

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата химических наук ПОПОВОЙ Виктории Константиновны
на тему: «НОВЫЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА НАНОМАТЕРИАЛОВ
КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ, ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И ИХ КОМПОЗИТОВ
КАК НОСИТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»
по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия»

Актуальность избранной темы. В последние десятилетия развитие биомедицины в значительной степени ориентировано на стратегии таргетного воздействия при создании терапевтических подходов и специфичной детекции – при разработке новых способов диагностики. Обе эти стратегии в значительной степени опираются на использование наноматериалов различной химической природы для контролируемой адресной доставки, создания средств биовизуализации и тест-систем. Особый интерес привлекают неорганические материалы на основе карбоната кальция и диоксида кремния благодаря относительно несложным способам их получения, доступности исходных компонентов, биосовместимости, способности к биodeградации и возможности нагрузки различными функциональными молекулами или супрамолекулярными комплексами. При этом до сих пор актуальны задачи получения наноразмерных неорганических материалов, которые отвечали бы основным критериям биомедицинского применения, и характеризовались высокой степенью однородности, суспензионной стабильностью и эффективным обратимым связыванием биологически активных веществ или молекулярных узнающих элементов. В русле этой тематики лежит кандидатская диссертация В.К. Поповой.

Научная новизна и достоверность результатов исследования. В работе получен ряд новых научно значимых результатов. Предложены новые способы синтеза суспензионно стабильных наноматериалов карбоната кальция и наночастиц диоксида кремния с высокой степенью монодисперсности. Показана способность наноматериалов карбоната кальция к деградации в кислой среде. Впервые получены магнитные наноматериалы на основе карбоната кальция и смешанного оксида железа. Предложены универсальные способы функционализации поверхности полученных наноматериалов для ковалентного присоединения макромолекул.

Показана высокая емкость полученных наноматериалов при нековалентном присоединении доксорубина и возможность его pH-зависимого высвобождения. В работе использованы современные методы биоорганической химии, физической химии и молекулярной биологии, для обработки результатов соискатель использовала современное программное обеспечение. Все это позволяет уверенно говорить о высокой степени достоверности полученных результатов.

Структура и содержание работы. Диссертация В.К. Поповой изложена на 173 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части и выводов. Основной текст иллюстрирован содержит 56 рисунками и 26 таблицами.

Во «Введении» автор обосновывает актуальность проблемы исследования и оценивает степень ее разработанности, ставит цели и задачи работы, оценивает научную новизну и значимость исследования, формулирует положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы систематизированы и проанализированы публикации, посвященные способам синтеза, функционализации и потенциалу применения наночастиц на основе карбоната кальция. Обзор содержит более двухсот ссылок на литературные источники. Проработка столь значительного массива информации дала автору возможность обрисовать современное состояние проблемы, выявить преимущества и недостатки существующих подходов к получению этого типа наночастиц и его применению в биомедицине для развития новых подходов к терапии и диагностике, и обозначить ключевые вопросы, которые необходимо было решить в ходе данного исследования.

Глава «Экспериментальная часть» демонстрирует большой объем экспериментальной работы, выполненный автором. Для синтеза неорганических наноматериалов с нужными характеристиками, их функционализации, всестороннего исследования свойств и оценки потенциала в качестве носителей для биологически активных веществ был использован комплекс современных методов, включающий в себя химический синтез наноматериалов, динамическое светорассеяние, гель-электрофорез белков и нуклеиновых кислот, оптическую и ИК-спектроскопию, просвечивающую электронную и конфокальную микроскопию. Методики эксперимента описаны логично и достаточно детально.

Полученные результаты изложены и проанализированы в главе «Результаты и обсуждение». На момент начала работы не существовало надежных и доступных методов получения наноразмерных материалов на основе карбоната кальция и диоксида кремния, которые были бы стабильны в суспензии и характеризовались высокой степенью монодисперсности. Автору удалось решить эти методологически непростые задачи, получить несколько типов наноматериалов и дополнительно модифицировать их для дальнейшего присоединения функциональных молекул. В частности, ковалентная модификация наночастиц стрептавидином позволила использовать их для селективного выделения из раствора биотинилированных олигонуклеотидов. В ходе этого блока работы были созданы в том числе наночастицы с магнитными свойствами. Показана возможность загрузки полученных наноматериалов нековалентно связанным противоопухолевым антибиотиком доксорубицином и детально исследованы оптимальный режим связывания препарата с наноматериалами и высвобождения доксорубицина. Продемонстрирован pH-зависимый профиль высвобождения при понижении кислотности среды, при этом наночастицы карбоната кальция полностью высвобождают доксорубицин при значениях pH ниже 4 за счет деградации частиц. В заключительной части исследования была оценена собственная токсичность наночастиц *in vitro* и показано, что наночастицы, нагруженные доксорубицином, способны подавлять жизнеспособность онкотрансформированных клеток в культуре с эффективностью, сопоставимой или превышающей эффективность эквивалентной дозы свободного доксорубицина.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации и работ, опубликованных соискателем по данной теме. В целом работа производит благоприятное впечатление объемом экспериментальных данных, разнообразием и современным уровнем используемых подходов, последовательным планированием экспериментов и изложением результатов.

Общие замечания. К диссертационной работе и автореферату есть ряд замечаний и вопросов, которые приведены ниже:

- обзор литературы перегружен описанием количественных параметров экспериментов (время инкубации, концентрации компонентов, режим перемешивания и т.д.), которые затрудняют восприятие текста. Кроме

того, обзор содержит две объемных таблицы (Таблицы 2.3 и 2.10), которые было бы уместно вынести в приложение;

- в «Экспериментальной части» по непонятной причине среди используемых растворителей указаны физиологический раствор и буфер PBS, хотя логичнее было бы поместить их в таблицу «Буферные растворы»;
- для длительного хранения (до полугода) суспензии наночастиц автор использует в качестве растворителя дистиллированную воду. При этом в работе неоднократно продемонстрирована кислотоллабильность частиц, особенно в случае карбоната кальция. С учетом этого, был ли опробован в качестве среды для хранения буферный раствор с нейтральным или слабощелочным pH?
- автор проводит сравнение полученных наночастиц, ковалентно модифицированных стрептавидином, с коммерческими стрептавидин-модифицированными магнитными частицами Dynabeads. В данном эксперименте были использованы полученные в работе наночастицы карбоната кальция и диоксида кремния, не обладающие магнитными свойствами. При этом в предыдущих разделах работы описан метод получения композитных магнитных наночастиц карбоната кальция и смешанного оксида железа. Корректно было бы модифицировать их стрептавидином и напрямую сравнить коммерческие магнитные частицы с полученным в работе аналогом;
- для экспериментов по исследованию свойств наночастиц на культурах клеток не обоснован выбор конкретных клеточных линий. Неясно, почему разные типы наночастиц тестируются на разных линиях онкотрансформированных клеток: композиты на основе карбоната кальция – на клетках HeLa и MCF-7, а наночастицы диоксида кремния – на клетках A549.

Кроме того, в тексте присутствует ряд опечаток, неудачных выражений и терминологических небрежностей.

Приведенные замечания носят дискуссионный либо рекомендательный характер и не снижают значимости диссертационного исследования. Содержание

диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия» (по химическим наукам). По актуальности темы, объему работы, новизне и практической значимости полученных результатов диссертация отвечает требованиям пп. 2.1–2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и оформлена в соответствии с Приложениями № 5 и 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Таким образом, соискатель ПОПОВА Виктория Константиновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – «Биоорганическая химия».

Официальный оппонент,

кандидат химических наук

старший научный сотрудник лаборатории химии РНК

ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

ВОРОБЬЕВА Мария Александровна


27 февраля 2025 г.

Контактные данные:

тел.: 7(383)3835129, e-mail: kuzn@niboch.nsc.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.10 – Биоорганическая химия

Адрес места работы:

630090, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 8

Федеральное государственное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского Отделения Российской Академии Наук
Тел.: 7(383)3835151; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru

Подпись сотрудника

ИХБФМ СО РАН М.А. Воробьевой удостоверяю:

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН,
кандидат биологических наук



Е.Б. Логашенко