

ОТЗЫВ

официального оппонента Тимченко Елены Владимировны на диссертацию работу Алыковой Алиды Файзрахмановны «Исследование морфологии и свойств кремниевых наночастиц для биомедицинских применений методом комбинационного рассеяния света», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика

Актуальность.

Диссертационная работа Алыковой Алиды Файзрахмановны посвящена актуальной тематике - исследованию свойств наночастиц кремния, важных для их биомедицинских применений. Для решения поставленных задач в работе был использован метод спектроскопии комбинационного рассеяния света, позволивший определить такие физико-химические свойства наночастиц кремния, как растворимость (биodeградируемость) и фотонагрев. Автором получены и исследованы наночастицы различных морфологий, перспективные для практических применений: кремниевые нанонити (SiNWs) с поперечными размерами от 20 до 100 нм, наночастицы мезопористого кремния (mPSi) с размерами от 10–50 нм, наночастицы нанокристаллического кремния, полученные плазмохимическим синтезом (nc-Si) и лазерной абляцией (ABL Si) размерами от 5 до 100–150 нм и 10 нм, соответственно. На основе анализа полученных свойств растворимости и фотонагрева, даны рекомендации по их применению в технологиях биомедицины.

Анализ содержания диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав и заключения, текст изложен на 120 страницах, содержит 70 рисунков, 5 таблиц и список источников из 139 наименований.

Во **Введении** указана актуальность работы, сформулирована цель диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, представлены научная новизна, научная и практическая значимость, указан личный вклад автора, даны сведения об апробации работы и публикациях по теме диссертации.

Первая глава посвящена литературному обзору. Приведена актуальная информация о предмете исследования - наночастицах кремния, их свойствах, структуре, морфологии и применении в биомедицине; проанализирована возможность применения метода спектроскопии комбинационного рассеяния света для исследования структуры и

свойств наночастиц кремния. На основании приведённого обзора сформулированы задачи, необходимые для достижения поставленной цели исследования.

Во **Второй главе** рассмотрены методики получения исследуемых в диссертации наночастиц: плазмохимический синтез; метод электрохимического травления; методом металл-стимулированного химического травления и метод лазерной абляции. Методом просвечивающей электронной микроскопии была исследована морфология образцов наночастиц кремния. Полученные данные по размеру и морфологии наночастиц кремния являются отправной точкой дальнейших исследований их физических свойств.

Глава 3 посвящена изучению методом комбинационного рассеяния света физических свойств наночастиц кремния - растворимости и фотоиндуцированного нагрева в зависимости от их структуры, морфологии, размера и свойств окружающей среды. Были изучены скорости растворения четырех групп наночастиц: SiNWs, mPSi, nc-Si и ABL Si. Дан сравнительный анализ полученных данных по скорости и рекомендации для их биомедицинских применений.

Особо следует отметить предложенный в диссертационной работе метод определения температуры наночастиц кремния при их фотоиндуцированном нагреве лазерным излучением по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент комбинационного рассеяния света (КРС). Изменение температуры образцов достигалось изменением интенсивности возбуждающего лазерного излучения.

В работе было установлено, что для наночастиц nc-Si и mPSi с ростом мощности возбуждения наряду с уменьшением отношения стоксовой и антистоксовой компонент КРС происходит сдвиг линии КРС в область меньших значений частоты. При этом сдвиг КРС уменьшается практически линейно с ростом мощности возбуждающего излучения, что делает данную зависимость удобной для нахождения температуры при фотовозбуждении кремния и наноструктур на его основе. Дополнительным удобством использования зависимости положения линии от интенсивности возбуждения по сравнению с измерением отношения интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент является то, что можно ограничиться измерениями только стоксовой компоненты КРС. Это делает данный метод более удобным для применения в широком классе спектрометров КРС, включая микрорамановские спектрометры.

Было показано, что при фотоиндуцированном нагреве суспензии наночастиц nc-Si в ацетоне при импульсном возбуждении, компоненты суспензии нагреваются

приблизительно в равной степени. Однако при максимальной интенсивности фотовозбуждения в суспензии НЧ *nc-Si* наблюдался существенный разогрев жидкости, приводящий к ее локальному закипанию. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях НЧ *nc-Si* для применения в качестве наноагрегатов в фототермической терапии онкологических заболеваний.

В Четвертой главе изучается возможность использования наночастиц кремния для биомедицинских применений. Впервые проведенная проверка биодegradации наночастиц ABL Si в прогнозируемых биологических условиях показала, что наблюдается биодegradация наночастиц ABL Si в водных растворах с различной кислотностью. Пик экстинкции снизился в 10 раз по интенсивности после выдержки ABL Si в растворе с $\text{pH} = 7$ в течение 10 дней, что свидетельствует о процессе растворения ABL Si, т. е. биодegradации.

Показано, что синтезированные лазером ABL Si могут быть эффективными сенситизаторами локальной гипертермии при их освещении лазерным излучением в области относительной прозрачности тканей (808 нм). Как следует из экспериментальных результатов, импульсно-периодический режим облучения миллисекундными импульсами оказался более выгодным по сравнению с непрерывным режимом для достижения более высоких температур при высокой пространственной локализации тепловыделения. Эффективность фототерапии на основе гипертермии была проиллюстрирована на модели одноклеточных организмов *Paramecium caudatum*.

В Заключении сформулированы основные результаты диссертационной работы.

Достоверность научных результатов диссертационной работы А.Ф. Алыковой обоснована экспериментальными результатами, полученными на современном оборудовании, надёжностью применявшихся экспериментальных и теоретических методов, совпадением результатов аналитических расчётов с экспериментальными данными.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе А.Ф. Алыковой, подкреплена обсуждением полученных результатов на международных и всероссийских конференциях и семинарах. Результаты диссертационной работы А.Ф. Алыковой представлены в 18 научных работах, 10 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых зарубежными системами цитирования Web of Science и/или Scopus.

Научная новизна полученных в диссертационной работе А.Ф. Алыковой результатов проанализирована в автореферате. Основными результатами, отражающими научную новизну являются:

- Установлено, что скорость растворения (биodeградации) наночастиц кремния различной морфологии существенно зависит от размера наночастиц и наличия на их поверхности структурных дефектов и оксидных плёнок.
- Для определения температуры наночастиц кремния при фотоиндуцированном нагреве лазерным излучением в водных суспензиях впервые была использована методика, позволившая экспериментально определить температуру нагрева наночастиц кремния по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент КРС
- Показано, что наночастицы лазерно-аблированного кремния являются сенсibilизаторами локального нагрева клеток в области ближнего ИК диапазона (808 нм). Установлено, что оптимальным является импульсно-периодический режим лазерного излучения, который обеспечивает элиминацию клеток с их гибелью, достигающей 100 % при 60-минутном облучении при средней мощности 3 Вт.

Практическая значимость.

Особо следует отметить практическую значимость результатов диссертационной работы по изучению свойств биodeградации и фотоиндуцированного нагрева наночастиц кремния. Наночастицы кремния действуют как наноагреватели из-за значительного поглощения света по сравнению с окружающей жидкой средой и биотканью при возбуждении в видимом и инфракрасном спектральных диапазонах. Задача по определению температуры нагрева наночастиц кремния крайне актуальна при разработке методик гипертермии для терапии онкологических заболеваний с использованием указанных свойств, а предложенная методика определения температуры наночастиц при фотоиндуцированном нагреве может быть использована при разработке технологий гипертермии.

Анализ зависимости скорости растворения (биodeградации) НЧ Si разной морфологии и структуры позволяют дать рекомендации по их применению в различных биомедицинских технологиях. Так, кремниевые нанонити SiNWs, ввиду их стабильности, могут быть использованы как элементы биосенсоров. Наночастицы мезопористого кремния *mPSi* проявляют свойства быстро биodeградируемого материала,

что можно использовать в экспресс-терапии различных заболеваний, например, гипертермии рака. Два типа нанокристаллического кремния, *nc-Si* и *ABL Si*, с размерами от 5 до 100–150 нм и 10 нм, соответственно, могут быть использованы как агенты по доставке лекарств или сенсбилизаторы контролируемого по времени нагрева в целях терапии. Установленное время растворения НЧ в растворах с рН = 5,0, 7,0 и 8,0, является благоприятным для применения *ABL Si* в биоимаджинге и терапии.

К сожалению, диссертационная работа не лишена недостатков. Следует отметить следующие замечания:

По оформлению:

1. Опечатки в диссертационной работе: стр. 9 (18 опубликованных работ, из которых 11 статей и 11 тезисов?), стр.56 (пропущена буква в слове четыре).
2. Почему на рис. 3.4 время выдержки составляло 16 суток, а на рис. 3.13 время выдержки было до 144 суток?
3. В таблице 3.1 отсутствует данные по погрешности измерений.

По существу:

1. Менялась ли масса исследуемых образцов при выдержке в растворах? Как она контролировалась?
2. Каким образом проводилась нормировка спектров КР?
3. Каким способом рассчитывалась жизнеспособность клеток, полученных с помощью оптического микроскопа?

Заключение

Отмеченные замечания не влияют на общую положительную оценку полученных в диссертации А.Ф. Алыковой результатов.

Считаю, что диссертация А.Ф. Алыковой «Исследование морфологии и свойств кремниевых наночастиц для биомедицинских применений методом комбинационного рассеяния света» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения. Основные научные результаты диссертации опубликованы в

рецензируемых научных изданиях. Автореферат и опубликованные работы по теме диссертации в полном объеме отражают её содержание.

Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.3.19 – Лазерная физика.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения, утвержденного Правительством РФ «О присуждении ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Алыкова Алида Файзрахмановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.19 – Лазерная физика.

Даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.078.01 (Д 002.060.01), и их дальнейшую обработку.

Доцент кафедры лазерных и биотехнических систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»,

кандидат физико-математических наук
443086, г. Самара, Московское ш., 34.
телефон: +7(846) 267-45-50
Электронная почта: laser-optics.timchenko@mail.ru

Е.В. Тимченко

Подпись Е.В. Тимченко заверяю

