

«Утверждаю»

Проректор МГУ имени М.В.Ломоносова
доктор физико-математических наук

профессор

и.и.

Андрей Анатольевич

2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университете имени М.В.Ломоносова» – о научно-практической значимости диссертационной работы Позмоговой Татьяны Николаевны на тему «Биологические эффекты разноразмерных частиц диоксида кремния, допированных кластерным комплексом молибдена, в культуре клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология (биологические науки).

Актуальность темы. В настоящее время большое внимание уделяется разработке новых терапевтических подходов в противоопухолевой терапии, связанных с применением различных биологически активных наноматериалов, которые могут быть использованы в качестве противоопухолевых агентов или носителей для адресной доставки лекарственных препаратов. Частицы диоксида кремния находят широкое применение в биомедицине благодаря своей низкой токсичности, физико-химической инертности и относительной легкости модификации поверхности. Ранее было показано, что включение в кремниевую матрицу каких-либо соединений может передать свойства этих соединений (таких, как люминесценция, рентгеноконтрастность и т.д.) самим частицам. В данной работе частицы диоксида кремния были допированы октаэдрическим кластерным комплексом молибдена. Поскольку данный кластерный комплекс обладает люминесценцией в видимом красном спектре и фотодинамической активностью, он может использоваться в качестве детектируемого агента при внутриклеточной доставке и в качестве фотосенсибилизатора. При этом использование кластерного комплекса молибдена в чистом виде затруднено из-за его нестабильности в водных растворах. В связи с этим, его стабилизация при помощи кремниевой матрицы рассматривается в качестве перспективного подхода, позволяющего сохранить полезные свойства данного соединения.

Необходимо отметить, что эффекты на клетки человека (токсичность, биораспределение, влияние на механизмы индукции гибели опухолевых клеток,

взаимосвязь эффектов с размерами наночастиц и т.д.) создаваемых новых комбинированных соединений практически не изучены. Таким образом, одной из актуальных задач современной клеточной биологии и онкологии является разработка и дальнейшее тестирование на опухолевых клетках человека кластерных частиц, в том числе создаваемых на основе диоксида кремния, допированных кластерным комплексом молибдена, для выявления перспектив их применения в онкологии и биомедицине.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов диссертации. Диссертация Позмоговой Т.Н. написана на 145 страницах, содержит все необходимые разделы, 50 рисунков, 261 ссылку на источники. Диссертационное исследование выполнено на достаточном по объему экспериментальном материале с использованием современного оборудования и методов клеточной биологии. В работе были использованы методы МТТ-теста, цитохимического, иммунофлуоресцентного окрашивания, проточной цитометрии, конфокальной микроскопии, электронной микроскопии для оценки цитотоксичности и внутриклеточной локализации экспериментальных частиц, а также проведен статистический анализ полученных результатов. С помощью красителя 5,6-карбокси-2,7'-дихлорфлуоресцеиндиацетата (DCF) была изучена интенсивность генерации клетками синглетного кислорода после инкубации с наночастицами и облучения.

Методы исследования адекватны, информативны и соответствуют поставленным цели и задачам работы. Статистическая обработка выполнена с помощью современных компьютерных программ и подтверждает достоверность полученных данных.

Диссертационная работа Позмоговой Т.Н. выполнена на современном уровне. Выводы, сделанные в данной работе, соответствуют поставленным целям и задачам, обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Научная новизна исследования и полученных результатов. Впервые изучена фотоиндуцированная цитотоксичность для кластерных комплексов молибдена $\text{Na}_2[\text{Mo}_6\text{I}_8(2-[2-(2-\text{метоксиэтокси})\text{этокси}]\text{ацетата})_6]$ и $[\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}(\text{DMSO})_6](\text{NO}_3)_4$, продемонстрирована низкая стабильность данных соединений в водной среде и, таким образом, подтверждена необходимость их включения в состав кремниевой матрицы.

Впервые показана корреляция между диаметром частиц диоксида кремния, допированных кластерным комплексом молибдена ($\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{SiO}_2$), и их цитотоксическим действием. При сравнении цитотоксического действия частиц с различной долей кластерного комплекса молибдена в составе матрицы впервые показано, что содержание кластерного комплекса в частицах не влияет на их токсичность для клеток.

Впервые проведена оценка скорости накопления и выведения разноразмерных частиц $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{SiO}_2$ клетками. Продемонстрирована обратная зависимость скорости накопления и выведения частиц от их диаметра.

Впервые исследована локализация частиц $\{\text{Mo}_6\text{I}_8\}@\text{SiO}_2$ в клетке и их распределение в органеллах, показаны отличия во внутриклеточном распределении

микро- и наночастиц. Для наночастиц отмечено образование конгломератов в цитоплазме клетки, тогда как для микрочастиц характерно расположение в эндосомах, лизосомах и мультивезикулярных тельцах.

Впервые оценены перспективы применения изучаемых частиц в качестве носителей белков и фотосенсибилизаторов. На примере зеленого флуоресцирующего белка GFP показана способность микрочастиц доставлять белок в клетку. Для наночастиц показана высокая способность к фотоиндуцированной генерации синглетного кислорода, сравнимая с радикалами хлорина.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в получении новых знаний о реакции клеток на частицы $\{Mo_6I_8\}@\text{SiO}_2$ различного диаметра. Установлены принципиальные отличия в биологических эффектах частиц диаметром 50 и 500 нм. Полученные в данной работе результаты носят как фундаментальный, так и прикладной характер, и свидетельствуют о возможности различного применения изученных частиц в биологии и медицине.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные в данной работе результаты могут быть использованы при создании наноразмерных препаратов на основе диоксида кремния, а также при включении в состав матрицы фотоактивных молекул. Поскольку для наночастиц выявлена более высокая фотоиндуцированная активность по сравнению с микрочастицами, их применение рекомендуется в работах, целью которых является генерация в клетках активных форм кислорода. Как показано в данной работе, размер частиц влияет также и на их внутриклеточное распределение. В случае необходимости доставки частиц в эндосомы, лизосомы или мультивезикулярные тельца, их следует получать большего размера, как продемонстрировано на примере частиц диаметром 500 нм. Кроме того, для изученных частиц показано отсутствие корреляции цитотоксических свойств и доли кластерного комплекса в составе матрицы. Полученные в работе результаты, а также используемые в ходе работы методы, могут быть применены в научно-исследовательских лабораториях соответствующего профиля.

По теме диссертации в научной печати опубликовано 10 работ, из них 3 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Материалы работы также были доложены и обсуждены на российских и международных научных конференциях.

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Принципиальных замечаний по работе Позмоговой Т.Н. нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Позмоговой Татьяны Николаевны на тему «Биологические эффекты разноразмерных частиц диоксида кремния, допированных кластерным комплексом молибдена, в культуре клеток», выполненная под руководством доктора биологических

наук Л.В. Шестопаловой, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для клеточной биологии – установлены и изучены разные аспекты клеточного ответа на присутствие в среде разноразмерных частиц диоксида кремния, допированных кластерным комплексом молибдена.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте изложения материалов работы в научных печатных изданиях диссертационная работа Позмоговой Татьяны Николаевны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автору следует присудить ученую степень кандидата биологических наук по специальности 1.5.22 – клеточная биология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания № 444 от 12 апреля 2023 года.

Заведующий кафедрой клеточной биологии
и гистологии Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации
доктор биологических наук, профессор

Онищенко Галина Евгеньевна

Заместитель заведующего кафедрой клеточной биологии
и гистологии Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации
доктор биологических наук, доцент

Ерохина Мария Владиславовна

Адрес:
119991, г. Москва, ГСП-1,
Ленинские горы, д. 1
Телефон: +7 (495) 939-27-29
Эл. почта: info@rector.msu.ru
Сайт: <https://www.msu.ru>



Бердо:
О