

ПРОТОКОЛ № 100/24
заседания диссертационного совета 24.2.392.06

от 7 октября 2024 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 21 человека. Присутствовали на заседании 14 человек.

Председательствующий: д. физ.-мат. наук, Тучин Валерий Викторович

Ученый секретарь: д. физ.-мат. наук, Генина Элина Алексеевна

Повестка дня

Принятие к защите диссертации Гуслияковой Ольги Игоревны на тему «Биораспределение и деградация микронных и субмикронных частиц ватерита при интрафолликулярном, интратрахеальном и внутривенном способах введения», представляемой на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.

Диссертация выполнена в лаборатории Дистанционно управляемые системы для тераностики научного медицинского центра ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского». Научный руководитель: Горин Дмитрий Александрович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Слушали: председателя комиссии д.х.н., проф. Горячеву И.Ю., представившую положительное заключение комиссии в составе членов совета д.ф.-м.н. Караваяева А.С. и д.ф.-м.н. Хлебцова Б.Н. по диссертационной работе (заключение прилагается).

Тема и содержание диссертации соответствуют специальности 1.5.2 – Биофизика (физико-математические науки).

Результаты, полученные в диссертационной работе, опубликованы в 12 научных работах, из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и включенных в международные базы данных «Web of Science» и «SCOPUS». Содержание опубликованных работ полностью отражает содержание диссертации. Диссертация удовлетворяет требованиям, изложенным в пунктах 9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Согласно результатам проверки, в системе «РУКОНТЕКСТ» процент оригинальности текста составляет 91%, включая 20% цитирования собственных работ автора диссертации.

Постановили (открытым голосованием, единогласно):

1. Принять диссертацию Гуслияковой Ольги Игоревны на тему « Биораспределение и деградация микронных и субмикронных частиц ватерита при интрафолликулярном, интратрахеальном и внутривенном способах введения» к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика.
2. Назначить ведущей организацией федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО» (г. Санкт-Петербург).
3. Назначить официальными оппонентами: Хомутова Геннадия Борисовича, доктора физико-математических наук, профессора, профессора кафедры биофизики физического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (г. Москва) и Букрееву

Татьяну Владимировну, доктора химических наук, доцента, ведущего научного сотрудника лаборатории биоорганических структур Курчатовского комплекса кристаллографии и фотоники Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (г. Москва)

4. Назначить дату и время защиты на 25.12.2024 г. в 14:00.
5. Разрешить печатать автореферат и провести его рассылку по обязательным адресам, адресам диссертационных советов по специальности диссертации, в адреса организации и специалистов по профилю диссертации.
6. Разместить объявление и автореферат на сайте Минобрнауки РФ.
7. Разместить объявление, автореферат, диссертацию и всю документацию, предусмотренную «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, и Приказом Минобрнауки РФ от 16.04.2014 № 326, на сайте СГУ и в системе ЕГИСМ.

Председатель диссертационного совета
д.ф.-м.н., проф., чл.-корр. РАН



В.В. Тучин

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.ф.-м.н., доц.



Э.А. Генина

Заключение

комиссии диссертационного совета 24.2.392.6 на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по диссертации Гусяковой Ольги Игоревны «Биораспределение и деградация микронных и субмикронных частиц ватерита при интрафолликулярном, интратрахеальном и внутривенном способах введения», представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по научной специальности 1.5.2 – Биофизика.

Диссертационная работа Гусяковой О.И. выполнена в лабораториях Дистанционно управляемые системы для тераностики и Биомедицинской фотоакустики начного медицинского центра ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». Научный руководитель – Горин Дмитрий Александрович, доктор химических наук, профессор, профессор центра фотоники и фотонных материалов Сколковского института науки и технологий.

Диссертационная работа Гусяковой О.И. посвящена выяснение биофизических закономерностей распределения и деградации частиц ватерита при пассивной адресации (i) в легкие в результате интратрахеального введения, (ii) в привитую подкожно аденокарциному при внутривенном введении, (iii) в волосяные фолликулы при наружной аппликации.

В диссертационной работе впервые проанализировано распределения ватеритных частиц диаметром 0.65 ± 0.17 , 1.35 ± 0.12 , 3.15 ± 0.60 мкм в легких после их интратрахеальной инстилляции, с точки зрения влияния размера на глубину проникновения. Все три размера частиц успешно проникали в легкие, обеспечивая доставку флуоресцентного модельного вещества (бычьего сывороточного альбумина и Цианина 7) в организм животных. Показательно, частицы размером 0.65 ± 0.17 мкм обеспечили сохранение высокого флуоресцентного сигнала в органе-мишени на протяжении 72 часов и проникновение в альвеолярное пространство, что было подтверждено при проведении флуоресцентной микроскопии замороженных срезов целевого органа. Дополнительно, частицы ватерита диаметром 0.65 ± 0.17 мкм при взаимодействии с веществами, содержащимися в бронхоальвеолярном лаваже, не растворяются полностью и не перекристаллизуются после шести дней совместной инкубации *in vitro*. В то же время при помещении в воду или физиологический раствор частицы карбоната кальция полностью переходят из ватеритной в кальцитную полиморфную модификацию менее чем за сутки. Замедление трансформации ватеритных частиц может быть связано с адсорбцией компонентов лёгочной жидкости (белков и фосфолипидов).

В ходе проведения научных исследований по теме диссертации были получены данные об эффективном способе иммобилизации барназы, вещества, вызывающего гибель раковых клеток, за счет многократной адсорбции в составе полиэлектролитных слоев вокруг ватеритного ядра (размером 0.55 ± 0.12 мкм). Дальнейшая модификация поверхности системы доставки с помощью вектора, который специфически связывается с белком ЕрСАМ, позволила обеспечить удержание носителей в альвеолярном пространстве через 1 час после интратрахеального введения. Анализ гистологических срезов тканей лёгких показал, что средняя поверхностная концентрация частиц после введения выше у модифицированных носителей (2.3×10^3 мм⁻²) по сравнению с немодифицированными (1.3×10^3 мм⁻²).

Выявлена закономерность пассивного накопления контейнеров на основе частиц ватерита размером 0.47 ± 0.14 мкм, содержащих порфиразин, в сосудистой сети опухоли, характеризующейся медленной скоростью кровотока и аномальной архитектурой, после внутривенной инъекции. Носители адгезировали к эндотелию капилляров и высвобождали лекарственное средство в интерстиций опухоли. Быстрое высвобождение лекарства из контейнера было рассмотрено, как ключевое преимущество предложенного способа доставки терапевтического агента. С помощью численного моделирования было продемонстрировано превосходство быстрой деградации носителей на основе частиц ватерита, обеспечивающей концентрацию вещества в 20 раз большую в интерстиции опухоли через 3 часа, по сравнению с медленно высвобождающимися частицами на основе PLGA.

В диссертационной работе приведены результаты фотодинамической терапии подкожно привитой опухоли через 3 часа после внутривенной инъекции порфиразина в свободной форме и в составе частиц ватерита. Введение суспензии частиц ватерита с порфиразином и воздействие излучением (с длиной волны 640 нм в дозе 150 Дж/см²) привело к значительному уменьшению скорости роста опухоли — более чем на 50% по сравнению с результатами лечения, где либо применяли только воздействие светом, либо осуществляли только внутривенные инъекции (без светового воздействия) свободного порфиразина или иммобилизованного в частицы ватерита.

Было показано влияние оболочек полиэлектролитов, искусственно формируемых на частицах ватерита, на скорость перекристаллизации и высвобождения иммобилизованного терапевтического вещества. Экспериментальные данные свидетельствуют, что максимальное увеличение времени высвобождения достигается при нанесении наибольшего числа слоёв полиэлектролитов (два бислоя полиаргенин / декстран сульфат дополненные одним слоем гепарина). Иммобилизация нафтифина в частицах ватерита ведет

к достижению длительного фунгицидного и фунгистатического воздействия в месте поражения грибковым заболеванием, благодаря высокой ёмкости загрузки частиц ватерита ($4.9 \pm 1.2\%$ мас.) и постепенному высвобождению препарата из их структуры.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа содержит решение актуальной задачи выявления взаимосвязей между размером и компонентным составом систем доставки лекарственных средств на основе частиц ватерита и накоплением в различных органах и тканях, обусловленным влиянием физико-химических механизмов функционирования живого организма лабораторных мышей. Работа соответствует специальности 1.5.2 – Биофизика.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей в журналах перечня, рекомендованного ВАК, включая 4 работы, относящиеся к Q1 (WoS), 7 тезисов докладов на научных российских и международных конференциях. Содержание опубликованных работ полностью отражает содержание диссертации.

При использовании заимствованных материалов и результатов исследований соискатель ссылается на источник заимствований. В диссертации приведены список используемой литературы, а также список основных публикаций автора в изданиях, входящих в перечень ВАК или включенных в базы данных Web of Science, SCOPUS. Недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах в диссертации не обнаружено. Согласно результатам проверки, в системе «РУКОНТЕКСТ» процент оригинальности текста составляет 91%, включая 20% цитирования собственных работ автора диссертации.

На основании вышеизложенного комиссия заключает, что диссертационная работа удовлетворяет требованиям пп. 9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», а количество публикаций в рецензируемых изданиях достаточно для представления диссертации к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. Текст диссертации, представленной в диссертационных совет, идентичен тексту диссертации, размещенной на сайте организации.

Комиссия рекомендует:

1. Принять диссертацию Гуслияковой Ольги Игоревны «Биораспределение и деградация микронных и субмикронных частиц ватерита при интрафолликулярном, интратрахеальном и внутривенном способах введения» к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности

1.5.2 – Биофизика в диссертационном совете 24.2.392.06 на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

2. В качестве официальных оппонентов рекомендуется:

Хомутов Геннадий Борисович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры биофизики физического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Букреева Татьяна Владимировна, доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биоорганических структур Курчатовского комплекса кристаллографии и фотоники Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

3. В качестве ведущей организации рекомендуется:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Состав комиссии:

Председатель комиссии

д.х.н., профессор

(член диссертационного совета 24.2.392.06

по специальности 1.5.2 – Биофизика)

Горячева И.Ю.

д.ф.-м.н., доцент

(член диссертационного совета 24.2.392.06

по специальности 1.5.2 – Биофизика)

Караваев А.С.

д.ф.-м.н.

(член диссертационного совета 24.2.392.06

по специальности 1.5.2 – Биофизика)

Хлебцов Б.Н.