

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Минздрава России

профессор д.м.н.

Б.Я. Алексеев

2021 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Шолиной Натальи Валериевны «Фотодинамическая терапия солидных опухолей с применением фотосенсибилизатора эндогенной природы и наноразмерных апконвертирующих фосфоров» посвящена актуальной теме – поиску новых фотосенсибилизаторов, позволяющих существенно повысить эффективность фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики.

Несмотря на достижения консервативных видов лечения опухолей и многообразие химиотерапевтических препаратов, остается большое количество случаев, когда опухоль оказывается устойчивой к проводимой терапии и остро встает вопрос поиска альтернативных методов и терапевтических подходов.

Одним из таких методов, подтвердивших свою эффективность в клинической практике, является фотодинамическая терапия (ФДТ). Метод ФДТ основан на применении фотосенсибилизаторов, которые обладают способностью накапливаться в опухолевой ткани. При воздействии излучения определенной длины волны, соответствующей полосе поглощения ФС, в присутствии кислорода происходит фотохимическая реакция с образованием цитотоксических агентов, которые повреждают сосуды, клетки, стромальные элементы опухолевой ткани, вызывая ее разрушение. Перспективные ФС не должны обладать противоопухолевой активностью в «темновых условиях», селективно накапливаться опухолевыми тканями, иметь высокий квантовый выход синглетного кислорода, и иметь интенсивное поглощение в красной или ближней инфракрасной области спектра, что способствует более глубокому проникновению светового излучения в биоткань. Одним из таких соединений, которое удовлетворяет этим требованиям является рибофлавин (витамин В2) и его производное – флавиномононуклеотид. Лимитирующим фактором, который ограничивает его клиническое применение является интенсивное поглощение молекулой фотосенсибилизатора, света в ультрафиолетовой и синей областях спектра, в результате чего фотоиндуцированные повреждения опухоли развиваются только в поверхностных слоях опухолевого узла.

Диссертационная работа Шолиной Н.В. представляет собой экспериментальное исследование, включающее изучение свойств рибофлавина (витамина В2) как самостоятельного фотосенсибилизатора, возбуждающегося светом ультрафиолетового и синего диапазона спектра, так и его опосредованная активация в опухоли светом красного диапазона спектра с использованием нового класса наноматериалов – наноразмерных апконвертирующих фосфоров. В работе продемонстрирован противоопухолевый эффект от применения данной технологии в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, актуальность полученных результатов в диссертационной работе Шолиной Н.В. не вызывает сомнений.

Связь с планами соответствующих отраслей науки

Тема диссертации Шолиной Н.В. «Фотодинамическая терапия солидных опухолей с применением фотосенсибилизатора эндогенной природы и наноразмерных апконвертирующих фосфоров» выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также соответствует задачам федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Целью данного исследования являлось исследование эффективности фотодинамической терапии солидных опухолей животных и человека с использованием флавиномононуклеотида в качестве фотосенсибилизатора как самостоятельно, так и в комбинации с наноразмерными апконвертирующими фосфорами. Для решения поставленных задач автором был разработан дизайн исследования. Эксперименты были проведены на клеточных линиях меланомы кожи, полученных от пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также клеточных линий из ATCC каталога - глиомы человека и животных, аденокарциномы молочной железы и ряде нормальных клеточных линий.

Автором оценено накопление рибофлавина в опухолевых и нормальных клетках, показано отсутствие его «темновой» цитотоксичности, а также продемонстрировано его избирательное фотоиндуцированное цитотоксическое действие в отношении злокачественных клеток *in vitro*. Определен диапазон фототоксических концентраций в отношении опухолевых клеток. Проведена дифференциальная оценка вклада в цитотоксичность цитотоксических активных форм кислорода, генерируемых при фотосенсибилизации рибофлавина и продуктов его фотораспада при облучении УФ и светом синего диапазона спектра. Показана противоопухолевая активность в отношении ксенографта меланомы кожи с применением рибофлавина как самостоятельного

фотосенсибилизатора, а его комбинация с апконвертирующими наноматериалами, преобразующими кванты ближнего ИК диапазона спектра в УФ и синий свет, позволяет существенно увеличить терапевтическую глубину воздействия, что показано на модели ксенографта аденокарциномы молочной железы.

В целом результаты диссертации расширяют спектр перспективных безопасных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии в онкологической практике, разработаны новые принципы и подходы активации фотосенсибилизатора, поглощающего свет в ультрафиолетовой и синей областях спектра в более глубоких областях опухолевого узла (на глубине более 2-х мм).

Достоверность выводов и результатов исследования

Работа выполнена на достаточном экспериментальном материале. Использованный в исследовании спектр экспериментальных методов и животные модели адекватны поставленным задачам. Выводы логически вытекают из полученных результатов и достаточно обоснованы собственными и литературными данными. Достоверность представленных данных подтверждается наличием статистической обработки данных в программе Microsoft Excel. Доклады по теме диссертации были представлены на всероссийских и международных научных конференциях. Результаты проведенного исследования используются в практике лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и лаборатории лазерной биомедицины ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН.

Значимость для науки и производства полученных автором диссертации результатов

Результаты, полученные Шолиной Н.В. способствуют созданию и развитию уникальной совокупности инструментов и методик, направленных на решение задач экспериментальной и клинической онкологии. Впервые показано использование фотосенсибилизатора – рибофлавина (витамина В2) для фотодинамической терапии солидных опухолей. Ограничение его широкого применения в клинической практике связано с тем, что возбуждающий его свет УФ и синего диапазона спектра незначительно проникает в биоткань, что удалось

преодолеть благодаря комбинированному применению рибофлавина с уникальным классом наноматериалов – наноразмерных апконвертирующих фосфоров. Такой тераностический наноконкомплекс с фотосенсибилизатором, активируемый глубоко проникающим в биоткани инфракрасным светом, показал свою эффективность *in vivo* на животных с ксенографтами опухолей человека. Развитие этой работы позволит создать универсальную платформу мультифункциональных наноконкомплексов, для метода глубокой фотодинамической терапии, а также мультимодальной диагностики опухолей.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы могут быть использованы коллективами и лабораториями научно-исследовательских институтов, национальных исследовательских центров и вузов, занимающихся экспериментальной и клинической фотодинамической терапией солидных опухолей.

Заключение

Диссертационная работа Шолиной Натальи Валериевны «Фотодинамическая терапия солидных опухолей с применением фотосенсибилизатора эндогенной природы и наноразмерных апконвертирующих фосфоров» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на современном методическом уровне. Работа содержит решение актуальной задачи фундаментальной и клинической онкологии - поиск новых эффективных и безопасных препаратов для фотодинамической терапии в экспериментальной и клинической онкологии. По своей научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует 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.

Отзыв обсужден на научной конференции центра лазерной и фотодинамической терапии и диагностики опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 5 от «21» мая 2021 г.

Заведующая центром лазерной
и фотодинамической терапии и диагностики опухолей
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
профессор, д.м.н.

Е.В. Филоненко

Подпись д.м.н., профессора Филоненко Е.В. «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Е.П. Жарова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125284, г. Москва 2-й Боткинский проезд, д.3

тел.: 8-495-945-80-20

www.mnioi.ru

e-mail: mnioi@mail.ru