

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата физико-математических наук**  
**Цуриковой Ульяны Александровны**  
**на тему: «Оптический отклик кремниевых наночастиц-**  
**соносенсибилизаторов в контроле процессов их взаимодействия с**  
**живыми клетками»**  
**по специальности 1.3.21 – «Медицинская физика»**

Диссертационная работа Цуриковой Ульяны Александровны, прежде всего, посвящена развитию фундаментальных физических основ диагностики и направленного терапевтического воздействия на живые системы с применением таких пористых наноструктур как наночастицы пористого кремния. В частности, автором предложены и эмпирически апробированы методы для активации сонодинамических свойств пористых наночастиц, а также модели, позволяющие прогнозировать их биodeградацию, бактериоцидные свойства и токсичность на примере раковых клеток *in vitro*.

Актуальность темы исследования Ульяны Александровны очевидна и не вызывает сомнений, поскольку вместе с беспрецедентными достижениями наномедицины существует проблема внедрения новых продуктов в практические сферы нашей жизни, прежде всего в область здравоохранения, что вероятно связано с недостатком нашего понимания связи структурно-физических характеристик наночастиц с биорастворимостью, выведением их из организма, токсичностью и биоактивностью.

Диссертация Цуриковой У.А. состоит из введения, шести глав, заключения, основных результатов и выводов, списка литературы. Полный объем диссертации - 142 страницы, диссертация содержит 78 рисунков, 5 таблиц, список литературы включает в себя 130 наименований.

Во введении описан круг вопросов, затрагиваемый диссертацией, охарактеризована актуальность, практическая значимость и новизна работы, а также изложено ее краткое содержание.

**Глава 1** диссертации представляет собой обзор методов синтеза пористых наноструктур кремния, включая электрохимическое и металл-стимулированное химическое травление пористых пленок, их измельчение до наночастиц. Приводятся основные физико-химические характеристики получаемых наноструктур, а также методы экспериментальных оценок этих свойств. Раскрыты методы динамическому рассеянию света на поверхности наночастиц для анализа их поверхностных и зарядовых свойств, инфракрасной спектроскопии для анализа химического состава, спектроскопии комбинационного рассеяния для измерения оптических свойств и размеров кристаллов и фотолюминесценции, связанной с квантово-размерными эффектами.

**Глава 2** диссертации представляет собой обзор биомедицинских применений наночастиц пористого кремния. В тексте акцентируется внимание на таких ключевых свойствах, как биodeградация и отсутствие токсичности. Приводятся ссылки на исследования, демонстрирующие возможность управления свойствами биodeградации и биоактивности через модификацию поверхности наночастиц с помощью внешних физических воздействий, таких как свет, ультразвук и электромагнитное излучение. Важно учитывать внешние характеристики системы по отношению к наночастицам, включая температуру, уровень кислотности и давление. Более высокая пористость материалов способствует увеличению площади поверхности и улучшению взаимодействия с окружающей средой. Размер пор также играет значительную роль в биodeградации: наночастицы быстрее разлагаются в физиологических растворах, выделяя ортокремниевую кислоту, которая безопасно выводится из организма. В отдельном разделе главы рассматривается использование пористых наночастиц кремния в качестве сенсibilизаторов ультразвука, что приводит к разрушению клеток за счет локализации кавитационных

процессов. Это делает пористый кремний многообещающим материалом для разработки новых методов борьбы с раком.

**Глава 3** посвящена разработке методов синтеза пористых кремниевых наночастиц из пористых кремниевых нанонитей и пленок и характеристики структурных и оптических свойств полученных образцов. Соответственно, сравниваются методы металл-стимулированного травления (МСХТ) и электрохимического травления и методы измельчения кремниевых нанонитей, пористых кремниевых пленок и перфорированных кремниевых пленок. Показано, что степень пористости исходного материала и выбранные методы обработки влияют на размер наночастиц и их удельную поверхность. Установлено, что использование перфорированных пленок пористого кремния позволяет получать наночастицы с узким распределением размеров и высокой монодисперсностью. Наночастицы, созданные из пористых пленок, демонстрируют высокую фотолюминесценцию, что обусловлено квантово-размерными эффектами. Использование современных методов анализа, таких как сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия, динамическое рассеяние света и спектроскопия комбинационного рассеяния, позволило подробно исследовать структурные и оптические свойства наночастиц. Впервые была установлена корреляция между методами синтеза, размером нанокристаллов и их фотолюминесцентными характеристиками. Показано, что уменьшение размера наночастиц приводит к сдвигу спектров фотолюминесценции в коротковолновую область, что связано с квантово-размерными эффектами. Глава подчеркивает значимость разработанных методов получения пористых кремниевых частиц для их дальнейшей функционализации и использования в диагностике и терапии. Полученные результаты обладают оригинальным характером и вносят значительный вклад в развитие методологии синтеза биомедицинских наноматериалов.

**В Глава 4** проводится исследование цитотоксических свойств кремниевых наночастиц с использованием методов: Вестерн-блот анализа и проточной цитометрии, МТТ-теста. Полученные результаты низкой

цитотоксичности коррелируются друг с другом. Исследуется локализация пористых наночастиц кремния в живых клетках методом люминесцентной конфокальной микроскопии возбуждением при длинах волн 405 нм и 488 нм. Было выявлено, что большая часть наночастиц проникает внутрь клеток и локализуется в их цитоплазме.

В **Главе 5** проведено исследование растворения наночастиц кремния в модельных биожидкостях в живых клетках оптическими методами, такими как люминесцентная конфокальная микроскопия и комбинационное (рамановское) рассеяние света. Показано, что пористые наночастицы растворяются значительно быстрее, чем непористые. Спектральными методами продемонстрированы различия в поведении наночастиц в процессе растворения. В условиях инкубации в живых клетках показано, что пористые наночастицы быстрее интернализуются и деградируют, что делает их более перспективными для биомедицинских приложений. Также в главе впервые показано, что нелюминесцирующие наночастицы пористого кремния можно визуализировать в клетках с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния. На основании проведенных исследований предложена модель захвата и биodeградации пористых кремниевых наночастиц раковыми клетками.

В **Главе 6** рассматривается исследование кавитационной активности водных суспензий наночастиц кремния с различной степенью гидрофобности поверхности в качестве эффективных сенсibilизаторов ультразвука для уничтожения раковых клеток и бактерий. В главе предложена методика создания наночастиц пористого кремния с гидрофильной поверхностью и гидрофобными порами, которые сохраняют стабильную кавитационную активность в течение как минимум 5 дней хранения в воде, а пороги акустической кавитации для таких наночастиц значительно ниже в сравнении с суспензиями гидрофильных наночастиц пористого кремния и чистой водой, что открывает возможность селективного разрушения раковых клеток в условиях низкоинтенсивного терапевтического ультразвука. Исследования in

in vitro продемонстрировали, что превышение порога кавитации, инициируемое наночастицами, приводит к резкому снижению жизнеспособности клеток за счет механического воздействия микропузырьков, образующихся в процессе кавитации. При этом без ультразвуковой активации наночастицы демонстрируют высокую биосовместимость.

Достоверность полученных результатов и сделанных соискателем выводов не вызывает сомнений, так как в работе использованы современные и наиболее надежные для решения поставленных задач экспериментальные техники, а все гипотезы эмпирически проверены. Основные научные результаты диссертации были опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных Web Of Science, Scopus, RSCI, и в изданиях из перечня, рекомендованного Минобрнауки России, по специальности 1.3.21 – «Медицинская физика» в соответствии с требованиями Диссертационного совета МГУ.

Между тем, необходимо отметить и ряд недостатков диссертационной работы:

1. Для расчета размера частиц из значения положения пика фотолюминесценции (ФЛ) автор использует формулу (1.59), где стоит величина  $d^{-1.39}$ . Данная формула получена из классического выражения для энергии электрона в потенциальном ящике, которое содержит величину  $d^{-2}$ . По-видимому, различие показателя степени при диаметре частиц определяется их форм-фактором – хотелось бы увидеть соображения на тему того, как этот показатель мог бы отличаться для кремниевых структур с различной морфологией – наночастиц и нанонитей.
2. Автор анализирует процесс растворения наночастиц по сдвигам спектров ФЛ и КР. Какой минимальный размер частиц можно определить из эксперимента, то есть, каким значениям  $d$  соответствуют максимальные детектируемые сдвиги ФЛ и КР?

3. На рис. 4.2 показана диаграмма, полученная методом проточной цитометрии, свидетельствующая об отсутствии цитотоксичности НЧ. При этом в левом нижнем квадранте в присутствии НЧ наблюдается значительно больший разброс параметров, чем в контрольном образце. С чем связан этот факт?
4. Важная часть работы посвящена оценке эффективности использования наночастиц ПК в качестве соносенсибилизаторов. Чем была мотивирована данная постановка задачи – почему было предположено, что НЧ-ПК могут являться эффективными соносенсибилизаторами?

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.3.21 – «Медицинская физика» (по физико-математическим 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 Цурикова Ульяна Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21 – «Медицинская физика».

Официальный оппонент:

Ширшин Евгений Александрович, доктор физико-математических наук, доцент кафедры квантовой электроники физического факультета

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный университет имени  
М.В.Ломоносова»

02.12.2024 г.



Ширшин Евгений Александрович

Контактные данные:

Тел.: +79104571247; e-mail: eshirshin@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:  
1.3.6 – «Оптика»

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

Подпись Е.А. Ширшин заверяю:



доктор физико-математических наук, ученый секретарь Ученого совета  
физического факультета федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования «Московский  
государственный университет имени М.В.Ломоносова», профессор  
Стремоухов Сергей Юрьевич