

О Т З Ы В

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

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа М.А. Абакумова выполнена на стыке биотехнологии, нанотехнологии, химии, материаловедения и онкологии и посвящена передовой научной тематике – созданию и применению магнитных наночастиц (МНЧ) в биомедицине.

Актуальность диссертационной работы М.А. Абакумова определяется возрастающей потребностью в разработке эффективных препаратов, обеспечивающих точную диагностику и адресную доставку лекарственных соединений к опухоли с минимальными побочными эффектами, что является приоритетом современной науки в области персонализированной медицины и онкотерапии. Амбициозность поставленной диссертантом цели – охватить полный цикл исследований, от синтеза и модификации МНЧ до оценки их биологических свойств, включая распределение, токсичность, получение диагностической информации и применение *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей – свидетельствует о выбранном комплексном подходе к решению задач нанотерапии.

Представленные в работе результаты, открывающие перспективы внедрения индивидуальных схем диагностики и онкотерапии, повышающих шансы на успешное лечение пациентов с различными формами рака, безусловно, делают исследование М.А. Абакумова актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для обоснования основных научных положений и выводов диссертации М.А. Абакумовым проведен аналитический обзор и проработка научной литературы по теме диссертации, позволяющий повысить обоснованность выбранных автором направлений и методов диссертационного исследования.

Автором выполнены систематические исследования морфологии, структуры и свойств представительной выборки препаратов магнитных наночастиц, использована большая выборка различных методов их биотестирования.

В результате систематических исследований влияния условий синтеза и функционализации МНЧ выявлены достоверные взаимосвязи между

морфологией и составом, магнитными свойствами и их функциональными свойствами для использования в качестве МР-контрастных агентов, средств доставки лекарств и в магнитной гипертермии.

Считаю представленные научные положения и выводы, сформулированные в диссертации полностью обоснованными.

Достоверность представленных в работе результатов и обоснованность выводов:

– подтверждается исследованием представительной выборки образцов МНЧ и большим количеством экспериментальных данных;

– обеспечивается применением независимых современных методов анализа (рентгено-фазовый анализ, мёссбауэровская спектроскопия, вибрационная магнитометрия, просвечивающая электронная микроскопия, метод динамического рассеяния света, T₂ релаксометрия, спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, спектрофлуориметрия, атомно-эмиссионная спектроскопия, проточная цитофлуориметрия, флуоресцентная микроскопия, определение цитотоксичности методом MTS и LDH теста, оптическая томография, магнитно-резонансная томография);

– подтверждается полученными автором патентами РФ.

Полученные автором результаты отличаются существенной научной новизной и потенциалом в плане их теоретического и практического использования.

Наиболее значимыми результатами, определяющими новизну исследования, являются:

- Разработанные препаративные методы получения МНЧ с контролируемой морфологией, размерами и составом за счет варьирования условий синтеза и различных прекурсоров (смесь олеиновой кислоты и ее производных, циклических алифатических и ароматических карбоновых кислот, полиэтиленимина и дофамина).
- Тщательное сопоставление магнитных свойств НЧ различного состава и морфологии и систематическое исследование взаимосвязи между физико-химическими (размер, морфология), магнитными и функциональными свойствами МНЧ (МР-контрастные агенты, средства доставки лекарств, лекарственные средства для магнитной гипертермии).
- Установленное экспоненциальное увеличение намагниченности насыщения для кубических МНЧ при увеличении размера кристаллита, для кластерных МНЧ - размера всего кластера.
- Установленное отсутствие цитотоксического действия на клеточных культурах МНЧ, функционализированных ПЭГ, вне зависимости от формы.

- Доказанное высокое накопление кубических МНЧ, функционализированных СА и ПЭГ, в опухолях при использовании в качестве контрастного средства для диагностики опухолей методом МРТ.
- Установленное повышение эффективности доставки МНЧ, функционализированным СА и ПЭГ и загруженных доксорубицином, с антителами к фактору роста эндотелия сосудов в опухоль, и увеличение выживаемости животных с аденокарциномой молочной железы 4T1.
- Внутривенное введение МНЧ, покрытых сывороточным альбумином, функционализированным ПЭГ, и загруженных фотосенсибилизатором бактериохлоринового ряда позволяет определить время максимального накопления фотосенсибилизатора в опухоли путем МРТ, позволяющее обеспечить максимальное торможение роста опухоли после проведения фотодинамической терапии.
- Доказанная эффективность МНЧ феррита кобальта сферической морфологии с размером 12 ± 4 нм в магнитной гипертермии опухоли на примере СТ26.

Таким образом, как отдельные научные положения, так и их сочетание, направленное на комплексное решение задачи использования МНЧ в биомедицине, отвечают критерию научной новизны. О новизне свидетельствуют и патенты, полученные в ходе выполнения диссертации.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Выполненное М.А. Абакумовым исследование имеет, несомненно, как *теоретическую значимость* в части разработки общей методологии направленного синтеза и применения МНЧ для различных областей биомедицины и понимания взаимодействия различных наноструктур с опухолевыми клетками, а также механизмов адресной доставки терапевтических агентов, *так и прикладную*, заключающуюся в использовании разработанных МНЧ для внедрения в практику биомедицинских технологий для предварительного скрининга препаратов при выборе максимально эффективных биомедицинских агентов. Результаты диссертационного исследования М.А. Абакумова могут представлять интерес для научных центров, где ведутся фундаментальные исследования структуры и свойств МНЧ, в лекционных курсах, посвященных вопросам биомедицины.

Содержание и структура диссертации

Диссертация изложена на 260 страницах, состоит из введения, 4 выстроенных в логической последовательности глав, содержащих 27 таблиц и 80 рисунков, заключения, списка сокращений, списка литературы. Список литературы содержит 401 источник.

Во **введении** обсуждаются актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту и степень достоверности и апробации работы.

В первой главе представлен развернутый анализ наиболее распространённых методов получения наночастиц оксидов железа (стр. 11-32) с обсуждением преимуществ и недостатков использования наночастиц в биомедицине, включая однородность распределения наночастиц, возможность модификации на стадии синтеза, чистоту и выход препаратов. Кратко представлен анализ факторов, влияющих на фазовые переходы в процессе синтеза, в том числе при использовании различных прекурсоров и условий (температура, атмосфера, наличие восстановителей/окислителей), что является критически важным, так как фазовый состав напрямую определяет магнитные и, как следствие, биомедицинские свойства МНЧ. Логично представлен раздел по синтезу анизотропных НЧ (стр. 32-47) с обсуждением различных подходов к их получению и механизмов контроля морфологии, таких как использование специфических лигандов для блокирования определенных граней роста или темплейтов для направленного синтеза, обеспечивающего высокую степень контроля над формой, что является одним из ключевых аспектов работы. В обзоре представлены различные методы функционализации, рассмотрены специфические подходы к созданию МНЧ-систем для магнито-контролируемого высвобождения лекарственных средств (например, за счет изменения магнитных свойств или нагрева), помимо простой адресной доставки, что помогает расширить понимание перспективности использования описанных наночастиц в биомедицине. На основе анализа литературных данных сделано заключение об отсутствии систематических исследований МНЧ, направленных на установление взаимосвязи между магнитными свойствами НЧ (намагниченность насыщения, коэрцитивная сила, температура блокировки и время релаксации) и физическими параметрами (размер, форма, состав и архитектура оболочки-ядра) с целью дальнейшего исследования их функциональных свойств для использования в биомедицине, что и определило цели и задачи настоящего исследования. Несмотря на обширный список использованных источников, многие ссылки трудно назвать современными: из 401 наименования отсутствуют ссылки за период 2021-2025 гг. Вместе с тем, за последние 2 года появилось много обзоров и статей по магнитным наночастицам и их приложениям в тераностике, использование которых позволило бы автору правильно позиционировать свою работу и дать объективный качественный анализ собственных результатов.

Во второй – основной – главе диссертации автор представил результаты исследования физико-химических и функциональных свойств МНЧ с различной морфологией (сферы, кубы, стержни, кластеры) и функционализацией их поверхности. Особо следует отметить, что выбранный в качестве основного метода получения МНЧ метод термического разложения металлосодержащих прекурсоров в высококипящих органических растворителях является наиболее контролируемым методом получения МНЧ с монодисперсным распределением по размерам и заданной формой, что является основным требованием к биомедицинским препаратам.

Наиболее методически значимым, по нашему мнению, следует считать разработанный М.А. Абакумовым подход к получению НЧ кубической формы большего размера за счет использования в качестве прекурсора ацетилацетоната железа (III). Для выявления взаимосвязей между формой, размером и свойствами МНЧ в работе была получена и охарактеризована методами ПЭМ и РФА представительная выборка из более чем 20 препаратов МНЧ различной морфологии и размера, что в полной мере отвечает *научно-обоснованным принципам создания выборки и отбора эффективных препаратов*. На основании полученного массива данных о размерах, морфологии и свойствах нативных и функционализированных МНЧ выявлены закономерности изменения магнитных свойств синтезированных наночастиц в зависимости от их физико-химических параметров. Большая часть главы посвящена описанию результатов исследований влияния размера и формы МНЧ на токсичность в экспериментах *in vitro*; на эффективность визуализации опухолей методом МРТ и использования МНЧ для доставки противоопухолевых препаратов различной природы (доксорубицин, бактериохлорин *a*) для терапии опухолей. Отдельная часть посвящена результатам применения МНЧ феррита кобальта для терапии опухолей методом магнитной гипертермии.

В третьей главе автором подробно описывается методология исследования и в строгом логическом порядке обсуждаются результаты исследований: от подходов к синтезу МНЧ – их модификации – до биотестирования. Следует отметить проводимый автором на каждом этапе работы сопоставительный анализ предложенных систем и методов диагностики и терапии с другими разрабатываемыми системами и методами.

В четвертой главе автор представил подробное описание соединений, методов синтеза и тестирования полученных материалов. Важно отметить колоссальный объем проведенных исследований: разработано и оптимизировано более 10 методов синтеза; около 20 различных методов использовано для анализа физико-химических и биологических свойств, что свидетельствует о высоком уровне профессиональной подготовки М.А. Абакумова.

По каждой главе и работе в целом имеются выводы, которые соответствуют целям и задачам исследования, а также положениям, выносимым на защиту.

Анализ диссертации свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта, определившего актуальное направление исследования, выполнившего глубокий анализ современной научной литературы по изучаемой проблеме, выбравшего корректные методы изучения проблемы. Приведенные результаты позволяют обосновать вынесенные на защиту положения и приведенные выводы.

Диссертация апробирована на авторитетных научных форумах; ее результаты опубликованы в 49 печатных работах, из которых 27 статей, 8 патентов и 9 тезисов международных и всероссийских конференций; исследование поддержано финансированием рядом фондов.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Полнота опубликования основных результатов диссертации в рецензируемых научных изданиях

Автором представлено 27 публикаций в ведущих рецензируемых научных журналах с высоким импакт-фактором, индексируемых в международных базах данных Web of Science/Scopus, что подтверждает высокое качество и актуальность диссертационного исследования. Все работы отражают ключевые научные достижения в области разработки магнитных наноматериалов для диагностики и терапии, что является основным направлением работы. Помимо статей, автором получены 8 патентов на разработки, связанные с созданием новых МНЧ для диагностики и терапии, что подтверждает практическую значимость работы.

Работа является целостным и завершенным исследованием, демонстрирующим высокий уровень экспериментальной работы и оригинальность подходов. К работе есть некоторые **вопросы, комментарии и замечания, которые стоит уточнить и обсудить.**

1. Необоснованным является обзор всех существующих методов синтеза магнитных наночастиц, при том, что используемые автором два метода синтеза НЧ могли бы составить достаточно обширный *самостоятельный* аналитический материал для обсуждения важных аспектов, относящихся к предмету диссертации, например, выбор прекурсоров, условий термоллиза, влияние на целевые параметры и т.д. Излишним является также перечисление *неиспользуемых* в работе модификаторов, тем более, что нет

сравнительного анализа с используемыми в работе и обоснования выбора и преимуществ в пользу последних.

2. Требуют объяснения причины наблюдаемого увеличения размеров сферических наночастиц с 4 до 10 нм при увеличении продолжительности синтеза кипячением раствора НЧ (стр. 93, рис. 33) и с 10 до 20 нм для НЧкуб при значительном увеличении соотношения ОК с 9/1 до 1/1 к FeOL. Отсутствующие данные о полидисперсности этих частиц не позволяют оценить однородность получаемых образцов, что является одним из заявленных преимуществ синтеза.
3. Стр. 128. Есть ли доказательства ковалентного связывания альбумина с радиоактивной меткой ^{125}I ? На страницах 181-183, при описании функционализации МНЧ сывороточным альбумином, упоминается использование глутарового альдегида (ГА) для сшивки. Не приведено обсуждение потенциальной токсичности остаточного ГА или продуктов его реакции, а также возможных изменений конформации СА после сшивки, которые могут влиять на его биосовместимость и функциональность *in vivo*.
4. В разделе «Исследование эффективности магнитной гипертермии с использованием ФК *in vitro*» (стр. 145-148), при проведении экспериментов, не ясно как контролировалось распределение температуры внутри опухоли в течение всего сеанса гипертермии. Простое измерение температуры на поверхности опухоли может быть недостаточно для точной оценки эффективности воздействия.
5. В разделе «Применение НЧ в тераностике» (стр. 192-204), при использовании МНЧ с фотосенсибилизатором обсуждается определение времени максимального накопления в опухоли методом МРТ. Однако, не приведено сравнение МРТ-данных с данными по непосредственной флуоресценции фотосенсибилизатора из опухоли, что могло бы подтвердить корреляцию между МРТ-сигналом и реальной концентрацией фотосенсибилизатора, а также его биодоступностью для ФДТ.
6. При проведении экспериментов по магнитной гипертермии на опухоли СТ26 (стр. 202), где показано излечение животных в 100% случаев, отсутствуют данные о гистологическом анализе тканей опухоли и прилегающих здоровых тканей после терапии. Это позволило бы подтвердить полное отсутствие опухолевых клеток и оценить возможное повреждение здоровых тканей, что критично для безопасности препаратов.
7. Важным является проведение исследований возможных иммунных реакций или других побочных эффектов, связанных с использованием данных наноматериалов, исследований по влиянию их длительного воздействия на здоровые ткани, а также биodeградации наночастиц для минимизации возможных долгосрочных побочных эффектов.

Непринципиальные технические недочеты:

1. Требуется пояснения указанный метод анализа структуры (в тексте встречается ссылка на рентгеноструктурный анализ, стр. 104, 110, 113, 171, 207), однако из описания следует, что автором использовался в работе дифрактометр и образец в виде порошка, а не кристалла.
2. В работе встречаются некоторые некорректные выражения: например, стр. 25 – синтез охлаждают до комнатной температуры, стр. 58 – **модификация** ... дополнена данными ИК-спектроскопии, стр. 64 - метод кремниевой кислоты, стр. 84 - сложно сделать **широкие** выводы о влиянии той или иной формы на магнитные свойства НЧ, стр. 92 - **разумно** модулированы, стр. 119 – **так или иначе, хотя** (стр. 130), стр. 178 – **скорее всего**, стр. 196 - можно отметить **жесткую** необходимость использования метода ..., стр. 200 - основную часть нагрева обеспечивают **потери Нееля**, стр. 217 – выбривали **бок** ... мышцы и др.; причастные и деепричастные обороты и вводные слова не всегда отмечены запятыми.
3. Приведены неполные или неточные выходные данные статей, например, 44, 194 и др.; повторяющиеся ссылки: 38 и 305, 82 и 307, 88 и 182, 228 и 237, 345 и 379.

Отмеченные вопросы и замечания не имеют принципиального значения и не снижают общей положительной оценки работы, которая выполнена на высоком научном уровне.

Соответствие диссертации научной специальности

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальностям научных работников 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» (п. 1 - Методы получения наноматериалов, композитных структур, структур пониженной размерности...; п. 2. Структурные, морфологические и механические наноматериалов и композитных структур на их основе; п. 7 - Магнитные свойства наноматериалов и композитных структур) и паспорту специальности научных работников 1.5.6. «Биотехнология» (п. 8. Разработка научно-методических основ для применения стандартных биосистем на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях в научных исследованиях, контроле качества и оценки безопасности использования пищевых, медицинских, косметических биопрепаратов).

Заключение

Диссертационное исследование Абакумова Максима Артемовича на тему ««Магнитные наночастицы для биомедицины: синтез, характеристика и применение», представленное к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» и 1.5.6. «Биотехнология» представляет собой завершённую

научно-квалификационную работу, в которой разработаны теоретические положения направленного получения и применения МНЧ, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, а также изложены новые научно-обоснованные методологические решения для контролируемого синтеза и прогностических оценок МНЧ, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие персонализированной медицины в стране. 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 научным специальностям 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» и 1.5.6. «Биотехнология».

Доктор химических наук

(02.00.03 – органическая химия, 02.00.04 – физическая химия),
профессор кафедры «Перспективные технологии и материалы в аэрокосмической отрасли» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»



Камиля Асылбековна Кыдралиева

Дата

27.08.2025г.

Подпись К.А. Кыдралиевой заверяю
Зам. начальника отдела кадров МАИ

М.А.Иванов



Почтовый адрес: 125993, Москва, А-80, ГСП-3, Волоколамское шоссе, д. 4. Телефон: +7 499 158-58-62, 158-51-35; Факс: +7 499 158-29-77;
Электронная почта: uch_sovet@mai.ru