

Отзыв официального оппонента Харина Евгения Васильевича на диссертацию **Пьянкова Владимира Федоровича** на тему "Разработка таргетной композиции на базе наночастиц оксида железа для магниторезонансной гипертермии опухолевых клеток" по специальностям 2.6.5 – Порошковая металлургия и композиционные материалы и 1.3.12 – Физика магнитных явлений на соискание учёной степени кандидата технических наук

Актуальность темы диссертации Пьянкова В.Ф. определяется целым рядом причин, имеющих как прикладное, так и научное значение. Прикладное, гуманистическое значение лечения онкологических заболеваний, которые по данным Всемирной организации здравоохранения являются причиной смерти более 10 миллионов человек ежегодно, является бесспорно важным для увеличения продолжительности жизни всех людей, которая в том числе способствует раскрепощению и развитию высших творческих способностей. Научное значение этой проблемы в целом вытекает из нерешённости задач по разработке лекарств и методов лечения таких заболеваний. В частности, с методами направленного разрушения раковых клеток связана непрерывная и всевозрастающая активность исследований различных аспектов, влияющих на прикладные свойства материалов для гипертермии. Поэтому поставленная в диссертации цель работы – разработка состава и технологии получения таргетной композиции в виде основы из наночастиц оксида железа с композиционным инертным покрытием с возможностью адресной доставки для магниторезонансной гипертермии опухолевых клеток – является одним из важных путей решения вышеуказанной научной проблемы. Задачи исследования, поставленные и решённые в диссертационной работе, показали, что эта цель может быть успешно выполнена.

Основная идея диссертации Пьянкова В.Ф. заключается в изучении эффективности нагрева магнитных порошков в условиях ферромагнитного резонанса (ФМР) и возможность создания на их базе таргетной композиции. Оригинальность подхода автора к проработке этой идеи охватывает широкий спектр магнитных порошков: ферригидрит, гематит, маггемит, феррит

никеля и феррит кобальта до и после отжига при 700°C в течение 5 часов. Наглядно показано преимущество нагрева ферромагнитных частиц в резонансном режиме поглощения СВЧ магнитного поля над нерезонансными. Даны количественные параметры нагрева ферромагнитных частиц и проанализированы физические модели этого процесса. Проведены успешные биологические испытания таргетной композиции.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка цитируемой литературы; включает 124 страницы текста, 49 рисунков и 8 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 174 наименования.

Первая глава носит обзорный характер. Обзор достаточно полный, особо следует отметить тщательность описания существующих методов гипертермии. Во второй главе описаны объекты и методы исследования. В третьей главе приведены результаты измерений статических и динамических магнитных свойств, магнитной структуры и нагрева в режиме ФМР порошков ферригидрита, гематита, маггемита, никелевого феррита и кобальтового феррита. Четвёртая глава посвящена разработке и оценке эффективности действия таргетной композиции $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$ в режиме ФМР-гипертермии на клетки модельной опухоли. Наглядно продемонстрировано более чем двухкратное увеличение (относительно других контрольных групп) числа клеток в состоянии апоптоза и числа клеток в состоянии некроза после ФМР-гипертермии, что показало эффективность метода ФМР-гипертермии с таргетной композицией $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$ для биомедицинских исследований.

Наиболее значимыми результатами диссертации являются следующие положения:

1. В режиме ФМР величина и скорость нагрева частиц на основе оксидов железа определяется величиной намагниченности насыщения (M_s). Чем выше был данный параметр, тем больший нагрев показывал порошок в режиме ФМР. Приращение температуры частиц ΔT линейно зависит от квадрата напряженности магнитной составляющей СВЧ поля (h^2), что согласуется с уравнением для скорости возрастания температуры $dT/dt = h^2 \gamma' M_s / (4C_p \alpha)$, где

$\gamma' \approx 2,8$ МГц/Э, C – удельная теплоёмкость, ρ – плотность, α – параметр затухания.

2. На примере феррита кобальта (CoFe_2O_4) экспериментально реализован нагрев магнитных нанопорошков за счет естественного ФМР на частоте $f = 8,9$ ГГц в нулевом магнитном поле. Показана возможность достичь наибольшей генерации тепла путем только СВЧ-накачки в поле анизотропии частиц $f/\gamma \approx 3$ кЭ.

3. Для феррита никеля NiFe_2O_4 с размером частиц 4 нм, находящегося в суперпарамагнитном состоянии, определена релаксационная частота f_{rel} , при которой осуществляется смена режима поглощения энергии СВЧ поля. Так как частота релаксации f_{rel} пропорциональна параметру затухания α и напряженности поля H (а именно: $2\pi f_{rel} = \alpha\gamma H$), то аппроксимация линейной функцией зависимости $\alpha(1/\gamma H)$ позволяет найти f_{rel} . Получено значение $f_{rel} = 1,3$ ГГц. При f_{rel} происходит смена режима поглощения СВЧ энергии. При $f > f_{rel}$ осуществляется резонансное поглощение при $\alpha \ll 1$. При $f < f_{rel}$ действуют релаксационные механизмы поглощения при $\alpha > 1$. Показано, что смена режима поглощения СВЧ энергии при $f_{rel} = 1,3$ ГГц проявилась как на частотно-полевой зависимости $f(H)$, так и на релаксационной зависимости $\Delta f(f)$. Для частотно-полевой зависимости отожжённого порошка феррита никеля наблюдается линейная зависимость, свидетельствующая о резонансном режиме поглощения СВЧ энергии порошка при $\alpha \ll 1$.

4. Изготовленная таргетная композиция $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$ способна эффективно связываться с целевыми клетками. В сравнительных экспериментах на образцах *in vitro* доказано, что использование указанной композиции в ФМР-гипертермии является перспективным методом снижения жизнеспособности опухолевых клеток определённых типов. При этом отмечен двухкратный рост числа клеток в состоянии апоптоза и некроза после 10 минут экспозиции.

Новыми научными результатами, полученными автором, являются следующие положения:

1. На примере изготовленных методом химического осаждения порошков феррита кобальта (CoFe_2O_4) показано, что, нагрев порошков может

происходить за счет естественного ФМР (в отсутствие внешнего постоянного магнитного поля). Данный эффект продемонстрирован на свежеприготовленных порошках с размером частиц 4 нм, а также на порошках после термообработки с размером частиц 20 нм.

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

3. Изготовленная 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.

Достоверность полученных результатов подтверждается проведением представленных в работе экспериментальных исследований с использованием современных и апробированных методик. Результаты, представленные в диссертации, не противоречат экспериментальным и теоретическим данным других исследователей, опубликованным в открытой печати.

К сути сделанных в работе выводов замечаний у оппонента нет. Однако работа не свободна от недостатков:

1. Типовые технологические процессы обжига и спекания никелевых и кобальтовых ферритов рекомендовано проводить при температуре 900-1300°C в течение 4-8 часов для полного формирования шпинелевой фазы. Используемые в диссертационной работе свежеприготовленные порошки ферритов имели размер частиц 4-6 нм (страница 72), а после термообработки при 700°C в течение 5 часов – размер частиц 20-60 нм. Почему размер частиц ферритов так сильно вырос при столь низкой температуре отжига?

2. Согласно действующему ГОСТ 19693-74 «Материалы магнитные. Термины и определения» магнитомягкими называются материалы с коэрцитивной силой по индукции не более 4 кА/м (50 Э). В диссертации

феррит никеля назван магнитомягким (страница 79), хотя измеренная для этого порошка коэрцитивная сила после отжига равна 141 Э (таблица 6 на странице 80). Можно ли его в таком случае называть магнитомягким?

3. При обсуждении релаксационной частоты (страница 84) подразумевается, что эффективное магнитное поле равно внешнему. Как был учтён размагничивающий коэффициент частиц?

4. В диссертации в подразделе 3.4 на вставке на рисунке 37б (страница 85) приведена зависимость ширины кривой поглощения Δf от резонансной частоты. Почему при $f = f_{rel} = 1,3$ ГГц ширина линии Δf имеет минимальную величину?

5. Как увеличение температуры нагрева частиц $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ с покрытием SiO_2 относительно частиц без покрытия (страница 96) может быть связано со взаимодействием электрической составляющей СВЧ излучения с покрытием SiO_2 ? Может ли диэлектрическая проницаемость частиц и покрытия стать следующим методом для дальнейшего улучшения магниторезонансной гипертермии?

Указанные недостатки не носят принципиального характера и не затрагивают основного содержания диссертационной работы.

По теме диссертации автором опубликовано 12 работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях по списку ВАК, в которых материалы диссертации отражены достаточно полно.

Результаты диссертации многократно докладывались на российских и международных конференциях и хорошо известны специалистам.

Автореферат и публикации автора точно и полностью отражают полученные в диссертационной работе результаты.

Общее заключение по диссертации:

Диссертация Пьянкова Владимира Федоровича соответствует специальностям 2.6.5 – Порошковая металлургия и композиционные материалы и 1.3.12 – Физика магнитных явлений, имеет внутреннее единство и является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задачи

магниторезонансной гипертермии, имеющей значение для развития технических наук.

Диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 "Положения о присуждении учёных степеней" постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, а её автор Пьянков Владимир Федорович достоин присуждения учёной степени кандидата технических наук.

Старший научный сотрудник лаборатории конструкционных сталей и сплавов им. акад. Н.Т. Гудцова
ФГБУН Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН

канд. техн. наук

Харин Евгений Васильевич

22.01.2024

119334, г. Москва, Ленинский проспект, д. 49

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук

Телефон +7(499)135-96-63

Адрес электронной почты ekharin@imet.ac.ru

Подпись Е.В. Харина удостоверяю

Учёный секретарь ИМЕТ РАН, канд. техн. наук



О.Н. Фомина