

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»

Диссертационная работа Абакумова Максима Артемовича посвящена изучению современных возможностей получения и установления взаимосвязи формы, размера и состава, и физико-химических свойств магнитных наночастиц с потенциалом биомедицинского применения в качестве МР-контрастных агентов, средств доставки лекарств и в качестве лекарственных средств для магнитной гипертермии при лечении ряда онкологических заболеваний. Для решения этой задачи проведены исследования по дизайну и разработки методов синтеза магнитных наночастиц на основе сложных оксидов для терапии и диагностики опухолей.

Магнитные наночастицы – это частицы размером от нескольких до нескольких сотен нанометров, которыми можно управлять и контролировать их воздействие при включении внешнего постоянного или переменного магнитного поля. Благодаря своим уникальным магнитным и химическим свойствам, обеспечивающим биологическое взаимодействие на клеточном уровне, магнитные наночастицы обладают потенциалом для усовершенствования методов клинической диагностики и терапии. В качестве примеров можно привести применение магнитных наночастиц в качестве контрастных агентов в МРТ и радиосенсибилизаторов в радиотерапии. Классические магнитные наночастицы содержат два компонента: магнитный материал, такой как железо, никель, кобальт и их оксиды, такие как магнетит, маггемит и феррит кобальта, и химический компонент, такой как антитела и олигонуклеотиды. Магнитные наночастицы обычно покрыты биосовместимым поверхностным покрытием из полимера, диоксида кремния, липидного монослоя или бислоя, которое обеспечивает стабилизацию в физиологических условиях. Магнитные наночастицы являются

суперпарамагнитными благодаря своему малому размеру, что приводит к исчезновению остаточной намагниченности и препятствует их агрегации. При малых размерах наночастицы являются единым магнитным доменом и сохраняют большой магнитный момент во внешнем поле, однако при снятии внешнего магнитного поля тепловой энергии достаточно, чтобы вызвать свободное вращение наночастиц, что приводит к потере их суммарной намагниченности. Эта суперпарамагнитная характеристика, обусловленная отсутствием остаточной намагниченности после снятия магнитного поля, позволяет наночастицам сохранять коллоидную стабильность и избегать агрегации. Это свойство позволяет использовать магнитные наночастицы во многих биомедицинских приложениях, таких как наномедицина, нанобиология и радиотерапия. Сочетание способности реагировать на магнитное поле, множества вариантов дизайна с различными вариантами магнитных и химических компонентов, а также богатого выбора покрытий делает магнитные наночастицы универсальным инструментом для магнитного разделения малых молекул, биомолекул и клеток. В области биомедицины магнитные наночастицы уже сегодня используются в качестве носителей лекарственных препаратов в медицинской практике, в качестве усилителей при гипертермии и контрастных агентов в МРТ. В связи с этим исследование представляет собой актуальную фундаментальную задачу.

Это свидетельствует о несомненной актуальности выбранной соискателем тематики как с точки зрения получения новых фундаментальных знаний о возможностях целенаправленного получения оригинальных магнитных наночастиц, изучения взаимосвязи их формы, размера, состава и их физико-химических свойств, так и с точки зрения очевидного выхода на практическое применение полученных результатов.

Несомненным подтверждением актуальности выполненных исследований служит то, что они выполнены при финансовой поддержке грантов Министерства образования и науки РФ (Государственные контракты № 14. N08.11.0059, №14. N08.11.0079, соглашение о предоставлении субсидии № 14.607.21.0132), гранта Российского Научного Фонда (№17-74-10169),

гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 16-33-60180), гранта Президента РФ (МК6371.2016.7.), т.е. прошли независимую экспертизу.

Диссертация Абакумова М.А. состоит из *введения*, в котором обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость темы исследования, сформулированы цели и задачи; *литературного обзора*, в котором представлены современные известные данные о методах получения магнитных наночастиц, возможностях их стабилизации неорганическими и органическими молекулами, данные по магнитным свойствам наночастиц; *наиболее значительного раздела*, посвященного результатам исследований самого соискателя. Диссертация традиционно заканчивается заключением и основными выводами. Работа изложена на 260 страницах машинописного текста, содержит 80 рисунков, 27 таблиц, список цитируемой литературы (401 литературный источник).

Во *введении* автор обосновал актуальность работы, показал цели, объекты исследования, научную и практическую ценность выбранной тематики.

В *первой главе «Литературный обзор»* соискателем очень подробно обсуждается структура и свойства магнитных наночастиц, даны теоретические основы процессов зародышеобразования и их роста, приведен наглядный сравнительный анализ методов синтеза наночастиц оксида железа. Отдельная значительная часть литературного обзора посвящена рассмотрению возможностей синтеза магнитных наночастиц заданной формы, при этом автор не просто перечисляет описанные в литературе методы и подходы, а дает анализ причин образования частиц той или иной формы. Также приведен углубленный анализ известных возможностей по стабилизации неорганическими и органическими молекулами магнитных наночастиц. В целом соискателю, Абакумову М.А., удалось подготовить интересный аналитический литературный обзор, в котором он продемонстрировал как успехи, так и комплекс проблем создания алгоритма оптимизации магнитных свойств наночастиц для применения в биомедицине. Обсуждаемые

литературные источники адекватно отражают состояние представленной в главе тематики за последние годы.

Основные собственные результаты работы Абакумова М.А., которые определяют новизну, значимость и возможность практического использования, изложены в главе «*Результаты*».

Так, Абакумов М.А. провел синтез магнитных наночастиц различной формы и размера, осуществил синтез кластерных наночастиц, показав, что природа органической кислоты влияет как на морфологию отдельных наночастиц, так и на их общую структуру. При этом исследование полученных наночастиц методом просвечивающей микроскопии высокого разрешения позволило соискателю обнаружить индивидуальные наночастицы, наличие которых подтверждает гипотезу об образовании кластерных наночастиц путем спонтанной ориентированной агрегации, а не путем роста новых наночастиц на существующих зародышах. Соискатель представил детальное исследование формы и физико-химических свойств полученных наночастиц, с использованием самых современных методов исследования.

Интересный раздел посвящен разработке методов стабилизации наночастиц в водных растворах. Автором убедительно показано, что стабилизация кубических наночастиц плюронидами приводила к получению мицелл, в которых в гидрофобном ядре, сформированном блоками полипропиленгликоля, находятся наночастицы, а само ядро экранировано короной, сформированной блоками гидрофильного полиэтиленгликоля. Альтернативный подход с использованием в качестве стабилизаторов катехоламинов и их производных, конъюгированных с полиэтиленгликолем, позволил получать водные коллоидные растворы отдельных наночастиц с размером 20-30 нм. Показано, что стабилизацию кластерных наночастиц можно осуществить аналогичным образом. Несмотря на то, что синтезированные наночастицы феррита кобальта в водной среде обладали гидрофильной поверхностью и их суспензия была стабильна только при значениях pH 2-3, автору удалось добиться получения стабильного коллоидного раствора наночастиц при физиологических значениях pH за счет цитрат-ионов. В целом автором показано, что использование высококипящих

органических растворителей, ПАВ, варьирование концентраций прекурсоров и режима нагрева реакционной смеси дает возможность получать магнитные наночастицы сферической, кубической и стержневой формы, а также наночастицы кластерного типа с заданными размерами.

Важный раздел диссертационной работы Абакумова М.А. посвящен исследованию биологических свойств полученных наночастиц, в частности их токсичности, распределению и противоопухолевой активности. Так, автору впервые удалось показать методом МРТ различие накопления магнитных наночастиц в опухолевом очаге на примере модели опухоли карциномы толстой кишки СТ26 в зависимости от формы наночастицы. Достоверно показано, что наночастицы сферической, кубической и кластерной формы достоверно визуализируются в опухолевом очаге, при том что стержневидные наночастицы таким свойством не обладают.

Несомненным достижением Абакумова М.А. является обнаружение свойства магнитных наночастиц, покрытых сывороточным альбумином, модифицированным ПЭГ, связывать амфифильные лекарственные препараты. Автор продемонстрировал это на примере доксорубина и фотосенсибилизатора бактериохлоринового ряда, которые имеют в своей структуре первичную аминогруппу. Это фундаментальное достижение нашло свое подтверждение в проведенных опытах *in vivo* на модели аденокарциномы молочной железы 4T1 и в эксперименте по использованию модифицированных магнитных наночастиц в качестве тераностического средства.

Отдельно хочется отметить раздел диссертации, посвященный исследованию биологических свойств наночастиц феррита кобальта сферической формы. Автором показано, что они позволяют регулировать температуру нагрева биологических образцов с высокой точностью благодаря их высокой тепловыделительной способности в переменном магнитном поле. Это свойство может быть напрямую использовано для элиминирования некоторых видов опухолей.

Все вышеуказанное в полной мере подтверждает научную новизну и практическую значимость работы.

Выводы диссертации сомнений не вызывают, они научно обоснованы, имеют существенное практическое значение, а их достоверность определяется современным уровнем методов, примененных автором в ходе проведения исследований, интерпретации и обсуждения полученных результатов с позиций современной химии.

Представленную работу отличает высокий уровень исследований, проведенных автором, использование самых современных вычислительных и экспериментальных методов для дизайна, синтеза различных наночастиц с заданными свойствами и исследования их биологических эффектов в адекватных моделях.

Можно резюмировать, что диссертация Абакумова М.А. представляет собой крупное научное достижение; в ней разработаны общие подходы к дизайну магнитных наночастиц с заданными параметрами, глубоко исследованы их физико-химические свойства и их связь с биологической активностью изучаемых объектов, показана практическая применимость полученных результатов в области противоопухолевой терапии.

Основное содержание работы в достаточной мере отражено в публикациях и изложено в виде 27 статей в научных журналах, индексируемых в международных базах данных научного цитирования, 8 патентов, и представлено на 9 конференциях и симпозиумах по нанотехнологиям, химии, физике, биохимии, фармакологии и онкологии.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

В целом, работа производит хорошее впечатление своей масштабностью, своей логикой, четкой структурированностью, новизной и достоверностью представленных результатов. Соискатель грамотно использует современные концепции и методики физической, биологической и синтетической химии, применяет для решения поставленной задачи различные экспериментальные подходы. Особо следует отметить представленный автором превосходный иллюстративный материал полученных результатов.

В результате рассмотрения диссертации возникает ряд вопросов и замечаний:

1. В оглавлении диссертации все разделы пронумерованы, а в тексте эта нумерация пропала, что затрудняет чтение при переходе от одного раздела к другому и поиск выбранного раздела.
2. В главе «Результаты» очевидно не хватает некоторого введения, перехода от анализа, данного в литературном обзоре, к собственно результатам, полученным самим автором.
3. В разделе, посвященном синтезу наночастиц с заданными параметрами, в главе «Результаты» не ясно, какие использованные методы были оригинально разработаны соискателем, а какие повторяли описанные в литературе.
4. Автор при написании использует очень много сокращений, часть из которых не вошла в представленный в конце «Список сокращений», и даже те, которые вошли, представлены в рандомном порядке, а не по алфавиту, как это принято.
5. В разделе, посвященном исследованию фармакокинетики наночастиц различной морфологии для наночастиц сферической формы указаны фармакокинетические параметры для крови и сыворотки, тогда как для наночастиц иной морфологии подобные данные не приведены. С чем связана подобная избирательность в представлении данных?
6. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор являются популярными мишенями для средств доставки лекарств. При этом рецептор широко представлен на мембране клеток, тогда как сам фактор роста эндотелия сосудов обладает цитоплазматической клеточной локализацией. Чем объясняется выбор в качестве нацеливающего агента антител к фактору роста эндотелия сосудов, а не к его рецептору?

Все сделанные замечания носят дискуссионный характер.

Оценивая работу в целом, можно заключить, что автором выполнено актуальное, значимое научное исследование, являющееся значительным вкладом в науки, посвященные нанотехнологиям и биотехнологиям, и

расширяющее возможности разработки новых магнитных наночастиц противоопухолевой направленности.

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».

Заведующий лабораторией
Биомедицинской Химии,
д.фарм.н.

Макаров Вадим Альбертович

Ленинский проспект, 33-2, Москва, 119071

тел. +7(916) 640 8316

e-mail: makarov@inbi.ras.ru

ФГУ Федеральный Исследовательский Центр

«Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН»

Подпись Макарова Вадима Альбертовича заверяю.

Ученый Секретарь

ФИЦ Биотехнологии РАН, к.б.н.

Орловский А.Ф.

04.08.2025

