

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Никитина Алексея Андреевича «Анизотропные наночастицы магнетита: синтез, исследование физических и биологических свойств, а также оценка перспективы использования в МРТ-диагностике», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 05.16.08 – Нанотехнологии и наноматериалы (химия и химическая технология)

Актуальность темы диссертационного работы

В последние годы наблюдается значительный рост интереса к применению наноматериалов различной природы, в частности магнитных наночастиц, для решения определенных задач в различных областях науки и технологии. Одной из таких областей является бионаномедицина, где магнитные наночастицы могут выступать в качестве терапевтической компоненты, например, в магнито-жидкостной гипертермии, или же в роли диагностической компоненты, например, в магнито-резонансной томографии. Кроме того, общеизвестным является тот факт, что свойства наночастиц а, следовательно, и оказываемый ими терапевтический эффект, напрямую зависят, как от размера наночастиц, так и от их формы. В связи с этим весьма остро встает проблема разработки методик получения наночастиц строго определенной формы и размеров. На сегодняшний день существует несколько основных методик химического синтеза наночастиц, среди которых наибольшее предпочтение отдается методу соосаждения. Однако, несмотря на высокую производительность и относительную простоту данного метода, как правило, с его помощью не удается получить монодисперсные наночастицы с ярко выраженной морфологией, что влечет за собой усреднение результатов экспериментов, проведенных с их участием. Таким образом, актуальность темы работы Никитина А.А., а именно, разработка методик синтеза монодисперсных магнитных наночастиц различного типа, выявление зависимости их свойств от размера и формы последних, а также исследование

взаимосвязи между типом наночастиц и их биораспределением в *in vivo* экспериментах, не вызывает сомнений.

Цель диссертационной работы

Цель диссертационной работы Никитина А.А. заключалась в разработке методик синтеза и исследовании анизотропных магнитных наночастиц сложных оксидов железа с контролируемой формой и размером для получения фундаментальных знаний о взаимосвязи между типом магнитных наночастиц и их физическими свойствами при *in vitro* и *in vivo* применении, в том числе в МРТ-диагностике.

Для достижения данной цели автор сформулировал и решил следующие задачи:

1. Разработать методики синтеза анизотропных магнитных наночастиц сложных оксидов железа с контролируемой формой и размером;
2. Исследовать структуру и морфологию магнитных наночастиц методами просвечивающей электронной микроскопии, рентгеноструктурного анализа, инфракрасной спектроскопии, в том числе, исследовать их статические и динамические магнитные свойства;
3. Разработать способ получения стабильных водных коллоидов магнитных наночастиц в физиологических условиях;
4. Исследовать цитотоксичность магнитных наночастиц различных форм и размеров *in vitro*, изучить их биораспределение на животных с экспериментальными опухолевыми моделями, а также оценить перспективы использования таких наночастиц в качестве МРТ-контрастных агентов.

Научная новизна

В работе впервые была разработана методика синтеза кластерных наночастиц магнетита с использованием алифатических и ароматических циклических карбоновых кислот, а также исследовано влияние последних на форму и размер получаемых наночастиц. Кроме того, была разработана

оригинальная двухстадийная методика синтеза стержневидных наночастиц магнетита с использованием микроволнового излучения, а сама методика была защищена патентом. Автор также систематически изучил влияние морфологии наночастиц на их статические и динамические магнитные свойства в диапазоне размеров. Было показано, что кубические наночастицы магнетита позволяют получать наибольшие значения скорости T_2 -релаксации протонов воды в сравнении с наночастицами другой формы и несколько раз превышают аналогичные значения для коммерческих контрастных агентов. Кроме того, при изучении биораспределения наночастиц *in vivo* было обнаружено непредсказуемое накопление кластерных наночастиц магнетита в почках экспериментальных мышей, ранее не описанное в научной литературе для наночастиц такого типа. В результате было проведено подробное исследование механизма данного процесса и важные экспериментальные данные.

Теоретическая и практическая значимость работы

Никитиным А.А. проведено комплексное исследование структуры и свойств полученных наночастиц магнетита. В *in vitro* и *in vivo* экспериментах показано, что наночастицы не являются токсичными. Учитывая тот факт, что в настоящее время в клинике отсутствуют высокоэффективные и нетоксичные контрастные агенты для повышения эффективности МРТ-диагностики, полученные в работе наночастицы могут являться безопасной альтернативной применяемым хелатным комплексам гадолиния. Кроме того, обнаруженный в работе эффект выраженного накопления кластерных наночастиц в почках экспериментальных животных требует более тщательного изучения механизмов фармакодинамики наночастиц в диапазоне размеров до 100 нм на основе в зависимости от формы их магнитного ядра, размера и химии поверхности. Полученные экспериментальные данные о биораспределении наночастиц могут послужить основой для создания контрастных агентов высокоизбирательных в отношении определённых мишеней.

Содержание диссертации

Диссертация Никитина А.А. выстроена традиционным способом, состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, заключения и списка использованной литературы. Работа изложена на 108 страницах, содержит 11 таблиц и 63 рисунка. Список литературы включает 145 библиографических ссылок.

Во введении автор обосновывает актуальность проводимого исследования, описывает его теоретическую и практическую значимость, научную новизну, степень разработанности темы, цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, методологию и методы исследования, а также приводит информацию о степени достоверности и апробации работы, о количестве публикаций по теме исследования, структуре и объеме работы.

В экспериментальной части автор дает описание методик синтеза наночастиц различной морфологии, методах их исследования, в том числе приводит подробное описание протоколов *in vitro* и *in vivo* исследований. Используемые методики исследования ясно изложены, структурированы, в связи с чем представляются легко воспроизводимыми. Используемые в работе методы исследования также являются надежными, воспроизводимыми и обоснованными.

В разделе “обсуждение результатов” приведено подробное описание и анализ полученных результатов, получены математические модели зависимости свойств наночастиц от их морфологии. Исследовано влияние морфологии наночастиц на их биораспределение в *in vivo* экспериментах, и количественно проанализирована возможность полученных наночастиц опосредовать негативный контраст в МРТ-экспериментах.

Заключения и выводы по работе полностью соответствуют ее цели и поставленным задачам. Автореферат диссертации в полной мере отражает актуальность исследования, его цель, научную новизну, основные результаты и выводы по работе.

Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов

Степень достоверности представленных количественных данных определяется инструментальной погрешностью использованного аналитического оборудования, статистической обработкой полученных результатов и сопоставлением полученных результатов с общеизвестными литературными данными.

Замечания по работе и рекомендации

1. Стр 5, неудачный термин «*in vitro* и *in vivo* свойства МНЧ», мне кажется, что следовало бы уточнить, какие именно свойства имеются в виду, токсичность и биораспределение?
2. В работе утверждается, что была разработана методика синтеза монодисперсных кубических, кластерных и стержневидных НЧ в диапазоне размеров 10 – 40 нм. Хотелось бы выяснить, насколько это контролируемый процесс в отношении получения частиц с заданными размерами, или другими словами, с каким шагом по размерам можно получить частицы, и с чем связаны возможные ограничения по точности этого шага?
3. Одно из положений диссертаций связано с нахождением оптимального размера наночастиц магнетита (15-20 нм) для их применения в МРТ в качестве контрастного агента, может быть следовало дать в самом положении объяснение этого факта?
4. Как следует из обзора диссертации ссылка [74], с точки зрения МРТ сигнала максимальное значение было достигнуто для частиц размером 64 нм. Чем объяснить различие в результатах, полученных в диссертации и авторами работы [74]?
5. Мне кажется, что третье положение сформулировано в слишком в обобщённом виде, хотя в работе показана конкретика. Было бы более ценно сформулировать положение в более конкретное форме на основе

полученных результатов о биораспределении наночастиц магнетита в зависимости от их формы.

6. Ценным результатом работы является критический анализ и систематизация литературных данных в направлении выявления параметров синтеза, которые могут оказать влияние на физические свойства частиц. Было бы очень полезно представить эти результаты в виде таблицы или схемы.
7. Чрезвычайно ценной информацией является таблица 1 и рисунок 21 обзорной части работы. Может быть в таблице следовало бы дать еще соотношение релаксивностей?

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертации

Результаты, представленные в диссертации, отражены в 21 печатной работе, в числе которых статьи в изданиях из перечня ВАК, РИНЦ, Scopus/Web of Science (1-й и 2-й квартиль), патенты и тезисы конференций. Опубликованные статьи по своей тематике полностью соответствуют паспорту специальности научных работников 05.16.08 – Нанотехнологии и наноматериалы (химия и химическая технология). Кроме того, результаты работы апробированы на многочисленных отечественных и международных конференциях.

Заключение

Диссертация Никитина А.А. на тему «Анизотропные наночастицы магнетита: синтез, исследование физических и биологических свойств, а также оценка перспективы использования в МРТ-диагностике» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой отражены основные научные результаты, посвященные получению и исследованию свойств анизотропных наночастиц магнетита. Результаты исследований, представленные в работе, вносят существенный вклад в развитие нанотехнологии и биомедицины. Диссертация Никитина А.А. на тему

«Анизотропные наночастицы магнетита: синтез, исследование физических и биологических свойств, а также оценка перспективы использования в МРТ-диагностике» соответствует требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к работам на соискание степени кандидата наук, а ее автор Никитин Алексей Андреевич заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 05.16.08 – Нанотехнологии и наноматериалы (химия и химическая технология)

Официальный оппонент,
профессор центра фотоники и квантовых
материалов автономной некоммерческой образовательной
организации высшего профессионального образования
«Сколковский институт науки и технологий»

д.х.н., профессор  Горин Д.А.

«25» октября 2021 г.

Горин Дмитрий Александрович

доктор химических наук по специальности 02.00.04 «Физическая химия»

профессор по специальности 03.01.02 «Биофизика»

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Сколковский институт науки и технологий»,

профессор центра фотоники и квантовых материалов

Адрес: 121205, г. Москва, Большой бульвар д.30, стр.1, Россия

Телефон: +7 (495) 280 14 81

d.gorin@skoltech.ru

Дата: 25.10.2021

Подпись д.х.н., профессора Д.А. Горина заверяю

РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ



D.A. Gorin