

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Поповой Виктории Константиновны
**«НОВЫЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА НАНОМАТЕРИАЛОВ КАРБОНАТА
КАЛЬЦИЯ, ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И ИХ КОМПОЗИТОВ КАК
НОСИТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ»**,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.9 – биоорганическая химия

Диссертационная работа Поповой Виктории Константиновны посвящена вопросам разработки методов получения и самого получения наноразмерных частиц карбоната кальция и диоксида кремния, а также композитов на их основе, с целью последующего их использования в качестве носителей биологически активных соединений. В качестве таких биоактивных молекул были выбраны олигонуклеотиды и доксорубицин. Название работы в целом отражает область проведенных исследований. В диссертации речь идет прежде всего о **решении** задачи, связанной с получением наноразмерных частиц карбоната кальция (чистого или с магнетитовым ядром) и диоксида кремния, их последующей ковалентной или нековалентной поверхностной модификации, изучении стабильности при разных рН, исследовании антипролиферативной активности и внутриклеточного проникновения на перевиваемых клеточных культурах.

Наноразмерные частицы неорганической природы достаточно хорошо описаны в современной литературе, однако их широкое применение в современной диагностике и медицине по-прежнему сталкивается с рядом научных и научно-технических проблем, связанных с их размерностью и агрегационной устойчивостью. Кроме того, в случае с частицами карбоната кальция, в литературе отсутствуют какие-либо сведения по получению монодисперсных частиц нанометрового размера.

В связи с вышеизложенным, **актуальность** настоящей диссертационной работы, посвященной исследованию возможности получения наноразмерных частиц карбоната кальция и диоксида кремния, их поверхностной модификации и исследованию их стабильности и стабильности их композитов при различных значениях рН, не вызывает сомнений.

Диссертация В.К. Поповой изложена на 173 страницах и состоит из, Введения (5 стр.), Обзора литературы (64 стр.), Экспериментальной части (14 стр.), главы «Результаты и обсуждение» (56 стр.), Заключение (1 стр.), Выводов (1 стр.), Списка используемых сокращений (1 стр.) и Списка цитируемой литературы из 377 наименований (28 стр.).

Во **введении** автор обосновывает актуальность темы исследования, даёт информацию о степени разработанности этой темы, обозначает цель и задачи диссертационной работы, формулирует научную новизну, практическую значимость работы, методологию и методы диссертационного исследования и выносимые на защиту положения, приводит информацию о своём личном вкладе в работу, степени достоверности и апробации результатов проведённого исследования, структуре диссертации, а также выражает благодарности коллегам и фондам.

В **обзоре литературы** диссертации, озаглавленном «НАНОЧАСТИЦЫ КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ КАК НОСИТЕЛИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ», обобщены и систематизированы данные по получению частиц карбоната кальция нано- и микрометрового размера различными методами, их применение в биомедицине, в частности в качестве систем доставки нуклеиновых кислот, диагностических компонентов и агентов для фотодинамической терапии.

Обзор литературы заканчивается заключением, в котором весьма четко и логично изложена вытекающая из обзора литературы нерешённая научная проблема, на решение которой и направлена данная диссертационная работа.

В **экспериментальной части** диссертационной работы приводятся общие сведения об исходных соединениях и оборудовании, используемых в диссертационной работе. Методики всех проведенных экспериментов описаны подробно и не вызывают никаких сомнений.

В главе **«результаты и обсуждение»** проанализированы и грамотно систематизированы данные, полученные автором в результате проведённых исследований. Эта глава состоит из четырех разделов, каждый из которых делится на несколько подразделов. Первый раздел посвящён синтезу наночастиц карбоната кальция, гибридных частиц карбоната кальция с магнетитовым ядром и наночастиц диоксида кремния. Второй раздел логически продолжает повествование и посвящён исследованию стабильности полученных наноматериалов в водных растворах. Предметом обсуждения третьего раздела является модификация поверхности полученных наночастиц за счёт ковалентного и нековалентного связывания с различными биологически активными молекулами. В конце данного раздела также приведены данные по исследованию терапевтической эффективности полученных наноразмерных материалов на клеточных линиях. Наконец, четвёртый, заключительный раздел, является **заключением**, где кратко суммированы полученные в ходе диссертационной работы результаты и определены дальнейшие перспективы развития данной тематики.

Обсуждение результатов проведено на очень высоком научном уровне с привлечением данных всех необходимых физико-химических методов исследований.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы В.К. Поповой не вызывают сомнений. Они подтверждаются системным подходом к получению целевых наночастиц, в том числе поверхностно модифицированных, и анализу полученных результатов с помощью комплекса современных методов исследования. Экспериментально полученные различными методами результаты коррелируют между собой. Использование современных научных представлений по рассматриваемой проблеме и согласованность результатов, полученных автором, с данными литературы также обеспечивают достоверность и обоснованность научных положений и выводов, выносимых на защиту.

Работа прошла необходимую апробацию. Её основной результат опубликован в 5 статьях в рецензируемых журналах, 1 патенте и представлены более чем в 10 научных конференциях, а также был обобщён в настоящей диссертации.

Отмечу, что новизна и обоснованность выводов, сформированных в диссертации, не вызывает сомнений. Они подкреплены множественными взаимно пересекающимися данными.

Таким образом, все требования, предъявляемые к кандидатским диссертациям, выполнены в полном объеме. Автореферат диссертации также в полной мере отражает содержание диссертации. У меня нет ни одного замечания по формальным моментам работы. В целом, работа оставила о себе очень хорошие впечатления.

В качестве замечаний по работе могу обратить внимание лишь на следующее:

1. Название работы включает в себя новые способы синтеза наноматериалов карбоната кальция и диоксида кремния. В случае наночастиц карбоната кальция название полностью себя оправдывает, однако в случае наночастиц диоксида кремния это спорный момент. В экспериментальной части п. 3.3.1.4. написано, что способ получения наночастиц диоксида кремния был адаптирован из литературных источников и, по факту, является очередной модификацией метода Штобера – аммиачного гидролиза тетраэтилортосиликата, но никак не новым способом синтеза.

2. Диссертационная работа посвящена методам синтеза и модификации наночастиц карбоната кальция и диоксида кремния, однако обзор литературы посвящен только карбонату кальция. Какая-либо информация про методы синтеза диоксида кремния отсутствует, что вызывает недоумение.

3. В Экспериментальной части при описании используемых реактивов автор описывает, что использовался тетраборат натрия ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) и кальция дихлорид (CaCl_2). В данном случае непонятно гидратное число для используемых реактивов. Тетраборату натрия присуще несколько гидратных чисел, таких как 4, 5, 10. Для дихлорида кальция обычно 6. Если же использовались безводные реактивы

это стоило указать отдельно. Также не указана чистота некоторых реактивов, таких как соляная кислота, уксусная кислота, борная кислота, хлориды калия и натрия.

4. В разделе 4.1.1, стр. 94 диссертации автор однозначно утверждает, что была установлена полиморфная модификация наночастиц карбоната кальция в виде ватерита (фатерита). Однако в диссертационной работе не предоставлено каким образом это было определено. Каких-либо данных рентгенофазового анализа или иных методов, позволяющих это определить не представлено.

5. В разделе 4.1.1.1, стр. 96, на рисунке 4.8 представлены ИК-спектры магнитных наночастиц, Fe@CaHCO_3 и $\text{Fe@CaHCO}_3/\text{DOX}$ и приведено описание данных спектров. Автор периодически ссылается на полосы колебаний присущих карбонату кальция. Безусловно эти данные являются справочными величинами, однако, было бы удобнее, если бы авторы дополнительно привёл экспериментальный спектр самих «чистых» наночастиц карбоната кальция.

6. Несмотря на то, что данная диссертационная работа написана прекрасным русским языком, в тексте периодически встречаются некоторые опечатки и неточности. Вот некоторые из них, на которые хотелось бы обратить внимание:

- стр. 6, Научная новизна, автор описывает, что был разработан новый способ синтеза, позволяющий получить стабильную суспензию наноматериалов на основе карбоната кальция (размером 200 нм) и наночастиц диоксида кремния, однако не указывает какого размера;
- стр. 13, таблица 2.1., упоминает препарат Ferahem, который в действительности является препаратом Feraheme. Кроме того, в его составе указывается наличие соединения $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, что вероятно является опечаткой и должно быть $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$;
- в Содержании (стр. 2) пункт 2 частично написан заглавными буквами, частично нет. Кроме того, в некоторых формулах типа $-\text{NH}_2$ или LiClO_4 для индексов не использован нижний регистр;
- стр. 75 - название структурного подразделения/института ЛБМХ ИХБФМ СО РАН приведено тремя разными способами: ЛБМХ ИХБФМ СО РАН, ЛБМХ СО РАН и ЛБМХ, ИХБФМ СО РАН;
- по тексту диссертации иногда встречаются опечатки, неточности и сокращения (аббревиатуры) до их расшифровки.

Сделанные замечания ни в коей мере не подвергают сомнению научные выводы, сделанные соискателем. Обсуждаемая работа – цельное и законченное в рамках сформулированных задач научное исследование, результаты которого описаны обстоятельно.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа В.К. Поповой отвечает требованиям, установленным Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН к кандидатским диссертациям. Содержание

диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.9 – биоорганическая химия (химические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Диссертация оформлена согласно Приложениям № 5, 6 Положения о диссертационных советах Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, а ее автор Попова Виктория Константиновна заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.9 – биоорганическая химия.

Главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биоактивных неорганических соединений ФГБУН Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН

Доктор химических наук

Шестопалов Михаил Александрович
27 февраля 2025 г.

630090, Новосибирск, пр-кт Акад. Лаврентьева, 3
Тел. +7 (383) 316-56-39; e-mail: shtopy@niic.nsc.ru

Я согласен на обработку моих персональных данных.

Подпись ЗАВЕРЯЮ
Уч. секретарь ИНХСОРАН
О.А. Герасько
«27» 02 2025

