

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
РХТУ.05.07 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело №15/21
решение диссертационного совета
от «16» ноября 2021 года, № 2

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Никитину Алексею Андреевичу, представившего диссертационную работу на тему «Анизотропные наночастицы магнетита: синтез, изучение физических и биологических свойств, а также оценка перспективы использования в МРТ-диагностике» по научной специальности 05.16.08 – Нанотехнологии и наноматериалы, химия и химическая технология, принятая к защите «30» сентября 2021 года, протокол № 1, диссертационным советом РХТУ.05.07 РХТУ им. Д.И. Менделеева. Диссертационный совет создан приказом ректора №52-ОД от 14 июля 2020 г. Приказом временно исполняющего обязанности ректора №275А от «15» июля 2021 года в состав диссертационного совета внесены изменения, состав совета утвержден в количестве 13 человек.

Соискатель Никитин Алексей Андреевич, 16 февраля 1993 года рождения, в 2015 году окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова» по направлению 240901 – биотехнология, диплом № 107705 0233728, выдан 03.07.2015 года. В 2020 году окончил аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности 02.00.03 – органическая химия, диплом № АА 002565, выдан 21.09.2020 года. Соискатель работает в лаборатории Биомедицинские наноматериалы в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС» (далее НИТУ «МИСиС»). Диссертация выполнена в НИТУ «МИСиС».

Научный руководитель – Мажуга Александр Георгиевич, доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией тканеспецифических лигандов химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

Научный консультант – Абакумов Максим Артемович, кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией Биомедицинские наноматериалы НИТУ «МИСиС».

Официальные оппоненты:

Горин Дмитрий Александрович, доктор химических наук, профессор центра фотоники и квантовых материалов автономной некоммерческой образовательной организации высшего профессионального образования «Сколковский институт науки и технологий»;

Гельперина Светлана Эммануиловна, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Гудилин Евгений Алексеевич, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель декана и заведующий кафедрой наноматериалов факультета наук о материалах Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 10 научных публикациях, 7 из которых в изданиях, индексируемых в международных базах данных, и 3 публикации в рецензируемых изданиях. Опубликованные работы полностью отражают результаты, полученные в диссертации. Соискателем опубликовано 9 работ в материалах всероссийских и международных конференций, получено 2 патента на изобретение Российской Федерации. Личный вклад соискателя в работах, выполненных в соавторстве, не менее 75 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Synthesis, characterization and MRI application of magnetite water-soluble cubic nanoparticles / **A. Nikitin**, M. Fedorova, V. Naumenko, I. Shchetinin, M. Abakumov, A. Erofeev, P. Gorelkin, G. Meshkov, E. Beloglazkina, Y. Ivanenkov, N. Klyachko, Y. Golovin, A. Savchenko, A. Majouga // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2017. – Vol. 441. – P. 6–13. (Web of Science, Scopus).

2. Synthesis of iron oxide nanoclusters by thermal decomposition / **A. Nikitin**, I. Shchetinin, N. Tabachkova, M. Soldatov, A. Soldatov, N. Sviridenkova, E. Beloglazkina, A. Savchenko, N. Fedorova, M. Abakumov, A. Majouga // Langmuir. – 2018. – Vol. 34, № 15. – P. 4640–4650. (Web of Science, Scopus).

3. Intravital microscopy reveals a novel mechanism of nanoparticles excretion in kidney / V. Naumenko, **A. Nikitin**, K. Kapitanova, P. Melnikov, S. Vodopyanov, A. Garanina, M. Valikhov, A. Ilyasov, D. Vishnevskiy, A. Markov, S. Golyshev, D. Zhukov, I. Alieva, M. Abakumov, V. Chekhonin, A. Majouga // Journal of Controlled Release. – 2019. – Vol. 307. – P. 368–378.

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, все положительные. В отзывах указывается, что работа выполнена на высоком научном уровне, носит междисциплинарный характер и характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, тогда как по своей новизне и актуальности соответствует требованиям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями и дополнениями).

В отзыве кандидата биологических наук **Семкиной Алевтины Сергеевны**, ассистента кафедры медицинских нанобиотехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» в качестве замечаний отмечено, что на странице 11 диссертант приводит численные значения эффективности доставки трех видов МНЧ для всех тестируемых видов опухолей. Не совсем ясно как проводился расчет данной величины и какое практическое значение она имеет. На странице 12 диссертант, обсуждая накопление в опухолях стержневидных МНЧ, говорит о том, что данные МНЧ минуют неспецифичное поглощение купферовскими клетками, а остальные виды МНЧ демонстрируют пролонгированное кровообращение. Не возникает ли противоречие, что наночастицы, более эффективно захватываемые купферовскими клетками, дольше циркулируют в кровотоке? В Выводе №1 присутствует фраза «использование мононенасыщенных производных жирных кислот приводит к образованию КНЧМ». Согласно тексту автореферата среди подобных кислот в синтезе использовалась только олеиновая. Достаточно ли этого для формулирования такого значимого обобщения, упомянутого выше.

В отзыве кандидата химических наук **Кукушкина Максима Евгеньевича**, инженера Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» в качестве замечаний отмечено, что в автореферате присутствует ряд аббревиатур, для которых отсутствует расшифровка, а также жаргонизмы, которых можно было избежать. Также не совсем понятен смысл Таблицы 2 (Процент опухолей с усилением контрастирования после введения НЧ) на стр. 12 автореферата. С научной точки зрения, приведенные данные следовало отразить в виде определенных функциональных зависимостей и постараться выявить закономерности между типом наночастиц, их характеристиками и рассчитанным МРТ-сигналом.

В отзыве доктора химических наук, профессора **Грина Михаила Александровича**, заведующего кафедрой Химии и технологии биологически активных соединений,

медицинской и органической химии им. Преображенского Н.А. Института тонких химических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский Технологический Университет» в качестве замечания отмечено отсутствие указания в работе на лидерный конъюгат для его последующего биомедицинского применения.

На все замечания Никитиным Алексеем Андреевичем даны полные и исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обоснован их высокой компетентностью, которая подтверждена значительным количеством публикаций в области получения и исследования наноматериалов различного природы, и позволяет оценить научную и практическую значимость диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны: оригинальные химические методики синтеза монодисперсных наночастиц магнетита с контролируемой морфологией с применением метода высокотемпературного разложения железосодержащих прекурсоров в присутствии различных поверхностно-активных веществ;

доказано: что форма и размер получаемых наночастиц зависят как от типа и концентрации поверхностно-активных веществ, так и от общей продолжительности реакции и скорости нагрева реакционной смеси.

доказано: что статические и динамические магнитные свойства наночастиц, а также их биораспределение по органам и накопление в опухолях различного типа в экспериментах *in vivo* напрямую зависят от морфологии магнитного ядра наночастиц.

предложен: одностадийный подход к получению монодисперсных высокористаллических кластерныхnanoструктур различной морфологии с размерами до 40 нм, а также предложен механизм, объясняющий образование кластеров с тем или иным строением магнитного ядра.

выявлены: функциональные зависимости значений удельной намагниченности насыщения, остаточной удельной намагниченности, коэрцитивной силы и скорости r_2 -релаксации протонов воды в зависимости от размера магнитного ядра наночастиц, которые показывают, что оптимальными характеристиками для применения в МРТ-диагностике обладают наночастицы кубической морфологии в диапазоне размеров 15-30 нм, тогда как полученные значения скорости r_2 -релаксации протонов воды в водных коллоидных растворах кубических наночастиц магнетита в разы превышают аналогичные значения для контрастного агента Ferrumoxytol.

продемонстрирована: перспективность использования разработанных контрастных агентов на основе магнитных наночастиц для МРТ-диагностики злокачественных новообразований рака молочной железы, меланомы и рака толстой кишки, а также возможность использования полученных наночастиц в МРТ-визуализации почек, что является безопасным аналогом токсичным контрастных агентам на основе хелатных комплексов гадолиния и марганца.

доказано: что форма наночастиц магнетита не оказывает сама по себе никаких цитотоксических эффектов в экспериментах *in vitro* на нормальных мышиных фибробластах

выявлено: выраженное накопление наночастиц магнетита в экспериментальных опухолях вплоть до 7% от введенной внутривенно дозы наночастиц, что практически в 10 раз превышает эффективность пассивной доставки наночастиц, известное к настоящему времени из научной литературы.

раскрыт: процесс экскреции кубических кластерных наночастиц магнетита с размером 30 нм при их внутривенном введении экспериментальным мышам.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:

выявлены: функциональные закономерности между параметрами анизотропных наночастиц магнетита и их физико-химическими свойствами, что позволяет прогнозировать эффективность контрастных агентов в МРТ-диагностике.

раскрыт: эффект выраженного накопления кластерных наночастиц в почках при их внутривенном введении, что диктует необходимость более тщательного изучения механизмов фармакодинамики контрастных агентов на основе магнитных наночастиц сложных оксидов железа в зависимости от их морфологии и химии поверхности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные в диссертации экспериментальные методики химического синтеза биосовместимых анизотропных наночастиц могут представлять собой практические рекомендации к созданию высокоэффективных контрастных агентов для повышения эффективности визуализации внутренних тканей и органов при проведении МРТ-диагностики. Разработана и запатентована методика получения кластерных и стержневидных наночастиц магнетита, которая открывает возможность создания высокоэффективных контрастных агентов для селективной МРТ-диагностики.

Представлена практическая реализуемость разработанных методик химического синтеза монодисперсных анизотропных наночастиц магнетита различной морфологии, что, в свою очередь, позволит получать контрастные агенты с желаемыми характеристиками, которые, в перспективе, заменят токсичные Т1-контрастные агенты, применяемые в настоящее время в клинике.

Результаты работы могут быть рекомендованы для изучения и внедрения в научных и образовательных организациях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- экспериментальные данные получены с использованием современного аналитического оборудования с последующей статистической обработкой полученных результатов и анализом их воспроизводимости;
- выводы диссертации хорошо сформулированы, обоснованы и согласуются с современными научными представлениями о синтезе, строении и свойствах наночастиц магнетита.

По тематике, методам исследования, актуальности и научной новизне диссертация соответствуют паспорту специальности научных работников 05.16.08 Нанотехнологии и наноматериалы (химия и химическая технология). Диссертационная работа Никитина Алексея Андреевича «Анизотропные наночастицы магнетита: синтез, исследование физических и биологических свойств, а также оценка перспективы использования в МРТ-диагностике» является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует всем требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева». На заседании диссертационного совета РХТУ.05.07 РХТУ «16» ноября 2021 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Никитину Алексею Андреевичу.

Присутствовало на заседании 13 членов совета, в том числе докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 6 в том числе в режиме видеоконференции 2. При проведении тайного голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали:

«за» 13

«против» нет

«воздержались» нет.

в том числе в режиме видеоконференции

«за» 2

«против» нет

«воздержались» нет

Председатель диссертационного совета

доцент, д.х.н.

М.Ю. Королева

Ученый секретарь заседания диссертационного совета

доцент, к.х.н.

А. Г. Мурадова

