

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН Института
химии твердого тела и механохимии
Сибирского отделения Российской
академии наук (ИХТТМ СО РАН),
д.х.н., член-корреспондент РАН



 А. П. Немудрый
« 09 » 09 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Новиковой Евгении Дмитриевны «**Материалы на основе диоксида кремния, наночастиц золота и октаэдрических кластерных комплексов молибдена**», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Диссертационная работа Новиковой Е.Д. посвящена **актуальной** и социально значимой проблеме разработки и исследования свойств новых наноматериалов для перспективных методов комбинированной терапии раковых заболеваний. Такими методами лечения выступают подходы, основанные на взаимодействии фотоактивного вещества со светом с определенной длиной волны, например, фототермическая (ФТТ) и фотодинамическая терапия (ФДТ). При этом в настоящее время методы ФТТ и ФДТ, как правило, применяются по отдельности, поскольку активные вещества этих методов абсолютно разные по своей природе. Отличительной особенностью данной работы являлось создание и исследование оптических свойств и цитотоксичности *комбинированных материалов*, которые объединили в себе наночастицы золота разного размера и формы для ФТТ, покрытые оболочкой мезопористого диоксида кремния, в которую были включены октаэдрические кластерные комплексы молибдена в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ, а также дополнительно сорбированный в поры цитостатический препарат. Кроме этого, поверхность диоксида кремния была модифицирована антителами для адресной доставки материала к опухолевым клеткам. Таким образом, при доставке в клетку и последующем возбуждении светом с нужной длиной волны ожидался синергетический (фотодинамический, фототермический и химиотерапевтический) эффект и более высокая эффективность лечения.

К наиболее важным результатам рассматриваемой диссертационной работы, характеризующим ее **научную новизну**, можно отнести следующие:

- разработаны методики и оптимизированы условия получения материалов, представляющих собой наночастицы золота различного размера и формы, покрытые слоем непористого или мезопористого диоксида кремния, допированного кластерными комплексами молибдена с ядром $\{Mo_6I_8\}^{4+}$. Продемонстрировано, что с увеличением осевого соотношения плазмонных наночастиц наблюдается усиление люминесцентных (до 6,7 раз при отношении длины к ширине наностержней $(AR) = 4,0$) и фотодинамических (до 13 раз) свойств комбинированных материалов в сравнении с кластер-содержащими наночастицами SiO_2 без металлического ядра.

- показано, что за счет увеличения площади поверхности и количества допированного кластерного комплекса при переходе от непористого к мезопористому диоксиду кремния интенсивность эмиссии увеличивается в 3 раза, а эффективность фотосенсибилизации процесса генерации синглетного кислорода – в 1,5-1,9 раз.

- продемонстрирована возможность получения модельной системы, представляющей собой кластер-содержащие наночастицы диоксида кремния, модифицированные наноантителами C7b к рецептору HER2/neu. Полученные конъюгаты демонстрируют высокую селективность по отношению к опухолевым клеткам, отличающимся повышенной экспрессией данного белка.

- установлено, что комбинированные материалы, модифицированные наноантителами C7b, демонстрируют высокую селективность по отношению к раковым клеткам, гиперэкспрессирующим рецептор HER2/neu. Исследованные наночастицы проявляют заметную фотоиндуцированную цитотоксичность в концентрациях ниже ранее описанных в литературе.

Результаты данной работы в дальнейшем могут быть использованы для получения материалов, демонстрирующих усиленные люминесцентные и фотосенсибилизационные свойства, а также наносистем, предназначенных для комбинированной терапии раковых опухолей, что демонстрирует высокую **практическую значимость** данного исследования.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности.

Диссертационная работа Новиковой Е.Д., выполненная в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии СО РАН, по содержанию и структуре полностью отвечает научно-квалификационной работе на соискание ученой степени кандидата химических наук. Она состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, описания и обсуждения полученных результатов, заключения, краткого перечисления основных результатов и выводов, списка цитируемой литературы из 281 источника и приложений на 12 страницах, в

которых приведены дополнительные экспериментальные данные. Работа представлена на 162 страницах машинописного текста, основной текст работы состоит из 71 рисунка и 10 таблиц, приложение состоит из 24 рисунков.

Во **введении** автором обоснована актуальность темы исследования, показана ее степень разработанности, обозначена цель диссертационной работы и сформулированы конкретные задачи, названа новизна, практическая и теоретическая значимость работы, приведены методология и методы диссертационного исследования, а также выносимые на защиту положения.

Литературный обзор разделен на три смысловые части. Первая часть литературного обзора посвящена агентам для фототермической терапии (углеродным наноматериалам, материалам на основе соединений переходных металлов, наночастицам благородных металлов), вторая – агентам для фотодинамической терапии (координационным соединениям переходных металлов), а третья – комбинации двух упомянутых методов противораковой терапии. Представлено заключение литературного обзора, в котором поясняются поставленные задачи диссертационной работы и объекты исследования. В целом литературный обзор достаточно полно освещает текущее состояние дел в данной области исследования.

В **экспериментальной части** диссертационной работы даны сведения об используемых методах, описаны методики синтеза материалов, а также методы исследования их фотосенсибилизационных, фототермических и биологических свойств.

Обсуждение результатов разделено на четыре раздела, каждый из которых посвящен описанию определенного типа фотоактивных материалов. В первом разделе описаны материалы на основе сферических наночастиц золота, которые используются в качестве модели для оптимизации методики синтеза. Следующий раздел посвящен исследованию материалов на основе наностержней золота с различным осевым соотношением и выбору наночастиц с наилучшими люминесцентными и фотодинамическими характеристиками. В третьем разделе описана модельная система, представляющая собой кластер-содержащие наночастицы диоксида кремния, и ее модификация наноантигенами C7b для адресной доставки в раковые клетки. Наконец, в заключительном разделе представлен синтез и характеристика мезопористых материалов на основе наностержней золота с осевым соотношением равным 4,0, допированных цитостатическим препаратом и модифицированных наноантигенами для адресной доставки в раковые клетки, а также исследование некоторых биологических свойств полученной системы.

В **заключении** диссертации кратко обобщены наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

В разделе «**Основные результаты и выводы**» сформулированы основные выводы, полученные автором в ходе научно-исследовательской работы.

Таким образом, диссертация Новиковой Евгении Дмитриевны «Материалы на основе диоксида кремния, наночастиц золота и октаэдрических кластерных комплексов молибдена» является *оригинальным и завершенным* научным исследованием.

Достоверность полученных результатов обеспечивается, главным образом, их воспроизводимостью, использованием современных и широко принятых и апробированных методов исследования свойств твердофазных неорганических соединений и протоколов биологических испытаний, а также тщательной обработкой и анализом полученных результатов, сходимостью результатов нескольких разных экспериментов, согласием с экспериментальными результатами других авторов.

По представленной работе имеются следующие **вопросы и замечания**:

1. Основной целью работы было за счет формирования комбинированной системы достичь синергетического эффекта и добиться, в частности, усиления люминесцентных и фотодинамических свойств материала, и автор показывает по отдельности увеличение данных характеристик. При этом важно было бы знать, каков общий синергетический эффект и какому увеличению противоопухолевой эффективности в целом он приводит. Каково общее усиление эффективности воздействия комбинированного материала на раковые клетки по сравнению с тем, когда просто смешиваются компоненты и вводятся одновременно в тех же количествах, которые содержатся в этом материале?

2. Автор делает вывод, что наилучший результат по усилению люминесцентных и фотодинамических свойств достигнут для самых длинных золотых НС из полученных, то есть при соотношении длины /диаметра (AR) золотых НС равном четырём, однако возможно это не самый лучший и он будет выше, если взять еще более длинные наностержни?

3. В первом разделе главы «Результаты и обсуждение» показано, что для увеличения люминесцентных и фотодинамических свойств важно расстояние между металлическим ядром и кластерными комплексами молибдена, и для сферических НЧ оптимальным будет расстояние при толщине промежуточного слоя диоксида кремния 21 нм. Далее в работе при исследовании наностержней золота этой важной характеристике уже не уделяется большого внимания и остается непонятным, важна ли она? И, если

важна, то какое оптимальное расстояние между металлическим наностержнем и кластерными комплексами молибдена должно быть?

4. Насколько способ синтеза позволяет контролируемо и воспроизводимо варьировать толщину и пористость SiO_2 ? В работе не приведена удельная поверхность мезопористого диоксида кремния, поэтому не очень понятно, в каком диапазоне авторам удалось ее варьировать. Насколько по мнению автора достоверно доказано, что это оксид кремния? В работе не приведены данные структурных методов, подтверждающих это утверждение.

5. В целом, в работе приведено большое количество физических методов характеристики материалов – просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), элементный анализ, оптическая спектроскопия, но нет структурных методов, например, не использован метод рентгенофазового анализа (РФА), для подтверждения структуры и фазового состава полученных материалов.

Перечисленные вопросы и замечания не снижают общей положительной оценки диссертации, выполненной на высоком и современном научном уровне.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Полученные результаты и выводы апробированы на всероссийских и международных конференциях, отражены в опубликованных автором статьях по данной тематике. Основное содержание работы представлено в 7 публикациях, в том числе в 3-х статьях в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, и 4-х тезисах докладов и материалах всероссийских и международных конференций. Полученные результаты могут быть использованы в научно-исследовательских организациях, а также в ведущих университетах РФ.

Проведенное исследование соответствует п. 1. «Фундаментальные основы получения объектов исследования неорганической химии и материалов на их основе» и п. 5. «Взаимосвязь между составом, строением и свойствами неорганических соединений. Неорганические наноструктурированные материалы» паспорта специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Диссертационная работа Новиковой Евгении Дмитриевны «Материалы на основе диоксида кремния, наночастиц золота и октаэдрических кластерных комплексов молибдена» по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени кандидата химических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции). В области неорганической химии решена актуальная задача по разработке методов получения комбинированных фотоактивных наносистем на основе наночастиц золота различного размера и формы, с оболочкой из мезопористого диоксида кремния, модифицированной антителями и содержащей октаэдрические кластерные комплексы молибдена. Полученные автором в результате исследований данные о зависимости фотоиндуцированных свойств материалов от их состава и морфологии вносят существенный вклад в развитие неорганической химии и материаловедения и имеют большое значение для разработки новых материалов, демонстрирующих усиленные люминесцентные и фотосенсибилизационные свойства, а также для создания материалов и высокоэффективных комбинированных методов лечения онкологических заболеваний. Таким образом, данная диссертация соответствует всем требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Новикова Евгения Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Отзыв на диссертацию Новиковой Е.Д. составлен кандидатом химических наук, заместителем директора по научной работе Титковым А.И. Работа представлена, обсуждена, а отзыв заслушан и одобрен, на научном семинаре Института химии твердого тела и механохимии СО РАН 29 июня 2022 г., протокол № 2022-005.

Заместитель директора
по научной работе ИХТТМ СО РАН,
кандидат химических наук
по специальности 02.00.15 - катализ

Титков Александр Игоревич

630090, г. Новосибирск,
ул. Кутателадзе, д. 18.
Тел. +7 (383) 233-24-10
e-mail: a.titkov@solid.nsc.ru

09.09.2022

Подпись А.И. Титкова заверяю:
Ученый секретарь ИХТТМ СО РАН,
доктор химических наук



Шахтшнейдер Татьяна Петровна