

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 350.002.01 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ  
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРИКЛАДНОЙ  
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО  
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ  
ЧЕЛОВЕКА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 20.12.2019 г. № 15  
о присуждении Бозровой Светлане Викторовне, гражданину РФ, ученой степени  
кандидата биологических наук.

**Диссертация** «Исследование токсичности полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов с различными физико-химическими свойствами» по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии) принята к защите 17.10.2019 г., протокол № 12 диссертационным советом Д 350.002.01 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, 142279, Московская обл., Серпуховский р-н, Оболенск, приказ о создании №714/нк от 02.11.2012 г.

**Соискатель** Бозрова Светлана Викторовна 1990 г. рождения, в 2013 г. окончила Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова по специальности «Биохимия», с 2015 г. работает в лаборатории нано-биоинженерии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» в должности инженера-исследователя.

**Диссертация** выполнена в лаборатории нано-биоинженерии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»».

**Научный руководитель** – доктор медицинских наук по специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология» Суханова Алена Владимировна, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», межкафедральная лаборатория нано-биоинженерии, ведущий научный сотрудник.

**Официальные оппоненты:**

Уласов Илья Валентинович, доктор биологических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел современных биоматериалов Института регенеративной медицины, ведущий научный сотрудник,

Агапова Ольга Игоревна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория бионанотехнологий, научный сотрудник,

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Дзантиевым Борисом Борисовичем, доктором химических наук, профессором, лаборатория иммунобиохимии, указал, что С.В. Бозровой выполнено законченное научное исследование высокого теоретического и экспериментального уровня, которое полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по актуальности темы, объему исследований, научной новизне и практической значимости результатов. Диссертация С.В. Бозровой представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития биотехнологии (в том числе бионанотехнологий) – установлены закономерности влияния поверхностной модификации квантовых точек на их биологическое действие. Диссертационная

работа Светланы Викторовны Бозровой «Исследование токсичности полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов с различными физико-химическими свойствами» соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842; в редакции Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168), а сам диссертант, несомненно, заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Соискатель имеет **16** опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано **16** работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано **4** работы и **1** патент Российской Федерации на изобретение. Авторский вклад в опубликованных работах составляет 75 %, объем работ – 5,2 п. л.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Bozrova, S.V.** Semiconductor quantum dot toxicity in a mouse in vivo model. / **S.V. Bozrova**, M.A. Baryshnikova, I.R. Nabiev, A.V. Sukhanova // **J. Phys. Conf. Ser.** – 2017. – V.784. – P.012013. **IF=0,22, Scopus Цит.=2.**

2. Sukhanova, A. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties / A. Sukhanova, **S. Bozrova**, P. Sokolov, M. Berestovoy, A. Karaulov, I. Nabiev // **Nanoscale Res. Lett.** – 2018. – V.13, No1. - P.13-44. **IF= 3.159; Scopus Цит.=34.**

3. Ramos-Gomes, F. Single- and two-photon imaging of human micrometastases and disseminated tumour cells with conjugates of nanobodies and quantum dots. / F. Ramos- Gomes, J. Bode, A. Sukhanova, A., **S.V. Bozrova**, M. Saccomano, M. Mitkovski, J.E. Krueger, A.K. Wege, W. Stuehmer, P.S. Samokhvalov, D. Baty, P. Chames, I. Nabiev, F. Alves // **Nat. Sci. Rep.** – 2018. – V.8 – P.4595. **IF= 4.122; Scopus Цит.=7.**

4. Sukhanova, A. Nanoparticles with a specific size and surface charge promote disruption of the secondary structure and amyloid-like fibrillation of human insulin under physiological conditions. / A. Sukhanova, S. Poly, **S. Bozrova**, E. Lambert, E. Ewald, M. Molinari, A.V. Karaulov, I. Nabiev // **Front. Chem.** - 2019. – V.7. – A.480. **IF= 3.782. Scopus Цит.=0.**

5. **Патент RU 2639125** Российская Федерация. Способ биологической визуализации / Соколов П., Суханова А., **Бозрова С.**, Набиев И.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» (НИЯУ МИФИ). – № 2016149211; заявл. 14.12.2016; опубл. **19.12.2017**, Бюл. N 35.

На диссертацию и автореферат поступили 5 положительных отзывов от: **(1)** канд. биол. наук **Гущина Владимира Алексеевича**, руководителя лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных организмов Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, г. Москва - без замечаний; **(2)** д-ра мед. наук, профессора **Зурочка Александра Владимировича**, профессора кафедры пищевых биотехнологий Высшей медико-биологической школы Южно-уральского государственного университета, ведущего научного сотрудника лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург – без замечаний; **(3)** канд. биол. наук **Караевой Альбины Маирбековны**, старшего преподавателя кафедры фармации Северо-Осетинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения РФ, г. Владикавказ, содержит замечания – в автореферате присутствуют опечатки (стр. 3), рисунок 1, на котором отображена динамика процесса образования амилоидных фибрилл инсулина в присутствии квантовых точек с помощью атомно-силовой микроскопии, следовало бы привести в более хорошем качестве; **(4)** канд. мед. наук **Кречетова Сергея Петровича**, ведущего научного сотрудника лаборатории нанобиотехнологий Московского физико-технического института (Государственного университета) Министерства образования и науки РФ, г. Москва – без замечаний; **(5)** д-ра биол. наук **Фахруллина Равиля Фаридовича**, главного научного сотрудника Научно-исследовательской лаборатории OpenLab бионанотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, г. Казань, и канд. мед. наук Рожиной Эльвиры Вячеславовны, ведущего научного сотрудника той же лаборатории, содержит замечания: из автореферата не ясно, коррелируют ли

размеры НК, полученные с помощью просвечивающей электронной микроскопии, и их гидродинамические диаметры? Какие у автора существуют объяснения, почему концентрации ИК50, представленные в таблице 2, для нормальных клеток выше, чем для опухолевых?

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор биологических наук, профессор **Уласов Илья Валентинович** является признанным специалистом в сфере иммунологии и онкологии, имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Бозровой С.В. (**J. Neurooncol.** - 2018. – V. 140, № 2. – P. 237-248; **Oncogene.** – 2018. – V. 37, № 46. – P. 6069; **Neurother.** – 2018. – V. 15, № 4. – P. 1127-1138; **Cancer Lett.** - 2018. - V. 428. – P. 139-146; **Cancer Lett.** – 2018. – V. 417. – P. 75-88; **Autophagy.** - 2017. – V. 13, № 11. – P. 1905-1923; **Rev. Cancer.** - 2017. – V. 1868, № 1. – P. 273-276; **J. Neurooncol.** – 2017. – V. 133, № 2. – P. 257-264; **Oncotarget.** – 2017. – V. 8, № 16. – P. 25989; **Cancer Lett.** – 2017. – V. 384. – P. 79-85); кандидат биологических наук **Агапова Ольга Игоревна** является специалистом в области нанотехнологии и биотехнологии и имеет научные публикации в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Бозровой С.В. (**Exp. Pol. Lett.** – 2019. – V. 13, № 7 – P. 632–641.; **Nanoscale Res. Lett.** - 2019. - V. 14. – A. 29; **Acta Biomater.** - 2018. – V. 68. – P. 214-222; **Vest. Transpl. Iskusstv. Organ.** - 2018. – V. 20, № 4. – P. 69-75; **Rev. Sci. Instrum.** - 2017. – V. 88. – P. 032701; **Sovrem. Tehnol. Med.** - 2017. – V. 9, № 2. – P. 190.; **RSC Adv.**- 2017. – V. 7. – P. 8808-8815.; **Nanotech. Russ.** - 2016.- V. 11. – P. 830-834.; **Inorgan. Mater. Appl. Res.** - 2016. – V. 7, № 2. – P. 219-225.)

Назначение ведущей организации обосновано широкой известностью ее достижений в области нанотехнологий и гибридных диагностических систем, наличием публикаций в сфере исследований, соответствующей кандидатской диссертации Бозровой С.В. (**Coll. Surf. Biointerf.** – 2019. - V. 173. - P. 557-563; **Microchim. Acta.** – 2019. - V. 186, № 3. – A. 172; 2018. - V. 185, № 1. – A. 29; 2017. - V. 184, № 10 - P. 4189-4195; 2014. – V. 181, № 15-16. - P. 1939-1946; **Anal. Chem.** – 2018. - V. 90, № 15. - P. 9189-9198; **Anal. Chim. Acta.** - 2018. - V. 1007. - P. 50-60; **Toxicol. Lett.** – 2016. - V. 241. - P. 184-192; **Biosens. Bioelectron.** – 2015. - V. 63. - P. 255-261; **Int. J. Mol. Sci.** – 2015. - V. 16, № 1. - P. 907-923), а также

имеет ученых, являющихся безусловными специалистами по теме диссертации Бозровой С.В.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработан** новый подход к получению серий стабильных водорастворимых полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов со структурой ядро/оболочка и отличающихся химическим составом ядра, размером и поверхностным зарядом в водной среде;

**предложена** новая стратегия комплексной оценки токсических свойств полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях;

**доказано**, что чем меньше диаметр полупроводниковых кристаллов и чем слабее их отрицательный заряд, тем более цитотоксичными они являются, при этом их химический состав не влияет на цитотоксичность; полупроводниковые флуоресцентные нанокристаллы могут являться центрами инициации образования амилоидных фибрилл рекомбинантного инсулина человека при физиологических условиях; токсичность полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов в моделях *in vivo* определяется их поверхностным зарядом и размером ядра; кадмий-содержащие полупроводниковые флуоресцентные нанокристаллы не влияют на клеточный и гуморальный иммунный ответ, при этом снижают количество клеток в тимусе, селезенке и красном костном мозге;

**введено** новое понятие *стандартизированные серии нанокристаллов*, являющееся более адекватным, чем *лоты нанокристаллов*, в рамках подхода к оптимизации популяций нанокристаллов с различными физико-химическими свойствами.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

**доказано**, что серии полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов с заданными физико-химическими параметрами являются удобной моделью для проведения комплексного анализа их биосовместимости;

**применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования**, в том числе физико-химические методы оценки параметров наночастиц, методы

флуоресцентной и атомно-силовой микроскопии, методы культивирования клеточных культур, методы работы с лабораторными животными, иммунологические методы, а также методы статистической обработки данных;

**изложены** принципы и зависимости, определяющие токсическое действие полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях;

**раскрыты** потенциальные механизмы токсичности полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов на молекулярном уровне на примере рекомбинантного инсулина человека;

**изучены** связи между физико-химическими параметрами полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов и их токсическими свойствами в различных системах *in vitro* и *in vivo*; а так же изучено их действие на клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы экспериментальных животных;

**проведено** усовершенствование подхода к получению модельных серий полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов с заданными физико-химическими свойствами и высокой стабильностью в водной среде для определения критических параметров при оценке их токсических свойств.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

**разработаны и внедрены** в образовательный процесс материалы для образовательной программы бакалавриата по специальности «Бионанотехнологии» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» (Справка о внедрении результатов научных исследований от 27.11.2019 г.) – учрежденческий уровень внедрения;

**определены** перспективы для разработки биосовместимых наноматериалов;

**создана** модель для эффективной оценки потенциальных токсических свойств полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов для использования их в биомедицинских и биотехнологических разработках;

**представлена** методология исследования биосовместимости наноматериалов для разработки технологий для создания систем биологической визуализации, а так же гибридных диагностических систем.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, воспроизводимость результатов проверена в различных условиях с необходимым количеством повторов;

**идея** диссертационного исследования об изучении токсичности полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов в зависимости от их физико-химических свойств базируется на анализе имеющихся в научной литературе экспериментальных и теоретических данных, обобщении передового опыта по изучению токсических свойств наночастиц для их различного применения в области бионанотехнологий;

**установлена** частичная корреляция полученных автором результатов с опубликованными ранее в научной литературе данными зарубежных авторов – в части изучения молекулярных механизмов токсичности полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов с образованием амилоидных фибрилл при их взаимодействии с модельным белком;

**использованы** современные методы получения и обработки информации в рамках систем сбора, обработки и визуализации данных: методы пакетов программ GraphPad Prism, ImageJ, IgorPro.

Личный вклад соискателя состоит в:

проведении автором лично следующих этапов работы: анализ научной литературы, оптимизация получения стандартизированных серий биосовместимых водорастворимых полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов с заданными физико-химическими свойствами, проведение экспериментов по оценке их молекулярной токсичности и оценке их цитотоксичности *in vitro* в клеточных моделях, проведение экспериментов *in vivo* на животных моделях и экспериментах по характеристике токсических свойств полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов при их воздействии на иммунную систему экспериментальных животных.

свойств полупроводниковых флуоресцентных нанокристаллов при их воздействии на иммунную систему экспериментальных животных.

На заседании 20.12.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Бозровой С.В. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), участвовавших в заседании, из 21 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 20 против 0, недействительных бюллетеней нет.

Председатель

диссертационного совета \_\_\_\_\_ (Дятлов Иван Алексеевич)

Ученый секретарь

диссертационного совета \_\_\_\_\_ (Фурсова Надежда Константиновна)

Дата оформления Заключения – 20.12.2019 г.

Печать организации, на базе которой создан диссертационный совет.

