и 10 мкМ для клеточных линий Mel II и HaCaT отсутствует характерная зависимость токсичности от дозы облучения, а именно уменьшение жизнеспособности клеток с увеличением дозы облучения. Хотелось бы получить комментарий, объясняющий это явление, а также повышенную чувствительность к ФДТ линии A375;

4) стр.62, табл. 2 не имеет смысла приводить значение среднего и погрешности дозы, соответствующей 50 процентной выживаемости, с точностью до десятых, например  $115,8 \pm 11,8$ , нужно было записать, как  $116 \pm 12$ , аналогичная ситуация с представлением данных имеет место быть в табл.3 на стр. 66 и стр.67;

Суммируя вышесказанное, считаю, что диссертационная работа Шолиной Натальи Валериевны «Фотодинамическая терапия солидных опухолей с применением фотосенсибилизатора эндогенной природы и наноразмерных апконвертирующих фосфоров» является законченным научно-квалификационным исследованием, которая содержит решение актуальной задачи – поиск новых безопасных фотосенсибилизаторов, позволяющих обеспечить эффективную терапию онкологических заболеваний. По новизне, теоретической и практической значимости диссертация Шолиной Н.В. соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология.

Профессор центра фотоники  
и квантовых материалов Автономной  
некоммерческой образовательной  
организации высшего образования  
«Сколковский институт науки  
и технологий»,

доктор химических наук, профессор  Горин Дмитрий Александрович

«31» мая 2021 г.

Подпись профессора Горина Д.А. заверяю

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА  
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ



Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования  
«Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех).

121205, г. Москва, Большой бульвар, дом 30, стр. 1.

<https://www.skoltech.ru>

Тел. +7 (917) 207-76-30

[d.gorin@skoltech.ru](mailto:d.gorin@skoltech.ru)