

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
**Пермский федеральный
исследовательский центр
Уральского отделения
Российской академии наук
(ПФИЦ УрО РАН)**

ул. Ленина, 13А, г. Пермь, 614990
тел. (342) 212-60-08, факс (342) 212-93-77
E-mail: psc@permisc.ru, http://www.permisc.ru
ОКПО 48420579, ОГРН 1025900517378
ИНН 5902292103, КПП 590201001

29 .01.2024 № 337/2115-26

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ПФИЦ УрО РАН
член-корреспондент РАН
Плехов Олег Анатольевич



Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук на диссертационную работу **Пьянкова Владимира Федоровича** «Разработка таргетной композиции на базе наночастиц оксида железа для магниторезонансной гипертермии опухолевых клеток», представленную на соискание ученой степени кандидата технических по специальностям:

- 2.6.5 – Порошковая металлургия и композиционные материалы и
- 1.3.12 – Физика магнитных явлений.

Актуальность исследований. Объект и предмет исследований

Использование магнитных наночастиц (МНЧ) в качестве медиатора нагрева в такой важной области биомедицины как экспериментальная онкология активно исследуется и за рубежом, и в России. Хотя первоначальные надежды на прямой цитотоксический эффект мощной гипертермии самой по себе *in situ* не оправдались, осмысление накопленного на этом пути опыта, показало, что умеренный нагрев опухолевых клеток может существенно усилить эффективность основного метода лечения. В настоящее время гипертермия посредством МНЧ рассматривается как один из ключевых компонентов, определяющих успех стратегии сочетанного воздействия на опухоли. Вопросами, вызывающими главный интерес, стали: минимальная токсичность используемых МНЧ, точность контроля создаваемого ими нагрева и выбор таких параметров электромагнитного излучения, чтобы нужный уровень прогрева злокачественного очага обеспечивался при минимальном биологическом ущербе здоровым тканям.

Разработка указанных физико-химических аспектов, очевидно, важна и актуальна. Столь же очевидно, что ни один из этих пунктов нельзя исчерпывающе отнести к какой-либо одной дисциплине, требуется объединение нескольких направлений исследований, таких как материаловедение, физика магнитных материалов и биомедицина.

Диссертационная работа Владимира Фёдоровича Пьянкова посвящена получению МНЧ из оксидов железа нескольких типов, изучению их структуры и свойств. Эти частицы подвергаются воздействию электромагнитного излучения диапазона СВЧ, что позволяет возбуждать в них

ферромагнитный резонанс (ФМР). Именно резонансные условия – и это очень важный элемент новизны – позволяют существенно снизить уровень физического воздействия, доставляющего желательный уровень повышения температуры.

Объектом исследования обсуждаемой диссертационной работы являются порошковые системы на основе оксидов железа. Предметом исследования – возможность нагрева таких порошковых систем в режиме ФМР резонанса, а также свойства и характеристики магнитных наночастиц, подходящих для гипертермии.

Задачи, решаемые в диссертации, можно условно разделить на технологические и научные. Технологическая сторона – это разработка таргетной композиции, способной как к эффективному связыванию с целевыми клетками, так и к нагреву в условиях ферромагнитного резонанса, при низкой цитотоксичности. Научная задача – это анализ поведения МНЧ в условиях ферромагнитного резонанса и поиск условий, способствующих их максимальному нагреву при минимальной интенсивности воздействия. Для этого требуется выяснить, как на достижение желаемого результата влияют химический и структурный составы частиц, их магнитные свойства. Не менее важны в этом многофакторном анализе и размер частиц, и полоса используемых частот. Например, в зависимости от частоты может быть реализован либо режим релаксационного поглощения энергии СВЧ либо резонансные условия, а, между тем, эти ситуации существенно отличаются по удельному тепловыделению.

Цель и задачи исследований диссертации Пьянкова В.Ф., определённо, соответствуют современным направлениям развития научных и технологических основ материаловедения порошковых и композиционных материалов, связанных с разработкой способов их нагрева в режиме магнитного резонанса, особенно, в отношении биомедицинских приложений МНЧ для гипертермии.

Анализ содержания диссертации

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка цитируемой литературы. Включает 124 страницы текста, 49 рисунков, 8 таблиц. Библиографический список содержит 174 наименования.

Во *Введении* обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы, показана степень разработанности темы, перечислены цели и задачи исследования и сформулированы положения, выносимые на защиту. Подчёркнуты научная новизна полученных результатов и возможности их практического применения, указан личный вклад автора, приведена информация об апробации работы.

Первая глава диссертации содержит литературный обзор, анализ проблемы, дан широкий обзор информационных источников по современным технологическим способам нагрева наноматериалов, получению и структуре как частиц, так и композитов на их основе, применяемых для гипертермии. Приведена информация по экспериментальной опухоли – асцитной карциноме Эрлиха. Отметим тщательность и ясность, с которыми написано *Введение*. Высокое качество этого раздела объективно свидетельствует о глубоком понимании автором проблематики, как в области физики магнитных явлений, так и сопряжённых с гипертермией биологических проблем.

Во *второй главе* рассмотрены объекты и методы исследования, реактивы, материалы и оборудование. Подробно описываются методики изготовления порошков, их покрытия и методов

таргетизации поверхности. Приведено описание методик для анализа свойств, состава и структуры порошков и оценки их нагрева в режиме ФМР. Показана методика оценки жизнеспособности экспериментальной опухоли.

В *третьей главе* приведены результаты исследования магнитных свойств порошков ферригидрита, гематита, маггемита, ферритов никеля и кобальта в исходном состоянии и после отжига. Показан их нагрев в режиме ФМР, и его особенности. Например, большой интерес вызывает описание редко реализуемой и мало отражённый в литературе режим нагрева в отсутствие постоянного магнитного поля (естественный ФМР). Между тем, возбуждение резонанса без использования подмагничивающего поля – это заманчивое упрощение гипертермии посредством МНЧ, сулящее хорошие перспективы практического применения.

В *четвертой главе* представлены этапы процесса разработки таргетной композиции, состоящей из ядра – частицы маггемит-магнетитового состава – с оболочкой из оксида кремния с прикрепленными к ней функциональными группами, присоединяющими аптамер, комплементарный тестовой опухоли. Приведено сопоставление получаемых СВЧ спектров и эффективности нагрева в изучаемой полосе частот. Рассмотрено воздействие разработанной таргетной композиции на жизнеспособность клеток экспериментальной опухоли в условиях ФМР и в релаксационном режиме.

Соответствие диссертации и автореферата паспортам специальности 2.6.5 Порошковая металлургия и композиционные материалы и 1.3.12 Физика магнитных явлений.

Диссертация и автореферат полностью соответствуют паспорту специальности 2.6.5 – «Порошковая металлургия и композиционные материалы» (технические науки), и специальности 1.3.12 – «Физика магнитных явлений», и указанным в них областям исследования. А именно:

- в работе проведено «изучение структуры и свойств порошковых, композиционных материалов, покрытий и модифицированных слоев на полуфабрикатах и изделиях, исследование процессов направленной кристаллизации изделий из порошковых и композиционных материалов, разработка технологий и оборудования» (из паспорта специальности 2.6.5);

- в работе обсуждается «использование явлений, связанных с взаимодействием различного рода электромагнитных излучений и потоков элементарных частиц с магнитными моментами вещества или его структурных составляющих: атомов, атомных ядер, электронов (парамагнитный, ферромагнитный, ядерный магнитный, ядерный гамма резонансы и др.) в технике, медицине, биологии и др.» (из паспорта специальности 1.3.12).

Указанные моменты свидетельствуют о том, что диссертация В.Ф. Пьянкова, действительно, находится на стыке двух специальностей, одна из которых: 2.6.5 – «Порошковая металлургия и композиционные материалы», а другая: 1.3.12 – «Физика магнитных явлений». Основную часть работы вполне справедливо можно охарактеризовать как «область перекрытия» названных направлений.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и отражает основные результаты, полученные в процессе ее выполнения.

Обоснованность и достоверность результатов исследований

Достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается: большим объемом проведенных экспериментальных исследований; применением для характеристики материалов стандартных методик с использованием сертифицированного оборудования, комплекса современных физико-химических методов исследования. Обоснованность результатов диссертации подтверждена соответствием полученных зависимостей основным научным положениям, разработанным ведущими учеными в области изучения магнитных свойств порошковых систем на основе оксидов железа, положительной оценкой специалистов в области порошковой металлургии и физики магнитных явлений при обсуждении результатов работы на научных конференциях различного уровня.

Полнота публикаций научных результатов, полученных автором

Результаты исследования опубликованы в 14 печатных работах, основные результаты – в 5 статьях в ведущих рецензируемых научных журналах, включённых в перечень ВАК и в системы цитирования Web of Science и Scopus; одна статья вышла в зарубежном журнале; получен один патент РФ на изобретение.

Основные научные результаты и оценка их новизны

Отметим моменты научной новизны результатов, представленных в диссертации:

1. На примере изготовленных методом химического осаждения нанопорошков феррита кобальта (CoFe_2O_4) показано, что их нагрев может быть осуществлён за счёт естественного ферромагнитного резонанса, то есть в отсутствие постоянного магнитного поля. Эффект продемонстрирован как на свежеприготовленных образцах с размером частиц 4 нм, так и на порошках после термообработки с размером частиц 20 нм.

2. Для изготовленного методом химического осаждения порошка феррита никеля (NiFe_2O_4) с дисперсностью 4 нм, где частицы находятся в суперпарамагнитном состоянии, определена релаксационная частота f_{rel} , при которой осуществляется смена режима поглощения энергии СВЧ поля. При $f > f_{\text{rel}}$ реализуется резонансный режим поглощения энергии. В случае $f < f_{\text{rel}}$ – релаксационный.

3. Изготовленная оригинальная таргетная композиция $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$ способна эффективно связываться с целевыми клетками. ФМР-гипертермия с использованием данной композиции снижает жизнеспособность опухолевых клеток.

С другой стороны, моменты практической значимости работы заключаются в следующем:

1. Полученные результаты расширяют представления о возможном прикладном использовании ФМР в магнитных порошковых системах. А именно: они могут оказаться уникально полезными для создания методик гипертермии сначала в экспериментальной, а затем – в клинической онкологии.

2. В Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» проведены биологические испытания таргетной композиции на базе оксида железа, которые продемонстрировали снижение жизнеспособности клеток модельной опухоли,

что позволяет рекомендовать ее в качестве перспективного материала в области экспериментальной онкологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации:

Результаты диссертационной работы В.Ф. Пьянкова могут быть использованы для нагрева материалов на основе железа, включая сюда, но не ограничиваясь, порошковые системы на основе оксидов железа в области биомедицины, катализа, металлургии.

Замечания по диссертационной работе

1. Формулы работы (32)–(37) из Главы 2, вообще говоря, избыточны. Очень подробная демонстрация алгебраических преобразований, которая вряд ли нужна и автору, и читателю. Для результата, которым действительно пользуется автор – формула (38) – достаточно было бы просто привести соответствующую ссылку, скажем, на книгу А.Г. Гуревича «Магнитный резонанс в ферритах и антиферромагнетиках».
2. Не является недостатком, но было бы преимуществом, если бы автором было показано сравнение эффективности нагрева порошков в режиме релаксационного поглощения СВЧ-энергии и в режиме резонансного поглощения энергии.
3. На стр. 37 сказано: «В суперпарамагнетике связь магнитных моментов (за счёт обменного взаимодействия) приводит к тому, что все моменты ведут себя коллективно и образуют гигантский магнитный момент, названный суперспином.» Это не так: приведённое определение относится к однодоменной, но совершенно необязательно – к суперпарамагнитной частице.
4. На стр. 38 утверждается, что «В этом случае магнитная энергия рассеивается за счёт энергии магнитной анизотропии, препятствующей переориентации суперспина.» Потерю энергии обеспечивают диссипативные процессы, магнитная анизотропия таковым процессом не является.

Второстепенные замечания.

5. Весь рис.12 озаглавлен «Намагниченность насыщения диа-, ферро-, пара- и суперпарамагнетиков». На нём характеристики диа- и парамагнетиков изображены прямыми линиями. Эти два графика, конечно, правильные, но на них нет никакого насыщения.
6. Шероховатостей в употреблении русского научного языка встречаем несколько. Так:
На стр. 14 читаем: «ведутся исследования по получению порошков с заданной формой»;
На стр. 17 читаем: «Наибольшее распространение получили при этом частицы на основе металлов железа» (!)
На стр. 21 читаем: «нагрев происходит из-за механического трения между соседними полярными молекулами воды». Это как? Они, что, правда-таки, просто твёрдые шарики?
На стр. 35 читаем: «Рассматривая механизмы нагрева магнитных наночастиц, есть два варианта механизма: ...» Стиль не лучшего качества.
На стр. 37 читаем: [коэрцитивность] «... достигает максимального значения в пределе размера одного домена ...» Стиль не лучшего качества.

Ради справедливости отметим, что количество языковых погрешностей – хотя они и огорчительны – не превышает среднего уровня этих дефектов, отмечаемого в подавляющем большинстве успешно защищаемых диссертаций.

Указанные замечания, однако, не имеют принципиального характера и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Владимира Федоровича Пьянкова имеет внутреннее единство и является завершенной научно-квалификационной работой, в которой изложены новые научно обоснованные технологические решения и разработки по изготовлению и применения таргетной композиции на основе оксида железа для гипертермии опухолевых клеток с применением ферромагнитного резонанса для нагрева. Эти результаты имеют существенное значения для биомедицины, в частности для задач экспериментальной онкологии. Выводы и результаты обоснованы, доказательны и достоверны. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Содержание диссертационной работы соответствует паспортам научных специальностей: 2.6.5 «Порошковая металлургия и композиционные материалы» и 1.3.12 «Физика магнитных явлений». Полученные результаты соответствуют цо, не носят принципиального елям диссертационной работы и отражены в шести публикациях соискателя в рецензируемых журналах из перечня ВАК, индексируемых информационно-аналитическими системами РИНЦ, WOS, Scopus, и подкреплены патентом на изобретение.

Диссертационная работы Пьянкова Владимира Федоровича на тему «Разработка таргетной композиции на базе наночастиц оксида железа для магниторезонансной гипертермии опухолевых клеток» отвечает требованиям п. 9, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата технических наук, установленным Положением о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842.

Владимир Федорович Пьянков заслуживает присуждения учёной степени кандидата технических наук по специальностям 2.6.5 «Порошковая металлургия и композиционные материалы» и 1.3.12 «Физика магнитных явления».

Диссертация и автореферат обсуждены, настоящий отзыв одобрен на заседании Лаборатории динамики дисперсных систем Института механики сплошных сред, протокол № 2 от 18.01.2024 года. Присутствовали на заседании 13 человека. Результаты: «за» – 13 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет.

Отзыв подготовил главный научный сотрудник Лаборатории динамики дисперсных систем ИМСС УрО РАН, профессор, доктор физико-математических наук по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния


Райхер Юрий Львович

Директор Института механики сплошных сред УрО РАН –
филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр»
Уральского отделения Российской академии наук
доктор физико-математических наук


Мизёв Алексей Иванович

614018, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 1

Телефон: +7 (342) 237-84-61

E-mail: raikher@icmm.ru

Я, Райхер Юрий Львович, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

Подпись

Я, Мизёв Алексей Иванович, даю согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета и их дальнейшую обработку.

Подпись

Подписи Райхера Ю.Л. и Мизёва А.И. заверяю

Учёный секретарь ИМСС УрО РАН
кандидат физико-математических наук



Юрлова Наталья Алексеевна