

## **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)

Развитие области наномедицины, несмотря на все критическое отношение к ней многих профессионалов, остается фундаментально и практически важным и актуальным направлением исследований, чему, в глобальном плане, и посвящена диссертационная работа А.А.Никитина. Несмотря на то, что в цели работы заявлено, что она сфокусирована на разработке методик химического синтеза монодисперсных наночастиц магнетита, тем не менее, автор напрасно суживает свою собственную работу до методического стиля. Значение и экспериментальное воплощение работы, несомненно, шире, чем разработанные методики и исследование влияния формы и размеров магнитных наночастиц на их магнитные характеристики, биосовместимость и эффективность контрастирования злокачественных опухолей различного типа в МРТ-экспериментах. Работа является междисциплинарной, многоплановой, результаты основаны на применении современных методов исследований и подходов, выводы научно и статистически достоверны, то есть имеет место традиционная, хорошо структурированная и научно обоснованная диссертационная работа.

В качестве объектов исследования автором выбраны три основных типа наночастиц магнетита: кубические, кластерные и стержневидные. Магнетит является биосовместимым материалом, тогда как наночастицы различной морфологии на его основе обладают ярко выраженными и часто отличными друг от друга магнитными характеристиками, в числе которых - высокое значение удельной намагниченности насыщения и параметра R2-релаксивности. Необходимость разработки новых типов нетоксичных контрастных агентов для повышения эффективности визуализации внутренних тканей и органов в МРТ-диагностике обусловлено, в первую очередь, отсутствием к настоящему времени в клинической практике таких препаратов на фоне более дорогих и токсичных аналогов. Для понимания взаимосвязи между типом наночастиц, их свойствами и биологическим

откликом автором проведено комплексное исследование с целью выявления наилучших кандидатов на роль контрастных агентов. Таким образом, диссертационная работа Никитина А.А. и проведенные в ней исследования являются актуальными, а результаты данной работы вносят теоретический и прикладной вклад в область нанохимии.

Диссертация Никитина А.А. состоит из введения, обзора литературы по тематике исследования, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и заключений, а также списка библиографических ссылок. Работа изложена на 108 страницах, содержит 11 таблиц и 63 рисунка. Список литературы включает 145 библиографических ссылок.

Литературный обзор достаточно лаконичен, написан хорошим научным языком, является самостоятельной частью диссертации, необходимой для формулирования основных направлений работы. В обзоре литературы автор подробно описывает химические методики синтеза анизотропных наночастиц сложных оксидов железа, известные из литературы, приводит данные о существующих противоречиях в описании механизмов и факторов, влияющих на образование наночастиц той или иной формы. Описание методик синтеза наночастиц различной морфологии сопровождается подробной информацией об их структуре и магнитных свойствах. Также приводятся результаты известных типов *in vitro* и *in vivo* исследований.

В экспериментальной части автор дает подробное описание методик синтеза наночастиц кубической и стержневидной формы, а также наночастиц кластерного (агрегатного) типа, приводит достаточно подробное и адекватное описание методов исследования структуры и свойств наночастиц.

В разделе обсуждения результатов приводятся и анализируются важнейшие экспериментальные данные и функциональные зависимости. В частности, показано как различные реакционные параметры, а именно тип поверхностно-активных веществ, продолжительность реакции, скорость нагрева реакционной смеси влияют на морфологию получаемых наночастиц и, как следствие, на их магнитные характеристики. Автор уделил большое внимание всестороннему исследованию полученных наночастиц такими методами анализа, как просвечивающая электронная микроскопия, рентгеноструктурный анализ, мессбауэровская спектроскопия, ИК-спектроскопия, магнитометрия, атомно-эмиссионная спектроскопия, интравитальная микроскопия и др., что позволяет говорить о надежности и воспроизводимости полученных результатов. Все характеристики синтезированных наночастиц удобно табулированы, что позволяет предсказать важные для практики значения различных физических параметров наночастиц, например, значения R2-релаксивности, на основании

данных о размере и форме наночастиц. В работе также уделено большое внимание исследованию токсичности и биораспределения наночастиц в организме экспериментальных животных после функционализации наночастиц биосовместимыми полимерами на основе молекул полиэтиленгликоля. В частности, показано, что накопление наночастиц в солидных опухолях происходит EPR-зависимым образом и напрямую связано как с типом самих наночастиц, так и с типом опухоли. Весьма необычным фактом оказалось выраженное накопление кластерных наночастиц магнетита в почках экспериментальных животных. Однако с применением методов просвечивающей электронной микроскопии и интравитальной микроскопии, удалось установить механизм данного процесса и уточнить уже имеющиеся литературные данные.

В заключительной части автор формулирует выводы по проделанной работе, которые свидетельствуют о достижении поставленной цели и решении поставленных задач, выводы удачно сформулированы. Результаты, полученные в ходе выполнения работы, опубликованы в рецензируемых российских и международных журналах высокого уровня. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

В то же время, работа не лишена недостатков, по ней имеется ряд небольших замечаний и вопросов.

1. В тексте работы указано, что «изменяя форму МНЧ, можно изменять расположение атомов в каждой грани нанокристалла, что приводит, в итоге, к изменению его физических свойств. (стр. 10)». Это утверждение требует пояснений, что связано и с основным глобальным вопросом по работе – каковы фундаментальные предпосылки того, что форма наночастиц (при прочих равных параметрах) может способствовать увеличению эффективности контрастирования? И как влияние «формы» коррелирует с ролью остальных структурных характеристик наночастиц?
2. Достаточно широко известен синтез монодисперсных магнитных наночастиц оксидов железа с использованием карбонильных прекурсоров с их разложением и окислением нитрозо – соединениями в присутствии олеиновой кислоты. Автор предложил похожую методику с использованием менее токсичных прекурсоров и исследовал влияние их природы на морфологию наночастиц оксида железа. Тем не менее, хотелось бы, чтобы преимущества разработанной методики были бы выделены в сравнении с аналогичными методиками - конкурентами, можно ли эти

преимущества сформулировать, чтобы доказать новизну и полную оригинальность разработанной методики?

3. Почему для исследования наночастиц и их модифицированных аналогов была выбрана ИК, а не КР – спектроскопия, которая обычно более удобна для исследования наночастиц и твердофазных материалов?
4. Таблица 6 – как в этой и других подобных таблицах с такой точностью определены параметры решетки для дисперсных частиц с уширенными пиками рентгеновской дифракции?
5. Можно ли оценить электродный потенциал реакции (2) на стр. 66? И как же все же из Рис. 43 или других данных показать, что получен магнетит, а не маггемит, то есть что реакция восстановления действительно прошла (ЯГР использовался для других образцов)?
6. Что способствует сохранению формы в топотактической реакции восстановления стежневого прекурсора?
7. В чем физико – химический или любой другой сущностной смысл описания кривой на Рис. 48б «функцией Ланжевена»?
8. Как планируется модифицировать поверхность магнитных наночастиц, чтобы обеспечить адресную доставку в тот или иной орган для усиления контраста? Иначе наночастицы все время будут в селезенке (Рис. 53) или в печени. Что важнее для такой доставки – форма, размер, анизотропия наночастиц или модификация их поверхности?
9. Как васкулярность опухоли сказывается или может сказаться на накопление НЧ разной морфологии? Является ли это важным параметром?
10. К сожалению, автор практически полностью игнорирует русскоязычные источники и крайне неохотно цитирует отечественных авторов, что, увы, является обычной тенденцией для многих молодых и перспективных ученых.
11. В тексте работы присутствует традиционно некоторое количество опечаток и «жаргонизмов».

Тем не менее, упомянутые недочеты не влияют на общее положительное впечатление о работе. Несомненно, работа Никитина А.А. является завершенным объемным исследованием, выполненном на высоком научном и практическом уровне, содержит элементы научной новизны, теоретической и практической значимости. По результатам работы опубликована 21 печатная работа, в числе которых 10 статей из перечня ВАК, Scopus и Web of Science, 2

патента на изобретение и 9 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Содержание работы вполне соответствует Паспорту научной специальности 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», а ее автор, Никитин Алексей Андреевич, безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 05.16.08 – Нанотехнологии и наноматериалы (химия и химическая технология).

Официальный оппонент,  
заместитель декана, заведующий кафедрой  
наноматериалов факультета наук о материалах  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
университет имени М. В. Ломоносова»  
д.х.н., член-корр. РАН, проф.



Гудилин Е.А.

«    » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Гудилин Евгений Алексеевич  
Специальность ученой степени:  
02.00.21 – Химия твердого тела  
119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 73.  
Рабочий телефон: +7(495)939-47-29  
E-mail: [goodilin@inorg.chem.msu.ru](mailto:goodilin@inorg.chem.msu.ru), [goodilin@yandex.ru](mailto:goodilin@yandex.ru)