

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук Ванеева Александра Николаевича**  
**на тему: «Нанокapилляpные сенсоры для мониторинга клеточных**  
**метаболитов в биологических системах»**  
**по специальности 1.5.6. Биотехнология**

Диссертационная работа Ванеева А.Н. посвящена современной тематике исследований, связанной с разработкой нанокapилляpных сенсоров для определения клеточных метаболитов в условиях *in vitro/ in vivo*. Развитие сенсорики во всем мире относится к одному из самых приоритетных направлений исследований, поэтому выполнение этой работы своевременно, востребовано, актуально. Работа основана на принципиально новых подходах, и характеризуется ярко выраженными инновационными результатами, что нашло отражение в формулировке защищаемых положений.

В своей диссертационной работе соискатель впервые разработал методы для определения уровня активных форм кислорода (АФК), молекулярного кислорода и соединений платины Pt (II) внутри единичных живых клеток, клеточных сфероидов и животных моделей *in vivo*, используя нанокapилляpные сенсоры. Данные методы позволили выполнить высокоточные измерения на уровне отдельных живых клеток и сложных биологических структур (мозг крысы, опухоль мыши), что предоставляет уникальные возможности для глубокого изучения динамических процессов в клетках и тканях. Стоит отметить, что достигаемое при этом высокое пространственно-временное разрешение способствует развитию новых подходов в биомедицинских исследованиях и совершенствованию диагностических технологий.

Диссертационная работа А.Н. Ванеева изложена по традиционному плану, состоящему из введения, обзора литературы, материалов и методов,

использованных в работе, результатов работы и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы из 261 ссылки, на 204 страницах, включает 74 рисунка и 12 таблиц.

В обзоре литературы автором рассматриваются современные методы определения дофамина, молекулярного кислорода и АФК в различных живых организмах *in vitro* и *in vivo*. Рассмотрены типы микро, наноэлектродов, используемых для определения метаболитов, их принципы, преимущества и недостатки. Обсуждаются проблемы обнаружения при проведении *in vivo* экспериментов и соответствующие принципы их преодоления. Рассмотрены наномасштабные электрохимические процессы и основные проблемы работы с наноэлектродами.

В экспериментальной части автором представлены использованные материалы, оборудование и методы. Хотелось бы отметить большое количество современных подходов и методов анализа из различных областей, которые использовал автор в своей работе – это методы клеточной биологии, биохимии, энзимологии, электрохимии, аналитической химии, которые довольно подробно и исчерпывающе расписаны.

В разделе результатов и их обсуждении последовательно обсуждаются экспериментальные результаты, соответствующие защищаемым положениям, а также приводится грамотная их интерпретация и подробный анализ. Обсуждение проводится на высоком научном уровне и содержит большое количество оригинальных и новых данных. Выводы, сделанные в работе достоверны и напрямую связаны с проведенными экспериментами.

Список литературы достаточно полон, приведены все основные статьи, необходимые для критического анализа литературных и экспериментальных данных.

Научная новизна подходов и результатов диссертации, их теоретическая и практическая значимость не вызывает сомнений. Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, изложенных в диссертации, определяется большим объемом



экспериментального материала, полученного с применением современных подходов.

Диссертационная работа Ванеева А.Н. выполнена на высоком экспериментальном уровне с применением современных методов исследования. Заключение работы и выводы подкреплены подробным описанием проведенных экспериментов. Диссертационная работа не содержит существенных недостатков, которые могли бы препятствовать ее успешной защите. Тем не менее, в отношении работы можно сделать несколько замечаний и вопросов, организованных в порядке важности.

1. В результатах показано увеличение концентрации АФК на глубине 1000-1500 мкм в опухоли, что, согласно авторской интерпретации, связано с проникновением доксорубина внутрь опухоли. Однако, как правило, накопление химиотерапевтических соединений гораздо меньше в ядре опухоли, которое даже бывает некротическим. Возможны артефакты измерения? И если нет, то каковы механизмы такого необычного распределения Докса и АФК ?
2. Доцетаксел и ПСМА-Доц оказывают влияние на гибель клеток в клеточных линиях, однако представлены только результаты концентрации АФК. Есть данные цитотоксичности? Коррелируют с данным концентрации АФК?
3. Комментарий: Интересно было бы провести измерения  $H_2O_2$  в резистентных клетках.
4. Какова селективность сенсора  $O_2$  на фоне АФК, скажем,  $H_2O_2$  ?
5. Как измеренные значения внутриклеточного  $H_2O_2$  соотносятся со значениями, измеренные химическими (BioTracker Green Free) и белковыми зондами (HyPer)?

6. В клеточных экспериментах использовались концентрации цисплатина, 100 мкМ, существенно превышающие IC50, и не представлены результаты цитотоксичности.
7. В автореферате нет рисунков 3 Ж,З,И.
8. Во введении автор классифицирует нейротрансмиттеры как метаболиты, что не соответствует строгому определению метаболитов.
9. Часто используются термины, как, например, «намного выше, чем в контрольной клетке». При ближайшем рассмотрении, оказывается, что выше 2 раза? Рекомендуется «намного» выражать в числах.

Следует отметить, что указанные замечания не являются принципиальными и не снижают ценности диссертационной работы, которая безусловно, заслуживает высокой оценки.

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 статей в научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, 4 патента на изобретение и 11 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Подводя итоги, стоит отметить, что диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.6. Биотехнология (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Ванеев Александр Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,  
руководитель группы Научного центра трансляционной медицины  
Автономной некоммерческой образовательной организации высшего  
образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Звягин Андрей Васильевич



26.11.2024

Контактные данные:

тел.: +7 909 , e-mail: zvyagin\_a\_v@staff.sechenov.ru  
Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:  
03.01.02 – Биофизика

Адрес места работы:

354340, Российская Федерация, Краснодарский край, федеральная  
территория «Сириус», Олимпийский пр., д.1  
Автономная некоммерческая образовательная организация высшего  
образования «Научно-технологический университет «Сириус», Научный  
центр трансляционной медицины  
тел.: +7 909 , e-mail: zvyagin.av@talantiuspeh.ru

Подпись сотрудника Автономной некоммерческой образовательной  
организации высшего образования «Научно-технологический университет  
«Сириус» А.В. Звягина удостоверяю:

Исполняющий обязанности Директора  
АНОО ВО «Университет «Сириус»

А.С. Гусев