

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.025 ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 6 октября 2023г., протокол № 6

О присуждении Петровой Альбине Сергеевне, гражданки России, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему: «Механизмы гибели опухолевых клеток при фотоактивации новых производных хлорина» по специальностям 1.5.4. Биохимия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия в виде рукописи принята к защите 16 июня 2023 г., протокол № 5, диссертационным советом ПДС 0300.025 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6; Приказ от 21 апреля 2023 года № 211).

Соискатель Петрова Альбина Сергеевна 1992 года рождения, гражданка России, в 2016 году с отличием окончила программу магистратуры Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский технологический университет» по направлению 04.04.01. Химия.

С 2016 по 2020 год Петрова А.С. обучалась в аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров, которую закончила по направлению подготовки 06.06.01. «Биологические науки» на кафедре биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН).

С 01.05.2023 по 30.04.2024 гг. она была прикреплена к кафедре биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы для подготовки диссертации к защите.

В настоящее время Петрова А.С. работает младшим научным сотрудником в лаборатории «Лучевые и биомедицинские нанотехнологии» ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный биофизический медицинский центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России и по совместительству ассистентом кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН).

Диссертация Петровой Альбины Сергеевны выполнена на кафедре биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

1. **Калинина Елена Валентиновна**, доктор биологических наук (03.01.04. Биохимия), профессор, профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
2. **Штиль Александр Альбертович**, доктор медицинских наук (14.01.12. Онкология), заведующий лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

- **Посыпанова Галина Ароновна**, Россия, доктор биологических наук (03.01.04. Биохимия), ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и молекулярной медицины Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»;
- **Бойчук Сергей Васильевич**, Россия, доктор медицинских наук (14.00.16. - Патологическая физиология; 14.00.36. - Аллергология и иммунология), профессор, член-корреспондент Академии Наук Республики Татарстан, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- **Якушева Елена Николаевна**, Россия, доктор медицинских наук (14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, 5 статей и 6 тезисов докладов, все по теме диссертации. Из них 2 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем публикаций РУДН» и «Перечнем публикаций ВАК РФ», 9 работ опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus и Web of Science. Общий объем публикаций – 6,2 п.л. Авторский вклад - 83 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Ol'shevskaya V.A., Alpatova V.M., Radchenko A.S., Ramonova A.A., Petrova A.S., Tatarskiy V.V., Zaitsev A.V., Kononova E.G., Ikonnikov N.S., Kostyukov A.A., Egorov A.E., Moisenovich M.M., Kuzmin V.A., Bragina N.A., Shtil A.A. β -Maleimide substituted meso-arylporphyrins: Synthesis, transformations, physico-chemical and antitumor properties. *Dyes and Pigments*, 2019, 171, 107760.
2. Grin M.A., Tikhonov S.I., Petrova A.S., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Tatarskiy V.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kalinina E.V., Chernov N.N., Shtil A.A., Mironov A.F., Kaprin A.D., Filonenko E.V. New Derivatives of Bacteriochlorophyll a With Au (I) Complexes Are Potent Antitumor Agents in the Dark and Upon Light Activation. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2020, 20(1), 49-58.
3. Ol'shevskaya V.A., Zaitsev A.V., Petrova A.S., Arkhipova A.Yu., Moisenovich M.M., Kostyukov A.A., Egorov A.E., Koroleva O.A., Golovina G.V., Volodina Yu.L., Kalinina E.V., Kuzmin V.A., Sakurai Yo., Tanaka H., Miyoshi N., Shtil A.A. The synthetic fluorinated

- tetracarboranylchlorin as a versatile antitumor photoradiosensitizer. *Dyes and Pigments*, 2021, 186, 108993.
4. Spector D.V., Pavlov K.G., Akasov R.A., Vaneev A.N., Erofeev A.S., Gorelkin P.V., Nikitina V.N., Lopatukhina E.V., Semkina A.S., Vlasova K.Yu., Skvortsov D.A., Roznyatovsky V.A., Ulyanovskiy N.V., Pikovskoi I.I., Sypalov S.A., Garanina A.S., Vodopyanov S.S., Abakumov M.A., Volodina Yu.L., Markova A.A., Petrova A.S., Mazur D.M., Sakharov D.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Krasnovskaya O.O. Prodrugs with Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Axial Position. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022, 65(12), 8227-8244.
 5. Kalinina E.V., Andreev Y.A., Petrova A.S., Lubova K.I., Shtil' A.A., Chernov N.N., Novichkova M.D., Nurmuradov N.K. Redox-Dependent Expression of Genes Encoding NADPH Oxidase 5 and the Key Antioxidant Enzymes during Formation of Drug Resistance of Tumor Cells to Cisplatin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2018, 165(5), 678-681.

В опубликованных статьях представлены результаты впервые изученной темновой токсичности и внутриклеточного накопления нового производного хлорина – фторборхлорина (ФБХ), эффект фотоактивации ФБХ, который вызывает гибель опухолевых клеток (как чувствительных, так и обладающих устойчивостью к противоопухолевым препаратам) путем быстрого фотонекроза. В статьях описаны впервые установленные режимы (доза лекарственной формы ФБХ, параметры освещения и нейтронного пучка) для фотодинамического и бор-нейтронозахватного воздействий и показана эффективность использования ФБХ как нового фоторадиосенсибилизатора при сочетанном действии фотодинамической терапии (ФДТ) и борнейтронозахватной терапии в модели трансплантированной меланомы у лабораторных мышей.

Результаты диссертационной работы включены в патент «Борированные производные фторированных бактериохлоринов и их металлокомплексов, обладающих противоопухолевой активностью» (Патент РФ № 2615770 от 21.12.2015/Зарегистрирован 11.04.2017 Бюллетень Роспатента. – 2017. – № 11).

На автореферат диссертации поступили **5** положительных, не содержащих критических замечаний отзывов:

- **Вавилин Валентин Андреевич (РФ)**, доктор медицинских наук (03.01.04. Биохимия), профессор, член-корреспондент РАН, Директор НИИ Молекулярной биологии и биофизики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ).

Отзыв положительный. Замечаний нет.

- **Абилев Серикбай Каримович (РФ)**, доктор биологических наук (03.00.15. Генетика, 03.00.16. Экология), профессор, главный научный сотрудник Лаборатории экологической генетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской Академии Наук».

Отзыв положительный, замечаний нет.

- **Дубинина Татьяна Валентиновна (РФ)**, кандидат химических наук (02.00.03. Органическая химия), ведущий научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Отзыв положительный, замечаний нет.

- **Киямова Рамзия Галлямовна (РФ)**, доктор биологических наук (03.01.03. Молекулярная биология), заведующая кафедрой биохимии, биотехнологии и фармакологии Института

фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Отзыв положительный, замечаний нет.

- **Белых Елена Сергеевна (РФ)**, кандидат биологических наук (03.00.01. Радиобиология), научный сотрудник Института биологии Федерального исследовательского центра Коми научного центра Уральского отделения Российской Академии Наук.

В целом, отзыв на автореферат положительный, но имеется и несколько замечаний в виде пожеланий и рекомендаций:

1. Из представленных в автореферате данных непонятно, какие концентрации вещества использовали в экспериментах по исследованию его накопления в клетках?
2. Одинаковые ли концентрации соединений были использованы для оценки поглощения разными линиями клеток?
3. Учитывали ли число клеток в суспензии и размер клеток разных линий?
4. Определяли ли фототоксичность всех использованных в работе соединений и линий клеток при облучении красным светом?
5. Так как целью работы было исследование механизма гибели опухолевых клеток при фотоактивации новых производных хлоринов, было бы хорошо продемонстрировать не только поглощение исследуемых хлоринов, но и их распределение внутри клетки.
6. Действительно ли токсичность препарата обусловлена повреждением клеточных мембран из-за его накопления в билипидном слое мембран?
7. Желательно, чтобы были приведены электронные спектры поглощения исследованных соединений.

Обоснование выбора официальных оппонентов диссертационным советом

Выбор официальных оппонентов обоснован их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертационной работы.

Оппоненты по специальности 1.5.4. Биохимия:

- **Посыпанова Галина Ароновна** является крупным специалистом в области биохимии и онкологии, в частности, в сфере её научных интересов находятся вопросы изучения внутриклеточных механизмов влияния биологически-активных веществ и комплексных соединений-наночастиц на опухолевые клетки, а также, разработка и изучение механизмов воздействия новых противоопухолевых агентов в сочетании с лучевыми воздействиями на опухолевые клетки, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Posypanova G.A., Ratushnyak M.G., Semochkina Y.P., Strepetov A.N. Response of murine neural stem/progenitor cells to gamma-neutron radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2022; 98(10):1559-1570.
doi: 10.1080/09553002.2022.2055802. PMID: 35311625.
2. Poltavets, Y.I., Zhirnik, A.S., Zavarzina, V.V., Semochkina Yu.P., Shuvatova V.G. , Anna A. Krasheninnikova A.A., Sergey V. Aleshin S.V. , Dronov D.O. , Vorontsov

- E.A., Balabanyan V.Yu, Posypanova G.A. In vitro anticancer activity of folate-modified docetaxel-loaded PLGA nanoparticles against drug-sensitive and multidrug-resistant cancer cells. *Cancer Nanotechnology*, 2019, 10, 2. <https://doi.org/10.1186/s12645-019-0048-x>.
3. Yakusheva A, Titchenko N, Egorova B, Matazova E, Podkhalyuzina N, Osipov V, Khachatryan D, Avdeev D, Posypanova G, Kalmykov S. From octreotide to shorter analogues: Synthesis, radiolabeling, stability. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019; 62(11):718-728. doi: 10.1002/jlcr.3799. PMID: 31410877.

- **Якушева Елена Николаевна** является одним из ведущих специалистов в области биохимии, связанной с исследованием процессов окислительного стресса в опухолевых клетках, подвергающихся повышенному окислительному стрессу, что приводит к активации процессов повреждения внутриклеточных структур, особенно при применении препаратов и лучевой терапии. Изучение механизмов гибели чувствительных и резистентных опухолевых клеток в ответ на фотоокислительный стресс является одной из задач диссертационного исследования.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Abalenikhina, Y.V., Erokhina, P.D., Mylnikov, P.Y., Shchulkin A.V., Yakusheva E.N. Functioning of the P-glycoprotein Membrane Transport Protein under Conditions of the Inhibition of Glutathione Synthesis. *Appl Biochem. Microbiol*, 2022, 58, 232–242. <https://doi.org/10.1134/S0003683822030024>
2. Abalenikhina YV, Myl'nikov PY, Shchul'kin AV, Chernykh IV, Yakusheva EN. Regulation and Role of Hypoxia-Induced Factor 1 α (HIF-1 α) under Conditions of Endogenous Oxidative Stress In Vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(3):312-316. doi: 10.1007/s10517-022-05540-0. PMID: 35844025.
3. Shchulkin AV, Abalenikhina YV, Mylnikov PY, Chernykh IV, Yakusheva EN. Assessment of Malondialdehyde Belonging to Modulators and Substrates of the P-Glycoprotein Transporter Protein. *Dokl Biochem Biophys*. 2022; 507(1): 247-255. doi: 10.1134/S1607672922060096. PMID: 36786982.

Оппонент по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия:

- **Бойчук Сергей Васильевич** является ведущим специалистом в области онкологии, компьютерного дизайна новых противоопухолевых препаратов, занимающимся поиском и исследованием механизмов действия новых синтезированных препаратов-ингибиторов, обладающих эффективным действием на клетки опухолей, особенно резистентных к используемым в клинической практике препаратам, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Guseva GB, Antina EV, Berezin MB, Smirnova AS, Pavelyev RS, Gilfanov IR, Shevchenko OG, Pestova SV, Izmet'ev ES, Rubtsova SA, Ostolopovskaya OV, Efimov SV, Klochkov VV, Rakhmatullin IZ, Timerova AF, Khodov IA, Lodochnikova OA, Islamov DR, Dorovatovskii PV, Nikitina LE, Boichuk SV. Design, Spectral Characteristics, Photostability, and Possibilities for Practical Application of BODIPY FL-Labeled Thioterpenoid. *Bioengineering (Basel)*. 2022; 9(5):210. doi: 10.3390/bioengineering9050210. PMID: 35621488; PMCID: PMC9138141.
2. Boichuk S, Syuzov K, Bikinieva F, Galembikova A, Zykova S, Gankova K, Igidov S, Igidov N. Computational-Based Discovery of the Anti-Cancer Activities of Pyrrole-Based Compounds Targeting the Colchicine-Binding Site of Tubulin. *Molecules*.

2022; 27(9):2873. <https://doi.org/10.3390/molecules27092873>.

3. Boichuk S, Dunaev P, Mustafin I, Mani S, Syuzov K, Valeeva E, Bikinieva F, Galembikova A. Infigratinib (BGJ 398), a Pan-FGFR Inhibitor, Targets P-Glycoprotein and Increases Chemotherapeutic-Induced Mortality of Multidrug-Resistant Tumor Cells. *Biomedicines*. 2022; 10(3):601. doi: 10.3390/biomedicines10030601. PMID: 35327403; PMCID: PMC8945560.
4. Mani S, Hande A, Boichuk S. Triple-Negative Breast Cancer: the Current Aspects of Pathogenesis and Therapies. *BioNanoScience*. 2022; 12(4):1404. <https://doi.org/10.1007/s12668-022-00991-1>.
5. Galembikova, A., Boichuk, S. Targeting of AKT-Signaling Pathway Potentiates the Anti-cancer Efficacy of Doxorubicin in A673 Ewing Sarcoma Cell Line. *BioNanoSci*. 2021, 11, 1070–1082. <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00901-x>.

Диссертационный совет ПДС 0300.025 отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная задача биохимии и онкологии, заключающаяся в изучении механизмов гибели чувствительных и резистентных опухолевых клеток при фотоактивации новых производных хлоринов. Результаты диссертационной работы включены в патент «Борированные производные фторированных бактериохлоринов и их металлокомплексов, обладающих противоопухолевой активностью» (Патент РФ № 2615770 от 21.12.2015/Зарегистрирован 11.04.2017 Бюллетень Роспатента. – 2017. – № 11).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- впервые проведена оценка цитотоксичности и фотодинамической активности нового производного хлорина, синтезированного в Институте элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН.
- на основании экспериментальных исследований нового производного хлорина установлена его высокая противоопухолевая эффективность в сочетании с фотодинамической терапией (ФДТ) на культуре опухолевых клеток и показана его перспективность для углубленного биологического и клинического изучения.
- полученные в процессе исследования результаты имеют значение для разработки новых комплексов цитостатиков в качестве противоопухолевых препаратов, что является особенно важным для экспериментальной и клинической онкологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- работа выполнена с использованием современных методов биохимии, молекулярной биологии и онкологии;
- выбор методологии обоснован и полностью представлен в тексте работы;
- в работе использованы современные методики сбора материала и статистической обработки полученных результатов исследования.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов диссертационной работы. Автором самостоятельно проведены: аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, планирование, подготовка и проведение всех экспериментов. Автором проведена систематизация, анализ и статистическая обработка полученных данных, подготовлены к публикации материалы по теме диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Заключение диссертационного совета подготовлено председателем экспертной комиссии, доктором биологических наук, профессором Муронцом В.И., заведующим Отделом НИИ

физико-химической биологии клетки им. А.Н. Белозерского, ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Членами экспертной комиссии: доктором биологических наук, профессором кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы Лукашевой Е.В. и доктором биологических наук, профессором кафедры биохимии имени академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы Ждановым Д.Д.

На заседании 6 октября 2023 г. диссертационный совет ПДС 0300.025 принял решение присудить Петровой Альбине Сергеевне ученую степень - кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.4. Биохимия и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **12** человек, из них **7** докторов наук по специальности 1.5.4. Биохимия и **5** докторов наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **15** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – **12**, против – **0**, недействительных бюллетеней – **0**.

Председательствующий на заседании ПДС 0300.025

В.С. Покровский

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.025

Е.В. Лукашева

6 октября 2023 г.

