

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора
Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего
образования "Российский химико-
технологический университет
имени Д.И. Менделеева",
дoктор технических наук, профессор



И.В. Воротынцев

« 16 » мая 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева" на диссертационную работу Деминой Полины Андреевны «Конструкции на основе полимер-модифицированных наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией для применения в биомедицине», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология

Актуальность работы. Использование многофункциональных конструкций на основе флуоресцентных наночастиц имеет большой потенциал для решения актуальных задач биомедицины. Наиболее перспективными являются наночастицы с антистоксовой фотолюминесценцией (АН), обладающие уникальными оптическими свойствами. Возбуждение светом ближнего инфракрасного диапазона спектра (975 нм), попадающим в «окно прозрачности» биологической ткани, обеспечивает глубокое зондирование и определяет широкие возможности применения данных наночастиц: от визуализации до инициирования фотохимических реакций непосредственно в целевой области. Однако их успешное использование в биомедицине определяется свойствами поверхности и возможно только после модификации биосовместимыми соединениями. Эта актуальная задача решается в диссертационной работе Деминой П.А., целью которой является получение многофункциональных конструкций на основе наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией для проведения визуализации, терапии патологически измененных тканей и решения задач тканевой инженерии. Разработка конструкций для столь

разнообразного применения в биомедицине на основе единого класса наночастиц имеет большой потенциал, поскольку значительно упрощает и увеличивает эффективность работы благодаря схожим условиям синтеза наночастиц, методам их характеристики, подходам к модификации их поверхности.

Научная новизна исследования Деминой П.А. не вызывает сомнений. В результате проведенной работы разработаны подходы к модификации поверхности наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией коломиновой кислотой, что предотвратило ускоренное выведение наночастиц из кровотока и увеличило их время циркуляции в кровотоке в три раза по сравнению с наночастицами, модифицированными полиэтиленгликолем, наиболее успешно используемым в настоящее время полимером-модификатором поверхности. Получены многофункциональные конструкции на основе агрегатов полимерных мицелл, содержащие наночастицы с антистоксовой фотолюминесценцией и лекарственный препарат доксорубин. Модификация поверхности термочувствительным полимером, поли-N-винилкапролактамом, позволила осуществить контролируемое высвобождение фармпрепарата в ответ на облучение светом ближнего инфракрасного диапазона спектра, а декорирование поверхности наночастицами серебра увеличило эффективность не только скорости нагрева, но и терапевтического действия, что было подтверждено торможением роста ксенографта аденокарциномы молочной железы SK-BR-3. Для получения структурированных полимерных конструкций из диакрилата полиэтиленгликоля или винилсодержащих гиалуроновой кислоты/желатина была разработана система фотоинициирования под действием ближнего ИК-излучения на основе наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией, растворимого или нерастворимого в воде фотоинициатора и диакрилата полиэтиленгликоля.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в разработке подходов к созданию конструкций на базе одного вида флуоресцентных наночастиц для проведения диагностических исследований патологически измененных тканей, сочетанной диагностики и терапии солидных опухолей, а также для инициирования процесса фотополимеризации глубокопроникающим ближним ИК-излучением, что может быть использовано в научно-исследовательских институтах медицинского и биотехнологического направления, например, в ФГБОУ ВО Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовском Университете), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУН ИБХ РАН им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений: исследования выполнены с использованием современных высокоточных методов и оборудования, результаты описаны точно и подробно, полученные данные адекватны поставленным задачам и соответствуют научным работам высокого уровня. Диссертационная работа изложена логично и последовательно. Результаты работы опубликованы в 10 научных статьях в рецензируемых журналах мирового уровня, а также были представлены на российских и международных конференциях.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа изложена на 127 страницах и содержит следующие разделы: список основных сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, благодарности и список использованной литературы, состоящий из 185 ссылок на первоисточники. Работа содержит 51 рисунок.

В разделе «Введение» сформулирована актуальность исследования, поставлена цель и определены задачи работы. Представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, основные положения, выносимые на защиту, а также сведения о личном вкладе, апробации и публикациях по результатам исследования.

Раздел «Обзор литературы» дает в достаточной мере представление о наночастицах с антистоксовой фотолюминесценцией и их применении в биомедицине. Подробно описаны методы получения, существующие подходы к гидрофилизации поверхности данных наночастиц, а также функционализации их поверхности как синтетическими, так и природными полимерами. Представленный широкий диапазон областей применения АН свидетельствует об их большом потенциале в биомедицинских исследованиях. Обзор литературы подготовлен с использованием значительного числа публикаций, включая исследования последних лет, написан понятно и дает хорошее представление о состоянии науки в данной области.

В разделе «Материалы и методы» подробно описаны все реактивы, использованные в работе, все исследования выполнены на современном высокоточном оборудовании, а набор методов адекватен поставленным задачам и демонстрирует высокую компетенцию автора диссертационной работы.

Раздел «Результаты и их обсуждение» состоит из двух основных частей: «Создание полимер-модифицированных наноконструкций на основе АН» и «Биомедицинское применение наноконструкций на основе АН». В первой части подробно описаны подходы к гидрофилизации поверхности наночастиц, а полученные образцы

охарактеризованы целым рядом методов (ИК-Фурье спектроскопией, методом динамического светорассеяния, просвечивающей электронной микроскопией). Гидрофилизация поверхности наночастиц создает условия для дальнейшей функционализации их поверхности биосовместимыми соединениями. Предложены подходы к функционализации поверхности наночастиц коллоидной кислотой. Такие наноконструкции во второй части работы рассмотрены как нетоксичные агенты, способные длительно циркулировать в кровотоке и эффективно накапливаться в области воспаления и солидной опухоли, что, в свою очередь, было продемонстрировано для прижизненной визуализации патологически измененных тканей. В первой части рассмотрен подход к созданию конструкций на основе агрегатов полимерных мицелл с включенными наночастицами и их функционализация термочувствительным полимером (поли-N-винилкапролактамом). Эти конструкции во второй части работы были использованы для включения терапевтического препарата и исследовано его контролируемое высвобождение при нагревании. Проведены *in vitro* и *in vivo* исследования, в которых доказана возможность проведения одновременной химио- и фототермической терапии, что приводит к торможению роста солидной опухоли. Полимер-модифицированные наноконструкции получены также путем формирования полимерного слоя из полиэтиленгликоля контролируемой толщины на поверхности АН в процессе полимеризации под действием света ближнего инфракрасного диапазона спектра. Для инициирования реакции полимеризации ближним ИК-излучением предложена система, состоящая из диакрилата полиэтиленгликоля, наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией, фотоинициатора (растворимого или нерастворимого в воде). Полученная система охарактеризована, представлен механизм переноса энергии от наночастицы к молекулам фотоинициатора в зависимости от типа фотоинициатора. Во второй части работы продемонстрировано, что такая система может быть использована для фотоотверждения винилсодержащих природных полимеров, таких как гиалуроновая кислота и желатин, а также для получения полимерных структур со сложной архитектурой.

«Выводы» состоят из 6 пунктов, полностью соответствуют поставленным задачам, а их достоверность не вызывает сомнения.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы.

Вопросы и замечания

В целом диссертация Деминой П.А. производит положительное впечатление. Вместе с тем, по ней можно сделать ряд замечаний:

- (1) Черно-белые рисунки, например, рис. 3.23 затрудняют восприятие информации. Необходимо введение дополнительных поясняющих элементов.
- (2) Текст диссертации содержит опечатки и некоторые стилистические ошибки, повторы.
- (3) В работе продемонстрирована гидрофилизация поверхности наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией полиэтиленмином. Чем определяется выбор молекулярной массы и использование разветвленного полимера?
- (4) В части «Материалы и методы» представлена информация об удалении не связавшегося с поверхностью наночастиц полимера методом центрифугирования. Необходимо указывать режим работы центрифуги в g, а не в об/мин. Это даст возможность воспроизвести результаты с использованием центрифуг других производителей.
- (5) В части «Материалы и методы» не указан компонент, используемый в работе для получения покрытия из полиэтиленгликоля, хотя он представлен в «Результатах и их обсуждении». Чем обоснован выбор производного полиэтиленгликоля и его молекулярной массы?

Приведенные выше замечания не снижают ценности диссертационной работы и значимости полученных результатов.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Деминой П.А. «Конструкции на основе полимер-модифицированных наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией для применения в биомедицине» соответствует паспорту научной специальности 1.5.6. Биотехнология (направления исследования п. 16). Диссертация Деминой Полины Андреевны «Конструкции на основе полимер-модифицированных наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией для применения в биомедицине» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача получения multifunctional конструкций на основе единой платформы в виде наночастиц с антистоксовой фотолюминесценцией для визуализации, терапии патологически измененных тканей и решения задач тканевой инженерии, имеющая существенное значение для развития таких областей знаний, как биотехнология и биомедицина, и полностью соответствует требованиям предъявляемым к кандидатским диссертациям (в том числе п. 9), установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 г. №1539; 26.09.2022 г. №1690;

26.01.2023 г. №101), а ее автор, Демина Полина Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.5.6. Биотехнология.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и утвержден на заседании кафедры биоматериалов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (протокол № 4 от 15 мая 2024 г.)

Отзыв подготовил:

доктор химических наук (02.00.06 – Высокомолекулярные соединения),
доцент, заведующий кафедрой биоматериалов Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Российский
химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева"

Межуев Ярослав Олегович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева" (РХТУ имени Д.И. Менделеева, 125047, г. Москва, Миусская
площадь, д. 9, стр. 1, телефон +7 (499) 972-48-08, e-mail: mezhuev.i.o@muctr.ru)

Подпись

Межуева Ярослав Олеговича

доктора химических наук, доцента, заведующего кафедрой биоматериалов
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования "Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева"

у д о с т о в е р я ю

Ученый секретарь

Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

"Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева"

доктор технических наук, профессор

« 16 »

2024 г.



Николай Александрович Макаров