

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора физико-математических наук

Дубровина Евгения Владимировича о диссертационной работе
Крот Алексея Романовича «Исследования оптических свойств
наноразмерных форм тетрапиррольных фотосенсибилизаторов при
различных факторах», представленной на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. Оптика

Диссертационная работа А.Р. Крота представляет собой экспериментальное исследование оптических, спектральных и гидродинамических параметров наноразмерных тетрапиррольных фотосенсибилизаторов (ФС) третьего поколения, разработанных для фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественных новообразований. Актуальность темы связана с необходимостью создания инновационных подходов терапии онкологии, где ФДТ выделяется своей способностью к селективному разрушению опухолевых клеток с минимальным ущербом для здоровых тканей. Исследование акцентирует внимание на взаимодействии наночастиц ФС с сывороточным альбумином в условиях, моделирующих биологические среды, что позволяет глубже понять механизмы их транспортировки, стабильности и эффективности в пассивном таргетинге, способствуя разработке отечественных препаратов в клинической практике.

Диссертация организована четко и систематично: она состоит из введения, пяти глав и заключения. Общий объем — 159 страниц машинописного текста, включая 55 рисунков и 15 таблиц; список цитируемой литературы содержит 102 наименования, отражающих как фундаментальные труды, так и актуальные публикации в сфере оптики наноструктур, флуоресцентной спектроскопии и применения тетрапиррольных соединений в биомедицине.

Во введении мотивирована научная и практическая значимость работы, поставлены цель и задачи, обозначены новизна и ценность результатов. Приведены данные об апробации на специализированных конференциях и в научных изданиях.

В первой главе представлен обзор научных публикаций, анализирующих роль ФС в терапии и оптические методы анализа их взаимодействий с биомолекулами. Обсуждаются стратегии синтеза ФС третьего поколения, их преимущества, такие как высокий квантовый выход синглетного кислорода и структурная гибкость. Подчеркивается превосходство динамического рассеяния света (ДРС), спектрофотометрии и спектрофлуориметрии для изучения размеров и кинетики в условиях, близких к *in vivo*, по сравнению с инвазив-

ными методами вроде криоэлектронной микроскопии.

Во второй главе представлены объекты исследования: наночастицы на основе гидрофобных ФС с амфифильным полимером (IB-25, VP-6, PT-1, PT-5) и амфифильные ФС с самосборкой (S_27_Na, PT_peg). Описаны их химические структуры, функции стабилизаторов (ПВП, ПЭГ) в обеспечении растворимости и устойчивости. Анализируются различия в динамике этих классов ФС при связывании с сывороточным альбумином, включая изменения в агрегации и гидродинамических размерах.

Третья глава излагает методическую основу: оптические инструменты, включая Photocor «Complex» для ДРС, Hitachi U-2900 для спектрофотометрии и Cary Eclipse для спектрофлуориметрии. Разработана методика статистической обработки данных в Python для полидисперсных растворов. Предложен объединенный протокол, интегрирующий ДРС, спектрофотометрию и спектрофлуориметрию, для всесторонней оценки свойств ФС и их комплексов с белками.

В четвертой главе приведены экспериментальные результаты для наночастиц на основе гидрофобных ФС с полимером. Установлена зависимость гидродинамических радиусов от концентрации ПВП (для VP-6: от $37,2 \pm 4,7$ нм при 1:1 до $59,3 \pm 15,2$ нм при 1:5). Подтверждена стабильность IB-25, VP-6 и PT-1 без выраженного взаимодействия с альбумином, тогда как PT-5 демонстрирует агрегацию в присутствии белка.

Пятая глава посвящена амфифильным ФС с самосборкой. Введен статистический подход к обработке ДРС-данных для многопиковых систем. Определены гидродинамические радиусы и константы связывания с альбумином (для S_27_Na: $3,16 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$). Выявлены влияния ПВП на взаимодействия, включая ослабление π - π стекинга и изменение устойчивости ассоциатов.

В заключении подведены итоги, подчеркивающие новизну и применимость выводов. Результаты подкреплены экспериментами, соответствуют теории и опубликованы в рецензируемых журналах.

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, апробирована публикациями в профильных изданиях. К достоинствам относятся:

1. Совокупность оптических методов с вычислительной обработкой, позволявшая раскрыть связи между молекулярными особенностями ФС и их биофизическими характеристиками.
2. Новые данные по стабильности и кинетике ФС, способствующие развитию ФДТ.

Автореферат соответствует диссертационной работе. В то же время к работе имеются следующие замечания:

1. Два абзаца во Введении диссертации, начинающиеся с фразы «В случае реализации концепции пассивного таргетинга...» (стр. 4) через несколько абзацев почти полностью повторяются (стр. 6).
2. На сс. 84-85 написано следующее предложение: «С целью уменьшения влияния артефактного пика на достоверность сравнительно анализа по гидродинамическим радиусам одних и тех же образцов с различными мольными отношениями ФС-ПВП, в настоящей работе было проведено определение средних гидродинамических радиусов наночастиц как при одинаковой интенсивности рассеянного света, так и при максимально оптимальной интенсивности для отдельно взятого образца.» Что такое «максимально оптимальная интенсивность для отдельно взятого образца»?
3. На с. 95 описана следующая процедура получения образца для последующего анализа «Затем в полученный разбавленный раствор наночастиц добавляется 20 мкл белка из раствора с концентрацией $c_0 = 50$ мг/мл и шагом 20 мкл. Таким образом, измерения проводятся для концентраций альбумина от 0,2 мг/мл до 1,4 мг/мл с шагом 0,2 мг/мл». В данном случае шаг получается не постоянным, и не равным 0,2 мг/мл.
4. Не может ли отсутствие появления дополнительных пиков в смеси IB-25 и САЧ (рис. 27-29) являться следствием слишком низких концентраций компонентов, особенно IB-25, а не отсутствия их взаимодействия?
5. Согласно главе 2 наноструктуры на основе IB-25 и VP-6 содержат ПВП. При этом в разделе 4.3 описано исследование взаимодействия сывороточного альбумина с наночастицами IB-25, которые так и называются IB-25, а в разделе 4.5 - описано исследование взаимодействия сывороточного альбумина с комплексом наночастиц VP-6, но при этом эти наночастицы называются VP-6-ПВП. Чем вызван разный подход к наименованию комплексов (где-то ПВП указан в явном виде, а где-то нет)?

Указанные замечания не снижают общей положительной оценки исследования. Достигнуты важные результаты, продвигающие оптику наночастиц в биомедицинских приложениях.

Считаю, что диссертация «Исследования оптических свойств наноразмерных форм тетрапиррольных фотосенсибилизаторов при различных факторах» соответствует специальности 1.3.6. Оптика (по физико-математическим наукам), а также критериям, определённым пп. 2.1–2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», предъявляемым к кандидатским дис-

сертациям, и оформлена согласно приложениям № 8 и 9 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова», а её автор — Крот Алексей Романович — заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. Оптика.

Официальный оппонент:

Дубровин Евгений Владимирович,
доктор физико-математических наук

Место работы и должность:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», физический факультет, кафедра физики полимеров и кристаллов, ведущий научный сотрудник

_____ Е.В. Дубровин

«15» декабря 2025 года

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, дом 1, строение 2

Телефон: +7 (495) 939-10-13

E-mail: dubrovin@polly.phys.msu.ru.

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена докторская диссертация:

02.00.06 — «Высокомолекулярные соединения»

Подпись Дубровина Евгения Владимировича ЗАВЕРЯЮ:

Учёный секретарь учёного совета
физического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

доктор физико-математических наук, доцент _____ С.Ю. Стремоухов