

Отзыв

официального оппонента

на диссертацию **Новиковой Евгении Дмитриевны**

«Материалы на основе диоксида кремния, наночастиц золота и октаэдрических кластерных комплексов молибдена», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Диссертационная работа Новиковой Е.Д. посвящена актуальной проблеме создания комбинированных систем, в состав которых одновременно входят компоненты для фотодинамической, фототермической и химической терапии раковых опухолей. Тройное воздействие на целевые клетки может обеспечить более высокую эффективность лечения, по сравнению только с одним видом терапии. Кроме того, автор предложил ввести в состав такой многокомпонентной системы антитела на определенные виды раковых клеток для адресной доставки этой системы. Такой подход уменьшит негативное воздействие на здоровые клетки организма, так как терапевтический эффект будет проявляться после накопления многокомпонентной системы в целевых раковых клетках.

Цель работы состояла в получении материалов на основе диоксида кремния, наночастиц золота различного размера и формы и октаэдрических кластерных комплексов молибдена, и изучении возможности их применения для комбинированной терапии раковых опухолей. Наночастицы золота обеспечивают комбинированной системе фототермические свойства, октаэдрические кластерные комплексы молибдена – фотодинамические, цитостатический препарат цисплатин – химиотерапевтические свойства, а наночастицы диоксида кремния выступают в роли носителя и объединяющей платформы для разных компонентов системы.

Диссертация изложена на 162 страницах, включая введение, 3 главы (литературный обзор, экспериментальная часть, результаты и обсуждение), заключение, основные результаты и выводы, список цитируемой литературы, благодарности и 12 страниц приложений.

Литературный обзор посвящен обсуждению понятий фототермической и фотодинамической терапии, основных характеристик, используемых для оценки эффективности агентов для обоих видов терапии, а также различных типов материалов, которые обладают фототермическими или фотодинамическими свойствами. Кроме того, обсуждается, каким образом достигается комбинация фототермического и фотодинамического эффекта наноматериалов, и какие способы связывания плазмонных

наночастиц с фотосенсибилизатором существуют в литературе. Литературный обзор полностью соответствует теме диссертационной работы и дает хорошее представление о существе исследуемой проблемы и уровне ее решения на данный момент. Однако, на мой взгляд, чересчур подробно рассматриваются различные виды материалов, обладающих фототермическими или фотодинамическими свойствами, которые не имеют отношения к диссертационной работе, например, углеродные или медь-содержащие наноматериалы, оксиды молибдена, вольфрама и железа, координационные соединения переходных металлов. Можно было упомянуть о существовании таких материалов и провести краткое сравнение их характеристик с интересующими автора наночастицами золота и кластерными комплексами молибдена.

Во второй главе «Экспериментальная часть» дано подробное описание синтеза всех объектов исследования, включая синтез сферических наночастиц золота, наностержней золота, непористых и мезопористых наноматериалов на основе диоксида кремния, золотых наночастиц и октаэдрических кластерных комплексов молибдена. Кроме того, в «Экспериментальной части» приведено описание конъюгации комбинированных наночастиц с антителами C7b и эксперимент по включению цисплатина в мезопористые наноматериалы, и по его последующему высвобождению. Описаны также методы анализа спектральных характеристик всех полученных наночастиц и методики проведения фототермического анализа, оценки эффективности генерации синглетного кислорода, цитотоксичности и проникновения в клетки. Экспериментальная часть диссертации изложена на хорошем уровне и содержит всю необходимую информацию для анализа полученных экспериментальных результатов и оценки точности и достоверности измерений.

В третьей главе «Результаты и обсуждение» автор подробно описывает способ получения комбинированного наноматериала, содержащего сферические наночастицы золота, покрытые слоем чистого диоксида кремния или слоем диоксида кремния, допированным кластерными комплексами молибдена с разными терминальными лигандами. Далее были подобраны оптимальная толщина силикатного слоя, природа и концентрация кластерных комплексов, которые приводят к наибольшей эффективности генерации синглетного кислорода и к более выраженному повышению температуры коллоидного раствора.

Потом на основании полученных данных автор перешел к конструированию систем с использованием наностержней золота. Были подобраны оптимальные осевые соотношения наностержней золота, толщина слоя диоксида кремния, концентрация кластерного комплекса с целью выявления частиц лидеров по фототермическим и

фотодинамическим свойствам. Также диссертант предложил механизм металл-усиленной люминесценции и генерации синглетного кислорода в полученных им системах.

Далее была изучена возможность конъюгации систем с наноантителами C7b и показана избирательность накопления конъюгированных систем в клеточных линиях с повышенной экспрессией рецептора HER2/neu.

Следующий раздел посвящен, безусловно, очень интересной и сложной работе по созданию наноматериала с комбинированными свойствами для терапии раковых опухолей. Каждый следующий этап конструирования наносистемы тщательно обдуман и спланирован, опирается на предыдущие результаты. Это позволило автору избежать многочисленных ненужных экспериментов, и выстроить целостную, законченную, красивую работу. Она сложна с точки зрения проведения многостадийного синтеза и детального изучения фотоиндуцируемых свойств. В итоге автору удалось создать мезопористый наноматериал, содержащий золотые наностержни, октаэдрические кластерные комплексы молибдена с ядром $\{Mo_6I_8\}^{+4}$, цисплатин и наноантитела C7b. Полученный наноматериал проявляет фототермические, фотодинамические, химиотерапевтические свойства и высокую селективность по отношению к раковым клеткам, характеризующимся повышенной экспрессией рецептора HER2/neu. При этом заметная темновая и фотоиндуцированная цитотоксичность проявляется в более низких концентрациях по сравнению с описанными в литературе.

Выбор объектов диссертационной работы понятен и обоснован. Так октаэдрические кластерные комплексы молибдена, в отличие от коммерчески доступных органических фотосенсибилизаторов, не подвержены фотообесцвечиванию, концентрационному тушению, способны возбуждаться видимым и ИК светом и демонстрируют высокий квантовый выход синглетного кислорода. Золотые наночастицы являются одними из самых лучших агентов для фототермической терапии. Полимерная матрица диоксида кремния является оптически прозрачной, химически и термически устойчивой, позволяет включать внутрь или на ее поверхность различные вещества за счет ковалентных и нековалентных взаимодействий. Толщина матрицы диоксида кремния достаточно легко варьируется условиями ее синтеза.

Интересным представляется тот факт, что облучение комбинированной системы, состоящей из сферических наночастиц золота и кластерных комплексов молибдена, фемтосекундным лазером с длиной волны 400 нм и 800 нм приводит практически к одинаковым результатам увеличения температуры коллоидного раствора примерно на 9°C. Причем в этих же условиях наночастицы диоксида кремния допированные только золотыми наночастицами приводят к более слабому разогреву раствора. Кроме того, для

пористых наноматериалов интенсивность люминесценции и эффективность генерации синглетного кислорода кластерных комплексов молибдена в 2-3 раза выше по сравнению с непористыми наноматериалами.

К достижениям диссертационной работы следует отнести тот факт, что автору удалось добиться металл-усиленной генерации синглетного кислорода кластерными комплексами молибдена, подобрав необходимую толщину слоя диоксида кремния (21 нм) и используя наночастицы золота в виде наностержней с осевым соотношением 4.0. Кроме того, для этой же системы наблюдался значительный фототермический эффект, выраженный в повышении температуры раствора на 17,5 °С.

В диссертационной работе впервые были объединены в одном наноматериале золотые наночастицы и октаэдрические кластерные комплексы молибдена с ядром $\{Mo_6I_8\}^{+4}$, изучено их взаимное влияние на фотоиндуцированные свойства материала в зависимости от морфологии и состава компонентов.

Важно отметить, что исследование проведено на самом современном уровне, с использованием различных физико-химических методов. Перечень этих методов достаточно большой и включает просвечивающую электронную микроскопию, атомно-эмиссионную спектроскопию с индуктивно-связанной плазмой, электронную и люминесцентную спектроскопию, динамическое рассеяние света, конфокальную лазерную сканирующую микроскопию, фотометрию. Выводы, представленные в диссертации, представляются надежными и обоснованными, поскольку базируются на хорошо согласующихся результатах, полученных различными экспериментальными методами.

У оппонента нет принципиальных замечаний, затрагивающих существо настоящей работы. Однако при прочтении диссертации возникает ряд замечаний и вопросов:

1. с. 87, 3.1.6. Фототермические свойства материалов. Автор объясняет разницу в нагреве коллоидных растворов частиц, содержащих и не содержащих фотосенсибилизатор, передачей энергии между кластерным комплексом и наночастицами золота на основании сужения спектров люминесценции. Обычно для того, чтобы корректно определить, происходит ли перенос энергии в люминесцирующей системе, необходимо провести измерение времен жизни возбужденного состояния. Если время жизни возбужденного состояния люминофора уменьшается при добавлении в систему потенциального акцептора энергии, то можно говорить о переносе энергии с возбужденного уровня люминофора на подходящие энергетические уровни добавленного компонента. Если же время жизни возбужденного состояния остается неизменным, хотя

интенсивность люминесценции при этом претерпевает какие-либо изменения, то процесса переноса энергии в такой системе нет, но присутствуют другие процессы, которые также могут повлиять на интенсивность люминесцентного сигнала. Например, если спектры люминесценции люминофора перекрываются со спектрами поглощения добавленного компонента, может осуществляться механизм реабсорбции излученного света. Применим ли данный подход для кластерных комплексов?

2. На стр. 104 при оценке селективности системы $\{Mo_6I_8\}@SiO_2-C7b$ к клеточным линиям, характеризующимися повышенной и низкой экспрессией рецептора HER2/неу, сравнивались клетки рака молочной железы SKBR3 и Her-2. А на стр. 117 селективность мезопористого наноматериала определялась к клеточным линиям MCF-7 и BT-474. Можно ли сравнивать между собой зависимости, полученные для разных клеточных линий?
3. На стр. 84 автор рассуждает об агрегации частиц только по данным просвечивающей электронной микроскопии. Однако все измерения проводятся в растворе. Сведения об агрегации в растворе могут быть получены методом динамического рассеяния света. Такие данные есть только на стр. 91 для систем на основе наностержней золота, хотя именно в данном случае они не вполне корректны. Метод динамического рассеяния света дает достоверные результаты только в случае сферических наночастиц, какими не являются наностержни золота. Это хорошо видно из данных таблицы 2. Например, длина и ширина наностержней золота по данным просвечивающей электронной микроскопии составляют соответственно 56 нм и 37 нм, а гидродинамический диаметр наночастиц диоксида кремния на их основе меньше суммы длины наностержня золота и толщины слоя диоксида кремния. Хорошо бы привести данные динамического рассеяния света для всех полученных систем в совокупности с данными о ζ -потенциалах этих систем. Так как изменение люминесцентных и фототермических свойств может быть связано с агрегацией или дезагрегацией частиц в растворе. А крупные агрегаты комбинированных частиц, содержащие 7,5 мг кластерного комплекса, могут быть вызваны компенсацией отрицательного поверхностного заряда слоя диоксида кремния положительным зарядом кластерного ядра $\{Mo_6I_8\}^{+4}$.
4. С чем может быть связан тот факт, что при переходе к мезопористым системам повышение температуры коллоидного раствора для образцов, не содержащих кластерные комплексы, составило 5,5 °С, в то время как для непористых оно составляло 16 °С. Происходит ли частичное вымывание золота в процессе

травления слоя диоксида кремния? Или изменяется степень агрегации частиц в растворе?

5. Интересно было бы привести общую сравнительную таблицу по фотоиндуцируемой цитотоксичности к раковым и здоровым клеткам всех полученных систем на основе сферических наночастиц золота, наностержней золота, кластерных комплексов молибдена, непористых и мезопористых до и после конъюгации с наноантителами C7b и модификации цисплатином. Соответственно можно было бы сделать общий вывод по всей работе, в каком же случае достигается наибольший процент гибели раковых клеток, добился ли автор синергизма фототермической и фотодинамической терапии, или решающую роль в гибели раковых клеток играет только один из видов фотоиндуцируемых эффектов.

В диссертационной работе были получены важные, с точки зрения практики, результаты. Прежде всего, практическая значимость связана с разработкой методов получения комбинированных неорганических наноматериалов на основе диоксида кремния, наночастиц золота и октаэдрических кластерных комплексов молибдена, проявляющих одновременно люминесцентные, фотодинамические и фототермические свойства. Изученные в диссертационной работе закономерности изменения фотофизических свойств комбинированных наноматериалов в зависимости от их строения, структуры и морфологии могут быть использованы для направленной разработки наносистем, предназначенных для комбинированной терапии раковых опухолей.

Автореферат отражает в полной мере результаты, представленные в диссертации.

Работа прошла достаточную апробацию, материалы были представлены на российских и международных конференциях. Результаты диссертационной работы нашли отражение в 3 опубликованных статьях в международных журналах.

В рецензируемой научно-квалификационной работе содержится решение научной задачи по изучению зависимости фотоиндуцированных свойств неорганических наноматериалов от их состава и морфологии, **имеющей значение для развития** области химии биоактивных неорганических соединений и материалов.

Диссертационная работа по поставленным задачам, их актуальности, новизне и практическому значению, уровню их решения и научной новизне полученных результатов, а также по объему исследований удовлетворяет требованиям пунктов **9-11, 13, 14** Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в действующей редакции), а ее автор – Новикова

Е.Д. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Согласна на обработку персональных данных.

Бочкова Ольга Дмитриевна



кандидат химических наук по специальности 02.00.04 – «Физическая химия», старший преподаватель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра органической и медицинской химии
420008 г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1
+79503117281, o.d.bochkova@mail.ru

Отзыв составлен « 23 » сентября 2022 года

