



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва,
ГСП-1, 119991
Телефон: 8-495-939-10-00
Факс: 8-495-939-01-26

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный
университет имени
М.В.Ломоносова»

профессор, член – корр. РАН



А.Федянин

12.08.2025 № 457-25/013-03

На № _____

202_г.

Отзыв



ведущей организации

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

на диссертационную работу

Абакумова Максима Артемовича

на тему «Магнитные наночастицы для биомедицины: синтез, характеристика и применение»,

*представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальностям: 1.5.6. Биотехнология (Химические науки) и 2.6.6. Нанотехнологии и
наноматериалы (Химические науки)*

В современных условиях достижение технологического суверенитета требует создания новых оригинальных материалов и технологий их получения с целью опережающего внедрения в критические области развития, такие как микроэлектроника, альтернативная энергетика, информационные технологии, диагностика, медицина и другие. Диссертационная работа М.А. Абакумова посвящена системному и полновесному исследованию одного из классов подобных потенциально важных и востребованных материалов – биосовместимых наночастиц на основе оксидов железа с контролируемыми функциональными характеристиками для терапии, диагностики, тераностики, планомерная разработка методов получения которых и установление корреляций между их составом, химической модификацией, микроморфологией, магнитными и биологическими свойствами может способствовать улучшению здоровья нации в случае применения результатов работы в среднесрочной перспективе для скрининга, мониторинга населения и успешной малоинвазивной терапии ряда социально значимых заболеваний. В силу сказанного, работа является, несомненно, **актуальной**, имеет несомненные признаки новизны, фундаментально – научной и практико-ориентированной значимости, выполнена на высоком уровне и по своей системности, полноте и объему экспериментальных и теоретических исследований может считаться знаковой в своем научном направлении.

Диссертационная работа по **содержанию и структуре** полностью отвечает требованиям к научно-квалификационной работе на соискание ученой степени доктора химических наук по заявленным специальностям. Диссертационная работа построена по практически классическому плану и состоит из введения, обзора литературы, результатов и их обсуждения, описания материалов и аналитических методов исследований, экспериментальной части, описывающей материалы, методики синтеза, модификации и функционализации их поверхности, основные биологические и физико-химические методы исследования *in vitro* и *in vivo*, раздела заключения с выводами, а также списка литературы. В то же время, не вполне ясна логика размещения экспериментальной части в конце работы, а не перед обсуждением результатов. Работа изложена на 260 страницах печатного текста, содержит 27 таблиц и 80 рисунков. Список литературы содержит 401 источник.

Целью диссертационной работы являлось установление взаимосвязи формы, размера, состава и связанных с ними физико-химических свойств магнитных наночастиц с потенциалом биомедицинского применения в качестве контрастных агентов, средств доставки лекарств и в качестве лекарственных средств для магнитной гипертермии, а также дизайн и разработка методов синтеза магнитных наночастиц на основе сложных оксидов для терапии и диагностики опухолей. В целом, данная цель была достигнута в работе.

Во *введении* к работе определены цели и задачи работы, объекты исследования, текущая степень разработанности предметной области диссертации, научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы, рассмотрены методология и методы исследования, обсуждена степень достоверности и апробация работы. Введение вводит в тематику и делает это достаточно успешно, формулировки защищаемых положений и остальных формальных частей введения адекватны решаемым научным проблемам.

Раздел *литературного обзора* достаточно подробно рассматривает текущее состояние области и посвящен структуре и свойствам магнитных наночастиц, рассмотрению основ процессов зародышеобразования, современных и ретроспективных методов синтеза наночастиц оксидов железа изотропной и анизотропной формы, стабилизации поверхности наночастиц, а также анализу основных магнитных характеристик наночастиц. В целом, представленный материал сутевым образом решает проблемы диссертации по формулированию нерешенных пока задач и путей развития работы в экспериментальном и теоретическом плане. В случае рассмотрения моделей зародышеобразования материал дан в достаточно общем виде и мог бы быть дополнен более специализированными теориями в области гетерогенного зародышеобразования. В то же время по совокупности всего рассмотренного материала раздел литературного обзора смотрится сфокусированным и показывает адекватное владение автором диссертации материалом в предметной области работы.

В разделе *результатов* представлены варианты синтеза наночастиц, рассмотрены их физические свойства и методы стабилизации наночастиц в водных растворах, проведено исследование токсичности наночастиц, особенностей их биораспределения, обсужден синтез и характеристика наночастиц с противоопухолевыми препаратами, эффективность наночастиц с противоопухолевыми препаратами, даны результаты применения наночастиц в магнитной гипертермии, анализ противоопухолевой активности и эффективности в качестве контрастных агентов. Данный раздел содержит большой объем фактического материала и он достаточно уникален в том плане, что в нем приведены и обобщены в систематизированном виде многолетние экспериментальные находки автора диссертации, которые позволяют занять данной работе достойное место в области наномедицины и тераностики.

При *обсуждении результатов* проведен анализ влияния поверхностноактивных веществ при получении на форму и морфологию наночастиц, обсуждены факторы стабилизации наночастиц биосовместимыми низко- и высокомолекулярными соединениями, влияние покрытий наночастиц на токсичность наночастиц, возможности применения наночастиц в качестве контрастного агента в МРТ диагностике и в

тераностике. Обсуждение результатов закономерно следует из раздела с приведенными экспериментальными результатами и содержит обобщающий анализ.

В разделе *экспериментальной части* приведены подробно материалы и методы, после чего следует обобщающий раздел *заключения* с основными выводами из работы, список *сокращений* и список *литературы*. Раздел экспериментальной части представляет собой самостоятельную ценность, содержит всю необходимую информацию о предложенных методах синтеза и использованных экспериментальных и аналитических методиках, хотя он, возможно, лучше бы смотрелся перед разделами результатов и их обсуждения.

Диссертация написана понятным научным языком, логично изложена и является самостоятельным, завершенным трудом.

Материалы, представленные в диссертации, **опубликованы** в более чем 40 печатных работах, включая 27 статей в изданиях, входящих в международные базы данных научного цитирования Scopus и Web of Science; работа хорошо апробирована и представлена на многочисленных международных и ведущих российских конференциях; материалы выступлений содержатся в 9 опубликованных тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций; кроме того, по материалам работы получено 8 патентов на изобретение. Опубликованные работы подтверждают новизну и обоснованность выводов и свидетельствуют о признании работы научным сообществом. Содержание диссертационной работы подробно отражено в автореферате.

Научная новизна работы обусловлена тем, что впервые проведено систематическое и обширное исследование взаимосвязи физико-химических и магнитных свойств магнитных наночастиц с потенциалом биомедицинского применения в качестве контрастных агентов, средств доставки лекарств и в качестве лекарственных средств для магнитной гипертермии. Разработаны новые препаративные методы получения наночастиц, в том числе высококристаллических, монодисперсных, гидрофильных частиц сферической морфологии. Впервые обнаружено, что введение в реакционную смесь олеиновой кислоты и ее производных приводит к получению наночастиц кубической морфологии, циклических алифатических и ароматических карбоновых кислот – кластерной морфологии, а полиэтиленimina и дофамина – стержневидной морфологии. Впервые экспериментально показано экспоненциальное увеличение намагниченности насыщения для кубических наночастиц при увеличении размера кристаллита, тогда как для кластерных наночастиц, увеличение намагниченности насыщения определяется размером всего кластера, а не его отдельного кристаллита. Показано, что зависимость параметров T2 релаксивности и SAR от размера наночастиц имеет нелинейный характер с локальными максимумами в диапазоне размеров 10-20 нм. Установлено, что наночастицы, функционализированные биосовместимыми полимерами, содержащими ПЭГ, не проявляют цитотоксического действия на клеточных культурах. Обнаружено, что биосовместимое покрытие на основе сывороточного альбумина и ПЭГ обеспечивает наиболее высокое накопление наночастиц в опухолях. Показано, что морфология наночастиц предопределяет их распределение после внутривенного введения. Так, кубические наночастицы обладают наибольшим потенциалом в качестве контрастного средства для диагностики опухолей методом МРТ. Установлено, что конъюгация наночастиц, покрытых сывороточным альбумином, функционализированным ПЭГ и загруженных доксорубицином, с антителами к фактору роста эндотелия сосудов позволяет повысить эффективность доставки наночастиц в опухоль и увеличить медиану выживаемости животных с аденокарциномой молочной железы 4T1. Показано, что внутривенное введение наночастиц, 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. Установлено,

что наночастицы феррита кобальта сферической морфологии с размером 12 ± 4 нм показывают эффективность в магнитной гипертермии опухолей. С точки зрения теоретического вклада определены параметры химического синтеза магнитных наночастиц, позволяющие контролировать их форму, размер и состав. Полученные зависимости свойств магнитных наночастиц от их формы, размера и состава позволяют определить оптимальный тип наночастиц для применения в качестве контрастных средств для МРТ, доставки лекарств и терапии опухолей методом магнитной гипертермии.

Практическая значимость данной работы заключается в разработке новых и адаптированных химических методик синтеза магнитных наночастиц с заданными формой, размером и составом и нахождении корреляций с физико-химическими свойствами; на основании полученных данных выявлены закономерности, определяющие зависимость эффективности магнитных наночастиц в тех или иных биомедицинских приложениях от их химического состава и морфологических параметров, показана терапевтическая и диагностическая эффективность магнитных наночастиц с оптимальными свойствами. Проведенное исследование показывает, что контроль основных параметров наночастиц открывает перспективы для получения новых, более эффективных диагностических и терапевтических лекарственных препаратов. В работе даны экспериментально подтвержденные предложения по созданию контрастного препарата для МРТ на основе сферических наночастиц магнетита, стабилизированных сывороточным альбумином и полиэтиленгликолем, продемонстрирована его эффективность и безопасность в диагностике опухолей. Полученные наночастицы позволяют проводить неинвазивный мониторинг накопления лекарственных препаратов в опухоли после внутривенного введения методом МРТ. Разработаны препараты наночастиц на основе кобальтового феррита, показана их эффективность и безопасность в качестве агентов для магнитной гипертермии.

При проведении экспериментальных работ были использованы **современные аналитические методы**: 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. *Достоверность и обоснованность* защищаемых научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объемом и результатами экспериментальных исследований, использованием современного лабораторного, пилотного и аналитического оборудования и стандартизованных методик, обоснованным использованием методов математической статистики; сходимостью результатов аналитических расчетов с экспериментальными данными.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.5.6. *Биотехнология (Химические науки)* в пунктах (2). Исследование и разработка требований к сырью (включая вопросы его предварительной обработки), биостимуляторам и другим элементам. Оптимизация процессов биосинтеза; (5). Разработка принципов регулирования, контроля и автоматического управления процессами биосинтеза, включая создание приборов и компьютеризированных систем для измерения различных параметров; (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, ветеринарных и парфюмерно-косметических биопрепаратов; (11). Биотехнология препаратов для животноводства и ветеринарии

Диссертация соответствует паспорту специальности 2.6.6. *Нанотехнологии и наноматериалы (Химические науки)* в пунктах (1.1). Технологические и экспериментальные исследования процессов получения наноматериалов и их обработки, в

том числе посредством формирования наноструктур на подложках, объёмного модифицирования расплавов, пластической деформации, консолидации нанопорошков, модифицирования поверхности материалов, облучения ускоренными частицами, термической и термомеханической обработки; разработка технологий и оборудования; (1.2). Исследование влияния параметров элементов структуры на свойства наноматериалов; (1.3). Исследование фазовых равновесий, фазовых переходов, поверхностных явлений в наноматериалах; (1.5). Исследование взаимосвязи химического и фазового составов, структурного состояния с физическими, механическими, химическими, технологическими, эксплуатационными и другими свойствами наноматериалов; (1.8). Разработка новых и совершенствования существующих методов анализа структуры и свойств наноматериалов; (1.9). Разработка и компьютерная реализация математических моделей при производстве, обработке, и переработке наноматериалов. Компьютерный анализ и оптимизация процессов; (3.2). Выявление влияния размерного фактора на функциональные свойства и качества наноматериалов; (3.3). Исследование фазовых равновесий и поверхностных явлений в наноматериалах; (3.4). Моделирование структуры, свойств и процессов получения наноматериалов; (3.5). Исследование процессов нанесения покрытий из наноструктурированных материалов на различные наполнители; (3.6). Совершенствование существующих и разработка новых методов анализа структуры и свойств наноматериалов; (3.9). Новые технологические процессы с участием наноструктурированных сред и наноматериалов.

В то же время, по диссертационной работе необходимо сделать следующие замечания:

1. Работа представляет собой диссертацию на соискание ученой степени доктора химических наук, что предполагает по сути создание нового научного направления. В работе сделан очень большой вклад в область создания магнитных наночастиц и их медицинского и биотехнологического применения, тем не менее, при формулировке основных достижений работы следовало бы привести более обобщенные формулировки, которые касались бы именно научного вклада данной работы в предметную область исследований, а не формулировки по отдельным, более узким результатам, хотя и достаточно важным.
2. Следует пояснить, что означает стабилизация поверхностей неорганическими покрытиями, обычно имеется в виду химическая модификация или декорирование поверхностей различными неорганическими кластерами и наночастицами, как это может сказываться на стабильности матрицы? В случае молекулярных покрытий допустимо использовать термин стабилизация, это общепринятый фактор стабилизации.
3. Следовало бы больше внимания уделить моделированию процессов кристаллизации и созданию обобщенной модели поведения рассматриваемых систем, исходя из полученных закономерностей и найденных ключевых параметров.
4. Было бы важным усилить обсуждение и провести моделирование локального распределения напряженности магнитного поля и поведения ансамблей наночастиц во внешнем магнитном поле, поскольку это имеет отношение к сути работы.
5. Действительно ли ПАВ является доминирующим фактором контроля формы наночастиц и как это связано с влиянием и необходимостью контроля других параметров фазообразования и формирования наночастиц заданной формы, размера и анизотропии?
6. Следует предложить провести планирование дальнейших клинических испытаний и коммерциализации в качестве возможных перспектив развития работы.

В то же время, представленные замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают основные результаты работы. Выводы диссертационной работы достоверны, подтверждены полученными экспериментальными данными и не вызывают сомнений.

Диссертация М.А. Абакумова 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».

Отзыв подготовил профессор кафедры наноматериалов факультета наук о материалах МГУ имени М.В.Ломоносова, д.х.н. Р.Б. Васильев.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры наноматериалов факультета наук о материалах Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, протокол заседания №103 от «10» июля 2025г.

Профессор кафедры наноматериалов
факультета наук о материалах
МГУ имени М.В.Ломоносова, д.х.н.


_____/Р.Б. Васильев

Почтовый адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр. 73, факультет наук о материалах

Телефон: +7 (495) 939-50-74, +7 (495) 932-85-33

Электронная почта: pk@fnm.msu.ru

Секретарь заседания


 / А.В. Григорьева

И.о. декана факультета наук о материалах
МГУ имени М.В. Ломоносова,
д.х.н., член – корр. РАН, проф.


 / А.В. Лукашин