

ОТЗЫВ

официального оппонента

**на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук
Чудосай Юлии Викторовны**

**на тему: «Разработка бифункциональной платформы на основе наночастиц
магнетит-золото для тераностики онкологических заболеваний»**

по специальности 1.5.6. Биотехнология

Диссертационная работа Чудосай Ю.В. посвящена актуальной и перспективной междисциплинарной области исследований, находящейся на стыке молекулярной онкологии, медицины и наноматериалов. Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений, поскольку создание полифункциональных наноматериалов, сочетающих в себе диагностические и терапевтические свойства, является одним из приоритетных направлений. Комплексный подход к решению задач раннего выявления и целевого лечения злокачественных опухолей соответствует современным требованиям персонализированной медицины.

Автором впервые разработана и охарактеризована оригинальная бифункциональная платформа на основе полифункциональных наночастиц – янусов «магнетит–золото», модифицированных флуорофором и фотосенсибилизатором, предназначенная для тераностики (диагностики и терапии) онкологических заболеваний.

Научная новизна работы заключается в разработке оригинальных методик синтеза и направленной модификации полифункциональных наночастиц с заданными свойствами, обеспечивающими как эффективное взаимодействие с магнитным полем, так и флуоресцентную визуализацию и фотодинамическое воздействие без сильного вклада FRET-эффекта. Впервые предложена оригинальная методика сопряжения наночастиц с флуорофором и фотосенсибилизатором на основе хемосорбции и сильного химического

взаимодействия, обеспечивающих стабильность биоконъюгатов в физиологических условиях; показана возможность их применения как в диагностике, так и в терапии

опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*.

Степень обоснованности полученных результатов подтверждается применением широкого спектра аналитических методов: просвечивающей электронной микроскопии, спектроскопии, магнетометрии, также биологических тестов с опухолевыми клеточными линиями и моделями мышей с привитыми опухолями. В работе представлен всесторонний анализ структуры, свойств и биофункциональности созданных наноматериалов. Данные представлены системно, проанализированы критически, обсуждение результатов проведено с использованием принятых научных стандартов.

Практическая значимость заключается в возможном применении разработанной платформы в качестве прототипа для создания новых нанобиотехнологических препаратов, сочетающих высокую диагностическую точность и целенаправленное терапевтическое действие. Подход, реализованный автором, соответствует направлениям развития персонализированной медицины и таргетной терапии.

Структура диссертации является классической, она вполне логична, материал изложен на высоком научном уровне, иллюстративный материал подобран удачно. Обзор литературы охватывает ключевые мировые достижения в области тераностике и бифункциональных наноматериалов. Основные результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях.

Содержание автореферата соответствует материалам диссертации,

В рамках диссертационной работы автором были сформулированы и решены следующие задачи:

- Получение и физико-химическая характеристика стабильных водных коллоидных суспензий магнитных димерных наночастиц магнетит-золото несущих молекулы 13^1 аминобутиламид бактериохлорина e_6 (ФС) и сульфо - Су5 (ФФ), иммобилизованных на магнитную и золотую поверхности димерных наночастиц (НЧ) соответственно;
- Исследование флуоресцентных свойств ФС и ФФ в случае их селективной иммобилизации на различные поверхности;

- Исследование темновой и световой токсичности, а также внутриклеточного распределения димерных НЧ, несущих ФС и ФФ, и их смесь в экспериментах *in vitro*;
- Исследование фармакокинетики и определение максимального времени накопления образцов НЧ/ФФ, НЧ/ФС, НЧ/ФС/ФФ и НЧ/ФС+НЧ/ФФ в опухолях с использованием метода флуоресцентной диагностики на опухолевых моделях *in vivo*;
- Исследование эффективности терапии методом ФДТ с использованием димерных НЧ, несущих ФС и ФФ на опухолевых моделях *in vivo* для НЧ/ФС/ФФ и НЧ/ФС+НЧ/ФФ.

Поставленные в работе задачи полностью соответствуют практически значимым направлениям развития биомедицины и биотехнологии. Положения, выносимые на защиту обоснованы, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается литературными данными, апробацией результатов и другими используемыми современными физико-химическими и биологическими методами анализа. Задачи работы выполнены, а ее цель достигнута.

Диссертационная работа Ю.В. Чудосай представляет собой детальное и самостоятельное экспериментальное исследование, изложена на 169 страницах, включает 46 рисунков, 5 таблиц и список цитируемой литературы из 219 источников.

Работа построена традиционно - состоит из введения, обзора литературы, разделов, посвященных описанию материалов и методов,

обсуждению результатов, заключения, выводов и списка литературы. Во введении сформулированы актуальность, цель, задачи, новизна работы, защищаемые положения, обоснована практическая значимость и выбор объектов исследований. Экспериментальная часть достаточно подробно описывает основные подходы по синтезу и характеристике образцов с приведением соответствующих оригинальных методик. Обсуждение результатов обобщает и успешно анализирует полученные данные и перспективы их использования. Выводы работы обоснованы, обобщают проведенные автором исследования и отражают вклад работы в современную науку.

Практическая значимость работы не вызывает сомнения, так как автор

разработала оригинальную наноплатформу на основе магнитных бифункциональных наночастиц «магнетит-золото» и пары хромофоров, для которой становится возможным одновременное использование флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии для тераностики онкологических заболеваний. Разработанные Ю.В. Чудосай подходы в синтезе и модификации платформы могут быть применены для других пар хромофоров с нивелированием FRET-эффекта.

Несмотря на большой объем и продуманность работы, надежность полученных результатов, подтвержденных современными методами исследования, по диссертации имеются следующие вопросы и уточнения:

- Каков механизм сращивания магнитного оксидного ядра и золота при проведении синтеза? Насколько статистически значимо образуются именно частицы - янусы, а не отдельные частицы разных сортов? На Рис. 23 приведена морфология частиц - янусов. Проводилась ли фазовая (по составу (EDX/WDX) и / или по кристаллической структуре (SAED / HREM) идентификация различных частей частицы – януса?
- Почему в качестве модельной была выбрана именно указанная в работе клеточная линия?
- Каким образом оценивали степень и селективность привития частиц - янусов фотосенсибилизатором и флуорофором на соответствующие участки частиц? Как эти параметры изменяются при нахождении в водных растворах, физиологических жидкостях с различными рН и в клеточных культурах? Насколько конъюгация была ковалентной и чем это подтверждается?
- Каким образом устанавливали генерацию АФК? Каким образом подбирали длины волн возбуждения и люминесценции с учетом различной спектральной прозрачности тканей организма? Насколько перспективны полученные частицы для тераностики и в случае каких именно заболеваний?
- Можно ли подробнее пояснить фразу "Эти агрегаты можно рассматривать как магнитные объемы, в которых диполь-дипольное взаимодействие между наночастицами создает сильный градиент магнитного поля, ведущий к

преобладанию эффекта T2" (стр. 121)

- Таблица 5, правильно ли дано количество значащих цифр с учетом приводимой погрешности (тот же вопрос по другим параметров с погрешностями, в том числе в выводах). Почему положения полос колебаний в работе приводятся с точностью до десятых обратных сантиметра? Какие инструментальные разрешения используемых приборов?

В то же время, отмеченные замечания не умаляют научной оригинальности и высокой значимости диссертационного исследования. Работа представляет собой законченное исследование, изложенное современным научным языком. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в рецензируемых изданиях, в том числе 2 статьи - в научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus,

работа привела к получению 1 патенте на изобретение и апробирована в 7 тезисах докладов на международных и всероссийских конференциях.

Автореферат корректно и информативно описывает проведенное исследование, его результаты и выводы.

Таким образом, диссертационная работа Чудосай Юлии Викторовны «Разработка бифункциональной платформы на основе наночастиц магнетит- золото для тераностики онкологических заболеваний» является примером успешного сочетания междисциплинарного подхода, включающего клеточную биологию, биотехнологию, материаловедение, аналитическую химию и биомедицину. На основании изложенного считаю, что диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работаю подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.6. Биотехнология (по химическим наукам), а также критериям, определенным п. 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. Несомненно, соискатель

Чудосай Юлия Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.5.6. Биотехнология.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет наук о материалах, кафедра наноматериалов, заведующий кафедрой, заместитель декана ФНМ МГУ

Телефон 89[redacted] 73, e-mail: goodilinea@my.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.21 — Химия твердого тела (химические науки)

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 11.

телефон, e-mail: goodilin@inorg.chem.msu.ru, goodilin@fnm.msu.ru

*Подпись Гудилина Е.А.
Заведующий кафедрой
ФНМ Биотехнологии МГУ*

04.06.2025

