

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. Работа Никитина А.А. посвящена комплексному изучению влияния морфологии анизотропных наночастиц магнетита на их физические и биологические свойства, в том числе, на способность таких наночастиц выявлять опухолевые очаги при использовании в качестве дополнительных контрастных агентов в МРТ-диагностике. Актуальность работы и ее научная новизна обусловлены отсутствием в научной литературе однозначных корреляций между параметрами анизотропных наночастиц магнетита и их магнитными свойствами, которые позволяли бы получать высокий контрастирующий эффект в МРТ-экспериментах. В настоящий момент в клинике отсутствуют контрастирующие агенты на основе магнитных наночастиц оксидов железа. Тем не менее, многочисленные научные и клинические исследования, направленные на разработку и внедрение таких агентов, свидетельствуют об их востребованности. Интерес к наночастицам магнетита обусловлен, прежде всего, их способностью обеспечивать высокую точность МРТ-диагностики ряда злокачественных новообразований, в том числе, локализованных в печени, лимфоузлах и головном мозге. Помимо этого, достоинствами наночастиц магнетита являются выраженные магнитные свойства, биосовместимость и низкая токсичность. Разработка новых методик синтеза анизотропных наночастиц магнетита с контролируемой морфологией позволит получить фундаментальные знания о взаимоотношении между типом наночастиц, их физическими свойствами и биологическим откликом в *in vitro* и *in vivo*

экспериментах, что, в свою очередь, позволит оценить перспективы использования таких наночастиц в качестве контрастирующих агентов для МРТ.

Цели и задачи работы. Цель диссертационной работы Никитина А.А. состоит в разработке методик синтеза и исследовании свойств анизотропных магнитных наночастиц сложных оксидов железа с контролируемой формой и размерами для установления функциональных зависимостей между типом полученных наночастиц и их свойствами. Цель работы и применяемые методы полностью соответствуют паспорту специальности 05.16.08 – Нанотехнологии и наноматериалы (химия и химическая технология)

Новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Полученные в диссертационной работе результаты оригинальны и обладают несомненной научной новизной, а также теоретической и практической значимостью. Автором разработаны оригинальные химические методики синтеза биосовместимых анизотропных наночастиц магнетита различной морфологии и изучено влияние реакционных параметров на морфологию полученных наночастиц. В том числе, изучена зависимость магнитных свойств наночастиц от их морфологии, получены соответствующие функциональные зависимости, а также данные об оптимальном размере наночастиц для достижения высокого контраста в МРТ-диагностике.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов. Автор корректно использует научные методы обоснования полученных результатов и выводов. Степень достоверности представленных количественных данных определяется инструментальной погрешностью оборудования и статистической обработкой полученных результатов.

Анализ содержания диссертации и ее завершенность. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части, обсуждения результатов, содержит выводы по работе и библиографический список литературы из 145 наименований. Работа изложена на 108 страницах, содержит 11 таблиц и 63 рисунка.

Во введении обосновывается актуальность диссертационной работы, формулируется цель и задачи проводимого исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе автором обобщены основные литературные данные по методикам химического синтеза анизотропных наночастиц сложных оксидов железа. Рассмотрено влияние реакционных параметров на морфологию и свойства получаемых наночастиц. Выявлены основные закономерности и противоречия в механизмах формирования наночастиц с контролируемой формой и размерами. Кроме того, автор рассматривает различные способы функционализации наночастиц биосовместимыми сополимерами и органическими лигандами для адресной доставки наноконъюгатов к интересующим мишеням *in vivo*. Особое внимание уделено влиянию морфологии наночастиц и их функционального покрытия на опосредуемый ими контрастирующий эффект в МРТ-исследованиях.

В экспериментальной части приведено подробное описание методик получения наночастиц различной морфологии, методов исследования их структуры и магнитных свойств, а также протоколы *in vitro* и *in vivo* экспериментов, включая изучение цитотоксичности наночастиц, их биораспределение и исследования методом МРТ.

Третья глава посвящена обсуждению экспериментальных результатов. В части разработки методик химического синтеза анизотропных наночастиц магнетита автором приведено подробное описание влияния реакционных параметров в том числе, таких, как продолжительность реакции, скорость нагрева реакционной смеси, тип поверхностно-активных веществ, соотношение прекурсоров на морфологию получаемых наночастиц. Получены различные функциональные зависимости, позволяющие прогнозировать морфологию наночастиц на основании того или иного реакционного параметра. В части, касающейся разработки методики синтеза кластерных наночастиц магнетита, получены важные результаты, позволяющие провести оценку до конца не

установленного механизма формирования подобных наноструктур. Также, автор приводит сравнительный анализ статических и динамических магнитных свойств образцов наночастиц в зависимости от размеров всей наночастицы и размеров отдельных кристаллитов.

Полученные экспериментальные зависимости позволили определить оптимальный размеры наночастиц (~20 нм) для достижения наилучшего контраста в МРТ-экспериментах. Эксперименты *in vitro* показали, что наночастицы, функционализированные биосовместимым сополимером на основе полиэтиленгликоля, не оказывают токсического эффекта на клетки. В экспериментах *in vivo* показано, что кластерные наночастицы лучше накапливаются в различных опухолях и позволяют получать наиболее высокий контраст на МРТ-изображениях, что непосредственно обусловлено их морфологией и магнитными свойствами. Кроме того, в работе показано накопление наночастиц размером 30 нм в почках экспериментальных животных, что не характерно для наночастиц такого размера. Применение комбинации двух методов - просвечивающей электронной и интравитальной микроскопии - позволило проследить путь биораспределения и экскреции наночастиц и установить механизм данного процесса.

Завершают работу выводы, сформулированные для каждой из поставленных задач. Стоит отметить, что полученные выводы структурированы и полностью соответствуют содержанию работы.

Однако по содержанию и оформлению работы необходимо сделать ряд замечаний:

- 1) В разделе, посвященном обзору литературы, автору следовало бы привести больше информации о наночастицах магнетита других форм (отличных от кубов, кластеров и стержней), сравнить методики их получения, а также проанализировать и сравнить свойства таких наночастиц. Кроме того, в тексте диссертации отсутствует в явном виде

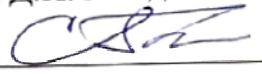
сравнение свойств анизотропных наночастиц магнетита со свойствами сферических наночастиц магнетита.

- 2) В диссертации имеются незначительные ошибки различного характера: в автореферате следовало бы перенести список сокращений и условных обозначений с последней страницы на первую страницу, что значительно бы улучшило восприятие текста; имеется ряд опечаток.
- 3) Во введении указано, что «в настоящий момент в клинике используется всего лишь один пероральный Т2-КА Feraheme® (полидисперсные 3 нм НЧ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), применяемый при диагностике рака желудка и колоректального рака». Однако препарат Feraheme® (Ferumoxytol) в настоящее время не зарегистрирован в качестве контрастирующего агента. Единственным показанием к применению этого препарата является лечение железодефицитной анемии. Кроме того, размер частиц препарата Feraheme® составляет 30 нм.

Высказанные замечания не снижают общей ценности работы и не влияют на главные результаты диссертации. Замечания носят рекомендательный характер и могут быть учтены диссертантом.

Заключение. Диссертация Никитина Алексея Андреевича на тему «Анизотропные наночастицы магнетита: синтез, исследование физических и биологических свойств, а также оценка перспективы использования в МРТ-диагностике» представляет собой законченное диссертационное исследование, выполненное на высоком уровне, 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 ученой 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 кафедры химии и технологии
биомедицинских препаратов (ХТ БМП)
ФБГОУ ВО «Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева»,
д.х.н., профессор  Гельперина С.Э.
«25» октября 2021 г.

Гельперина Светлана Эммануиловна
Специальность ученой степени:
03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)
125047, г. Москва, Миусская пл., 9
Рабочий телефон: +7(495) 495-24-15
E-mail: svetlana.gelperina@gmail.com

Подпись С.Э. Гельперина

УДОСТОВЕРЯЮ

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

РХТУ им. Д.И. Менделеева



(Н.К. Комиссаров)