

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию на соискание учёной 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

Диссертация Ульяны Александровны Цуриковой посвящена исследованию характеристик и поведению наночастиц пористого кремния в задачах медицинской физики, в работе исследовано изменения структурных свойств наночастиц в процессе их инкубации в модельных биологических системах, рассмотрен механизм сенсibilизации посредством воздействия ультразвуковых волн, а также взаимодействие с модельными клетками, в том числе раковыми. Создание контролируемого инструмента неинвазивного влияния на биологические ткани как в процессе анализа состояния тканей, так и для терапевтических нужд, безусловно является актуальной задачей современной физики и работа У.А. Цуриковой носит, несомненно, важный прикладной характер для разработки современных передовых биомедицинских технологий. Важно отметить, что в работе акцент сделан на эмпирической проверке выдвигаемых гипотез.

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

Во **введении** изложены основные вопросы, рассматриваемые в диссертации, обоснована актуальность выбранной темы, подчёркнута практическая значимость и научная новизна исследования. Также кратко описано содержание работы, включая цели, задачи, методы и ключевые результаты, что позволяет получить общее представление о структуре и значимости проведённого исследования.

Первая глава диссертации посвящена детальному обзору методов получения наночастиц пористого кремния (НЧ-ПК) и анализа их физико-химических свойств. Рассматриваются основные подходы к синтезу НЧ-ПК, включая электрохимическое травление пластин кристаллического кремния и металл-стимулированное химическое травление. Эти методы подробно описаны

с учётом их преимуществ, ограничений и возможностей управления морфологией и свойствами наноструктур.

В разделе, посвящённом электрохимическому травлению, обсуждаются параметры процесса, такие как концентрация электролита, плотность тока и уровень легирования подложки, которые позволяют варьировать размеры и пористость наночастиц. Приведены механизмы образования пор и их эволюции, что помогает объяснить получаемую морфологию наноструктур. Металл-стимулированное химическое травление рассматривается как более универсальный и технологически простой метод получения кремниевых нанонитей, которые затем могут быть измельчены до наночастиц.

Автор уделяет значительное внимание экспериментальным методам оценки свойств НЧ-ПК. В частности, динамическое рассеяние света (ДРС) используется для определения размеров наночастиц и их полидисперсности, а также дзета-потенциала, что позволяет характеризовать их зарядовые свойства в растворах. Метод инфракрасной спектроскопии (ИК-спектроскопии) применяется для анализа химического состава поверхности НЧ-ПК, включая изучение гидрофобных и гидрофильных групп, которые влияют на их биосовместимость и биodeградацию.

Фотолюминесценция НЧ-ПК рассматривается как ключевое свойство, связанное с квантово-размерными эффектами, возникающими в процессе их биodeградации. Приведены данные о влиянии размеров наночастиц и их структурных характеристик на спектры фотолюминесценции, что подчёркивает важность этого метода для оценки оптических свойств материалов.

Таким образом, первая глава не только освещает современные методы получения и анализа НЧ-ПК, но и закладывает фундамент для дальнейшего экспериментального исследования их свойств и поведения в биологических системах. Тщательно проработанный обзор подчёркивает актуальность и научную значимость исследования.

Вторая глава посвящена обзору биомедицинских применений наноструктур на основе пористого кремния. В ней рассматриваются ключевые свойства этих материалов, такие как биodeградируемость, биосовместимость и низкая токсичность, что делает их перспективными для использования в диагностике и терапии.

Особое внимание уделено свойству биodeградируемости НЧ-ПК, которые в физиологических условиях разлагаются с образованием безопасной

ортокремниевой кислоты. Показано, что скорость растворения НЧ-ПК можно регулировать, изменяя их размеры, пористость и химический состав поверхности, что позволяет адаптировать свойства наноматериалов к конкретным биомедицинским задачам.

Глава также включает обзор исследований цитотоксичности НЧ-ПК. Приведены данные о зависимости токсичности от размера наночастиц и модификации их поверхности, что позволяет уменьшить негативное воздействие на клетки. Автор подчёркивает важность контроля этих параметров для обеспечения безопасности наноматериалов при их медицинском использовании. Рассматриваются перспективные применения НЧ-ПК, такие как использование в фотодинамической и фототермической терапии, где они выступают сенсibilizаторами, а также в качестве платформ для направленной доставки лекарств. Приведены примеры успешного использования НЧ-ПК для визуализации опухолей и лечения бактериальных инфекций. Отдельно рассматривается роль НЧ-ПК как соносенсibilizаторов терапевтического ультразвука. Показаны результаты первых экспериментов, открывающие перспективность исследований в данном направлении.

Таким образом, глава подчёркивает универсальность и функциональную гибкость НЧ-ПК, демонстрируя их высокий потенциал в создании современных технологий диагностики и терапии.

В третьей главе представлены оригинальные результаты исследования диссертации. Она посвящена методам получения НЧ-ПК и изучению их структурных и физико-химических свойств.

Впервые автором разработан метод получения наночастиц пористого кремния с заранее заданными характеристиками пористости. Этот подход основан на тонком управлении параметрами химического синтеза, включая состав реактивов, уровень легирования исходных подложек кристаллического кремния, и продолжительность процессов. Такая методология позволяет получать наночастицы с предсказуемыми свойствами, адаптированными под конкретные биомедицинские задачи.

Особого внимания заслуживает разработанный подход к созданию наночастиц с регулируемыми гидрофобными и гидрофильными поверхностями. Это оригинальное решение позволяет задавать поведение НЧ-ПК в водных средах, включая их взаимодействие с биологическими системами. Автором впервые представлена методика формирования наночастиц с двойственной

поверхностью: внутренняя часть частиц обладает гидрофобными свойствами, что позволяет эффективно захватывать газовые молекулы и создавать кавитационные ядра, тогда как внешняя поверхность является гидрофильной, что способствует биосовместимости и устойчивости частиц в физиологических условиях.

Также в главе подробно рассмотрены экспериментальные методы, использованные для анализа свойств НЧ-ПК, включая сканирующую и просвечивающую электронную микроскопию, динамическое рассеяние света и инфракрасную спектроскопию. Проведённые исследования подтвердили высокую воспроизводимость полученных результатов и показали возможность гибкого управления морфологией и химическим составом наночастиц.

Таким образом, третья глава содержит оригинальные результаты, которые не только расширяют представления о методах получения и функционализации НЧ-ПК, но и демонстрируют высокий научный уровень работы.

Четвёртая глава диссертации посвящена изучению цитотоксических свойств наночастиц НЧ-ПК и их взаимодействию с живыми клетками. Представленные результаты обладают высокой научной ценностью и оригинальностью, так как направлены на глубокое понимание биологической безопасности и терапевтического потенциала НЧ-ПК.

В рамках исследования использовались современные методы, такие как вестерн-блот анализ и проточная цитометрия, для оценки цитотоксичности НЧ-ПК. Особое внимание уделено исследованию индукции апоптоза и некроза в клетках. Для этого изучались маркеры апоптоза, включая каспазу-3 и PARP, что позволило выявить влияние НЧ-ПК на ключевые внутриклеточные процессы. Результаты показали, что НЧ-ПК в определённых концентрациях не индуцируют значительных уровней апоптоза или некроза, что свидетельствует об их биологической совместимости при выбранных условиях.

Кроме того, методом люминесцентной конфокальной микроскопии исследована локализация НЧ-ПК в живых клетках. Этот метод позволил визуализировать проникновение НЧ-ПК в клетки, их распределение внутри цитоплазмы. Установлено, что НЧ-ПК проникают в клетки через механизмы эндоцитоза, демонстрируя устойчивость фотолюминесценции, что важно для потенциальных применений в биовизуализации.

Глава акцентирует внимание на зависимости цитотоксичности от размера и концентрации наночастиц, а также от метода их обработки. Эти данные имеют

важное значение для дальнейшего проектирования безопасных и эффективных наноматериалов для медицинских применений.

Таким образом, четвёртая глава представляет собой комплексное исследование, подтверждающее биосовместимость НЧ-ПК и их потенциал как инструмента для диагностики и терапии. Она вносит значительный вклад в развитие наномедицины, подтверждая высокий научный уровень работы.

Пятая глава диссертации посвящена исследованию изменений оптических свойств НЧ-ПК при их инкубации в различных биологических и модельных средах, а также в живых клетках. Полученные результаты обладают высокой степенью новизны и вносят существенный вклад в понимание процессов биodeградации наночастиц и их взаимодействия с биологическими системами.

Исследовано растворение НЧ-ПК в модельных биологических жидкостях, таких как деионизированная вода и натрий-фосфатный буфер. Экспериментальные данные показали, что пористые наночастицы растворяются значительно быстрее, чем непористые, благодаря увеличенной площади поверхности и особенностям пористой структуры. Такой результат подчёркивает важность контроля пористости для адаптации свойств наночастиц к различным биомедицинским задачам. Впервые применены методы спектроскопии комбинационного рассеяния света для визуализации нелюминесцирующих НЧ-ПК внутри клеток. Это позволило не только изучить процесс биodeградации наночастиц в реальном времени, но и выявить особенности их взаимодействия с внутриклеточной средой. Кроме того, в главе предложена модель захвата и биodeградации НЧ-ПК раковыми клетками. Модель основывается на исследуемых изменениях оптических свойств наночастиц при их взаимодействии с клетками. Установлено, что структура и химическая модификация поверхности НЧ-ПК существенно влияют на скорость их биodeградации.

Таким образом, пятая глава представляет собой детальное исследование, направленное на создание основ для разработки биомедицинских систем на основе НЧ-ПК. Полученные результаты обладают как фундаментальной, так и прикладной значимостью, подтверждая потенциал НЧ-ПК в современных нанотехнологиях для диагностики и терапии.

Шестая глава диссертации посвящена исследованию возможности применения НЧ-ПК в качестве сенситизаторов терапевтического ультразвука

для разрушения раковых клеток и бактерий. Эта глава представляет оригинальные результаты, которые демонстрируют перспективность НЧ-ПК в ультразвуковой терапии. Особое внимание уделено разработке методики создания амфифильных НЧ-ПК, которые обладают гидрофильной поверхностью и гидрофобными порами. Такая структура позволяет частицам сохранять стабильную кавитационную активность в течение длительного времени (до 5 дней) и снижает порог акустической кавитации по сравнению с гидрофильными НЧ-ПК и чистой водой. Это свойство открывает возможность использования низкоинтенсивного терапевтического ультразвука для селективного разрушения раковых клеток и бактерий, минимизируя повреждение здоровых тканей.

Кавитационная активность НЧ-ПК была изучена в водных суспензиях с различной степенью гидрофильности и гидрофобности поверхности. Эксперименты показали, что амфифильные наночастицы формируют устойчивые кавитационные ядра, способствующие разрушению клеточных мембран. Исследования *in vitro* подтвердили, что при превышении порога кавитации происходит резкое снижение жизнеспособности клеток из-за механического воздействия микропузырьков, образующихся при схлопывании кавитационных пузырьков. Без ультразвукового воздействия НЧ-ПК демонстрируют высокую биосовместимость.

Впервые представлена экспериментальная установка для изучения соносенсibiliзирующих свойств наночастиц, включающая методы визуализации кавитационных эффектов и оценки жизнеспособности клеток. Показано, что даже при низких концентрациях НЧ-ПК сохраняется высокая эффективность кавитации, что важно для практического применения.

Таким образом, шестая глава демонстрирует уникальные свойства НЧ-ПК и их потенциал в ультразвуковой терапии. Результаты обладают как фундаментальной, так и прикладной значимостью, предлагая инновационные подходы к лечению онкологических заболеваний и бактериальных инфекций.

Заключение содержит сведения об основных результатах работы, библиографический список опубликованных работ автора по теме диссертации и общий список цитируемой литературы.

Все результаты, представленные в диссертации, получены автором, либо при её непосредственном участии. Диссертация написана ясно, включает хороший анализ литературных источников по теме исследования и содержит большой объём аналитической и вычислительной работы. Автореферат

полностью отражает содержание диссертационной работы. Достоверность полученных результатов и сделанных соискателем выводов не вызывает сомнений, так как в работе использованы современные и наиболее надежные для решения поставленных задач экспериментальные методики, а все гипотезы эмпирически проверены. Основные научные результаты диссертации 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.

По тексту диссертации можно сделать следующие замечания.

1. В тексте диссертации присутствует незначительное количество опечаток и орфографических ошибок (например стр. 38, 67, 83).
2. Не всегда указаны значения pH для растворителей и буферных растворов, хотя указывается важность этой характеристики в исследовании наночастиц.
3. Получены новые результаты с использованием химических методик синтеза наночастиц кремния. Однако, существуют также и другие способы получения наночастиц, такие как лазерная абляция, пиролиз силана и прочие.
4. Интересно также рассмотреть описываемые в диссертации эффекты растворения и биосовместимости/биоактивности наночастиц кремния, полученными другими методами.

Сделанные замечания не влияют на общую позитивную оценки диссертации У.А. Цуриковой, являющейся самостоятельным и законченным научным исследованием. Полученные результаты являются новыми и представляют научный интерес. Актуальность, практическая значимость, новизна диссертационной работы, а также личный вклад автора и достоверность полученных результатов не вызывают сомнения. Диссертация отвечает всем требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к кандидатским диссертациям. 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 учёных степеней в Московском государственном

университете имени М.В. Ломоносова, и оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Считаю, что диссертационная работа Цуриковой Ульяны Александровны заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.21 «Медицинская физика».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории физики магнитных явлений, Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»

28 ноября 2024 г.



Томилин Феликс Николаевич

Контактные данные:

Рабочий телефон: +(3912)43-26-35; e-mail: felixnt@gmail.com

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
1.3.8 – Физика конденсированного состояния.

Адрес места работы: 660036, г. Красноярск Академгородок, 50, строение 38.

Института физики им. Л.В. Киренского СО РАН

Подпись	<u>Томилин Ф. Н.</u>	заверяю
Ученый секретарь	<u>К. Ф. - и. н.</u>	
Институт физики им. Л.В. Киренского Сибирского		
отделения Российской академии наук - обособленное		
подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (ИФ СО РАН)		
« 28 »	11	20 24 г.

