

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Абакумова Максима Артемовича «Магнитные наночастицы для биомедицины: синтез, характеристика и применение», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» и 1.5.6. «Биотехнология»

Актуальность диссертационной работы обусловлена необходимостью разработки новых эффективных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний, которые позволят значительно повысить качество жизни пациентов и уменьшить смертность от рака. Сегодня магнитные наночастицы (МНЧ) рассматриваются как важный инструмент в борьбе с онкопатологиями. Они обладают уникальными свойствами. Высокая чувствительность к внешнему магнитному полю позволяет применять их в качестве контрастных агентов для МРТ и повышает информативность обследования и точность диагностики опухолей. Способность аккумулировать лекарственные препараты и целенаправленно доставлять их к поражённым участкам минимизирует негативные побочные эффекты. Возможность преобразования энергии магнитного поля в тепло обеспечивает точечное уничтожение опухолевых клеток без повреждения окружающих тканей (метод магнитной гипертермии). Свойства и эффективность наночастиц зависят от целого ряда факторов: размера, формы, состава, покрытия и физико-химических характеристик. Управление этими параметрами открывает перспективы для создания специализированных наночастиц, адаптированных под конкретные медицинские нужды.

Именно поэтому **актуальным** стало проведение комплексного исследования, направленного на изучение влияния формы, размера и состава наночастиц на их магнитные и биомедицинские свойства, развитие методов синтеза и стабилизации магнитных наночастиц, позволяющих получать материалы с заданными характеристиками, подтверждение их безопасности и эффективности на животных моделях. Диссертационное исследование направлено на решение значимых задач современной медицины, устранение пробелов в понимании фундаментальных свойств магнитных наночастиц и

создание базы для разработки новых технологий, полезных для диагностики и терапии онкологических заболеваний.

Диссертация структурно выстроена в соответствии с научными стандартами, включает введение, обзор литературы, результаты исследований и их обсуждение, описание материалов и методов, заключение и список литературы из 401 наименования.

Литературный обзор посвящен изучению состояния исследований в области магнитных наночастиц (МНЧ) и их потенциальных применений в биомедицине. Рассмотрены разнообразные аспекты синтеза, физико-химических свойств и методов стабилизации МНЧ с фокусом на важность правильного подбора размера, формы и состава частиц для их эффективного использования в биомедицинских целях. Описаны особенности различных видов наночастиц (сферические, кубические, стержневые, кластерные) и отмечены преимущества и ограничения каждого типа. Проанализированы основные способы получения МНЧ: термическое разложение, соосаждение, микрокапсулирование и гидротермальные методы, указаны достоинства и недостатки каждого метода. Особое внимание уделено методам защиты и стабилизации поверхности наночастиц, включая применение органических молекул, полимеров и неорганических слоев, обеспечивающих необходимую стабильность и биосовместимость. Проанализированы существующие направления использования МНЧ в диагностике (МРТ, гипертермия) и терапии (доставка лекарств, фототерапия), подчеркнута влияние морфологии и свойств наночастиц на эффективность таких методов. Обзор подводит к выводу, что успех применения магнитных наночастиц в биомедицине напрямую зависит от оптимального сочетания физико-химических характеристик и точности воспроизведения заданных параметров. Автором проанализирован большой объем литературы, однако недостаточно освещены результаты работ отечественных исследователей, в особенности последнего десятилетия, имеющих прямое отношение к теме данной диссертации.

В главе «**Результаты**» представлены результаты экспериментальных исследований, сфокусированных на разработке и изучении магнитных наночастиц (МНЧ) для биомедицинских применений. Главные результаты касаются синтеза,

стабилизации и оценки характеристик наночастиц, а также их применения в качестве контрастных агентов, средств доставки лекарств и гипертермических агентов.

В главе «**Обсуждение результатов**» проводится глубокий анализ и интерпретация полученных данных, делается акцент на наиболее значимые открытия и формулируются выводы. Показано, что морфология и размер наночастиц существенно влияют на их магнитные свойства, биологическое распределение и эффективность в качестве контрастных агентов для МРТ и средств доставки лекарств. Подчёркивается важность правильной стабилизации поверхности наночастиц, которая обеспечивает их долговечность, биосовместимость и способность функционировать в организме. Доказано, что применение натуральных полимеров и биомолекул позволяет минимизировать токсичность и улучшить фармакокинетические свойства наночастиц. Итоги исследований *in vitro* и *in vivo* подтвердили низкую токсичность созданных наночастиц, что предопределяет возможность их безопасного применения в медицинских целях. Обсуждаются перспективы использования наночастиц в диагностике (МРТ-контрастирование) и терапии (доставка лекарств, гипертермия). Акцентируется внимание на важности персонализированного подхода при конструировании наночастиц для повышения эффективности лечения и минимизации побочных эффектов.

В «**Экспериментальной части**» представлена подробная информация о материалах, оборудовании и методах, использованных в ходе проведения экспериментальных исследований, лежащих в основе диссертации. Подробно описаны процедуры синтеза магнитных наночастиц различных форм и составов, включая термическое разложение, соосаждение и другие методы. Изложены методы анализа, использованные для изучения физико-химических свойств наночастиц, такие как просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), рентгеновский фазовый анализ (РФА), инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия), вибрационная магнитометрия и другие. Описаны методики проверки стабильности, токсичности и биораспределения наночастиц в клеточных культурах и организмах лабораторных животных.

В главе «**Заключение**» подведены итоги проведенных работ, сформулированы основные выводы и намечены перспективы дальнейших исследований. Сделанные выводы свидетельствуют о решении всех поставленных задач и успешном достижении цели диссертационного исследования.

Научная новизна работы заключается в системном изучении влияния формы, размера и состава наночастиц на их биомедицинский потенциал, создании новых методов синтеза и стабилизации магнитных наночастиц, обеспечивающих строгий контроль над формой, размером и составом частиц, формулировке принципов, позволяющих определять оптимальное сочетание характеристик наночастиц для конкретных применений, таких как доставка лекарств и МРТ-контрастирование, подтверждении того, что нанесение специальных покрытий на поверхность наночастиц позволяет минимизировать их токсичность и повысить эффективность в биомедицинском применении.

Практическая значимость работы заключается в определении оптимальных условий синтеза магнитных наночастиц для различных медицинских задач, что ускоряет переход от лабораторных исследований к клинической практике, в разработке универсальных подходов к созданию контрастных агентов для МРТ, облегчающих диагностику и отслеживание динамики опухолей, в создании надежных платформ для доставки лекарств, позволяющих повышать эффективность терапии и снижать побочные воздействия.

Одним из главных и несомненных достижений рецензируемой работы является конструирование мультифункциональных магнитных наночастиц оксида железа, покрытых сывороточным альбумином и полиэтиленгликолем, загруженных доксорубицином, и одновременно конъюгированных с моноклональными антителами к VEGF - «НЧ-СА@Докс-ПЭГ-VEGF». Покрытие альбумином и полиэтиленгликолем предотвращало взаимодействие с белками плазмы, а моноклональное антитело обеспечивало эффективную нацеленную доставку композиции к опухолевым клеткам-мишеням, что было доказано методами конфокальной сканирующей микроскопии и проточной цитометрии *in* животных, несущих модель аденокарциномы молочной железы 4T1,

продемонстрировали, что использование НЧ-СА@Докс-ПЭГ позволяет увеличить медиану выживаемости животных на 50%, с 25 до 39 дней. Это очень важные результаты, в особенности учитывая системное внутривенное, а не внутриопухолевое введение препарата.

Основные результаты диссертации прошли проверку и подтверждение на международных и национальных конференциях, опубликованы в 27 статьях в ведущих журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web Science. По результатам работы получено 8 патентов РФ. Таким образом, выводы и достижения диссертации получили международное признание и подтвердили свою актуальность и значимость для научного сообщества.

Диссертация посвящена исследованию синтеза, стабилизации и применения магнитных наночастиц, что является ключевой областью исследований в нанотехнологиях и наноматериалах. Основные аспекты работы соответствуют специальностям 1.5.6. «Биотехнология» и 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы».

Автореферат полностью отражает основные положения и выводы диссертации.

В целом, работа хорошо структурирована, цель и задачи соответствуют вызовам современной науки, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что подтверждается широким спектром использованных аналитических и экспериментальных методик, начиная от РФА и заканчивая проведением МРТ на животных моделях.

Диссертация в целом производит хорошее впечатление и лишена существенных недостатков, но есть несколько замечаний.

е все приведенные в тексте сокращения расшифрованы в списке сокращений. Часть из них вводится по ходу текста, что существенно затрудняет восприятие работы. Этому же мешает использование для обозначения одних и тех же соединений разных сокращений (например, НЧ-СА@Докс-ПЭГ-VEGF и МНЧ-СА@Докс-ПЭГ-VEGF, НЧ-СА@Докс и НЧ-САДокс).

асколько воспроизводимы предлагаемые методы синтеза и возможны ли они для крупномасштабного производства?

аздел, посвященный исследованию влияния формы и размера наночастиц на их свойства для использования в качестве контрастных средств для МРТ, стоило бы разместить перед экспериментами по терапии опухолей. Это более точно позволило бы объяснить выбор именно наночастиц, покрытых сывороточным альбумином в данном применении.

целом диссертация изложена хорошим научным и литературным языком, однако имеются опечатки, некоторые из них имеют смысловой характер.

Так, на стр.197 написано «Было показано, что при **уменьшении** размера наночастиц свыше 40 нм время кровообращения резко увеличивается [377]». Очевидно, автор должен был использовать «**увеличении**».

В пункте 7 заключения (стр. 223) написано «Противоопухолевая терапия животных, несущих модель аденокарциномы молочной железы 4T1 с использованием **НЧ-СА@Докс-ПЭГ [неадресных наночастиц]** позволяет увеличить медиану выживаемости животных на 50% с 25 до 39 дней.», а на стр. 199 указано, что «мы **не обнаружили** различий в медиане выживаемости между **PBS, Докс или НЧ-САДокс**». В то же время из данных, приведенных на стр. 28 и рис. 8 автореферата, как и на стр.150, 199 и рис. 69 самой диссертации, однозначно следует, что увеличение выживаемости происходит только при использовании **адресных наночастиц НЧ-СА@Докс-ПЭГ-VEGF**. Очевидно, что в пункте 7 заключения автор должен был использовать именно «**НЧ-СА@Докс-ПЭГ-**

бсуждая увеличение длительности циркуляции наночастиц в крови (ссылки №377, 2012 г.; №378, 2009 г.; №379, 2015 г.), имело смысл упомянуть об активно развивающейся в последнее десятилетие методологии блокировки моноклеарной фагоцитарной системы, которая позволяет существенно продлить время циркуляции наноагентов в кровотоке и позволить им найти целевые патогенные объекты.

В целом, указанные замечания не носят принципиального характера и не умаляют новизну, значимость и качество представленной диссертационной работы. Они скорее призваны стимулировать научную дискуссию и полнее охватить тему по физиологическим аспектам применения наночастиц и параметрам их активного нацеливания на опухоль.

Диссертация Абакумова Максима Артемовича «Магнитные наночастицы для биомедицины: синтез, характеристика и применение» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне, практической значимости отвечает требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103 ОД, а ее автор Абакумов Максим Артемович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» и 1.5.6. «Биотехнология».

( Личную подпись 
УДОСТОВЕР
ЗАВ. КАНЦЕЛЯРИИ

Деев Сергей Михайлович,
д.б.н., профессор, академик РАН,
Главный научный сотрудник
лаборатории биомолекулярных технологий
для онкотераностики,

Российская Федерация, 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
Институт биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук