

ОТЗЫВ

официального оппонента Семирова Александра Владимировича
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; 1.3.12 – Физика магнитных явлений
на соискание ученой степени кандидата технических наук.

Актуальность темы диссертации в основном определяется возможностью применения наночастиц на основе оксида железа для терапии онкологических заболеваний методом гипертермии. Существующие виды нагрева биологических тканей, в основном, специализированы к видам онкологии, не охватывают всех проблемных вопросов и обладают побочным действием ввиду значительных уровней физического воздействия. В связи с этим актуальность исследований, ориентированных на разработку порошковых наноматериалов, способных связываться именно со злокачественными клетками, и изучение способов их нагрева как фактора снижения жизнеспособности опухолевых образований, несомненна.

Основная идея диссертации заключалась в развитии методов локальной гипертермии путем разработки таргетной композиции на основе наночастиц оксида железа, выступающих в качестве медиатора нагрева, и использование для нагрева наночастиц явления ферромагнитного резонанса. Такой комплексный подход к решению проблем локальной онкогипертермии связан с необходимостью применения широкого диапазона знаний из областей материаловедения, физики магнитных явления, а также биомедицины.

В соответствии с этим в диссертации формулируются основные задачи, связанные с получением и изучением структуры и магнитных свойств порошковых систем на основе оксидов железа и их нагрева в режиме ферромагнитного резонанса, исследованием влияния частотно-полевых характеристик порошковых систем на основе оксидов железа на механизм поглощения СВЧ-энергии в режиме ФМР, разработкой таргетной композиции на базе наночастиц оксида железа и ее исследованием методом ФМР, проведением биологических испытаний таргетной композиции на клетках модельной опухоли в условиях ФМР-гипертермии.

В *первой главе* диссертационной работы приводится обзор современного состояния исследований различных методов получения порошковых систем, их структуры и свойств, влияющих на нагрев, рассмотрены разные виды нагрева и соответствующие им порошковые системы, представлена информация по используемой в биомедицине модельной опухоли – асцитной карциноме Эрлиха.

Во *второй главе* рассмотрены методы синтеза используемых в работе порошковых систем. Также глава содержит описание методик исследования и аттестации порошков: просвечивающей электронной микроскопии; мёссбауэровской спектроскопии; вибрационной магнитометрии; ферромагнитного резонанса. Дана информация по измерению температуры порошков при их нагреве в режиме ферромагнитного резонанса.

Приводится описание методики для оценки влияния гипертермии на жизнеспособность клеток опухоли.

В третьей главе представлены исследования свойств исходных и подвергнутых отжигу порошковых материалов и их влияния на нагрев в режиме ферромагнитного резонанса, показана возможность применения для нагрева наночастиц естественного ферромагнитного резонанса, рассмотрены условия резонансного и релаксационного режимов поглощения энергии СВЧ электромагнитного поля.

В четвертой главе представлено поэтапное описание процесса создания целевой композиции, от выбранного ядра композиции – порошка магнетит-маггемитового ряда, до уже готовой композиции, состоящей из ядра, оболочки из оксида кремния с прикрепленными к ней аптамерами. Также в проведенном биологическом эксперименте показано, что снижение жизнеспособности клеток асцитной карциномы Эрлиха, вызванное совместным воздействием целевой композиции и СВЧ электромагнитным полем, превышает снижение их жизнеспособности вызванном воздействием этих факторов по отдельности, что подтверждает возможность применения ФМР в локальной онкогипертермии.

В заключении обобщаются результаты, полученные в работе.

Наиболее значимыми результатами диссертации следует признать:

- изготовление целевой композиции на базе наночастиц маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ с оболочкой из диоксида кремния (SiO_2) и функционализация их поверхности аптамерами для связи с раковыми клетками;
- экспериментальную реализацию нагрева магнитных нанопорошков за счет эффекта естественного ферромагнитного резонанса до температур достаточных для реализации онкогипертермии.

Новыми научными результатами, полученными автором, являются:

1. На примере изготовленных методом химического осаждения наночастиц феррита кобальта и никеля (CoFe_2O_4 , NiFe_2O_4) показана возможность нагрева порошков за счет естественного ферромагнитного резонанса (в отсутствие постоянного магнитного поля). Рассмотренный эффект значим для разработки и развития методики нагрева порошков СВЧ электромагнитным полем, ее упрощения и адаптации под задачи гипотермии относительно крупных биообъектов.

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 $f > f_{\text{rel}}$ реализуется резонансный режим поглощения энергии. В случае $f < f_{\text{rel}}$ – релаксационный.

3. Разработана и получена целевая композиция $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$, способная эффективно связываться с целевыми клетками. Показана эффективность данной композиции в снижении жизнеспособности опухолевых клеток как медиатора при ФМР-гипертермии.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы заключается в получении новых данных об особенностях ферромагнитного резонанса в

системах наночастиц на основе оксидов железа, расширяющих представления о его прикладных возможностях, в том числе для нагрева частиц. Автором работы предложено использование явления естественного ферромагнитного резонанса для нагрева частиц, и определены необходимые условия для его реализации. Предложена технология изготовления таргетной композиции ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$) для гипертермии опухолевых клеток с помощью ферромагнитного резонанса.

Достоверность полученных результатов подтверждается данными научных экспериментов, выполненных с применением современного аналитического и технологического оборудования с использованием апробированных методик. Полученные результаты не противоречат экспериментальным и теоретическим данным других исследователей, опубликованных в рецензируемых изданиях. Основные полученные результаты прошли апробацию на научных мероприятиях разного уровня.

Диссертация содержит 124 страницы текста, 49 рисунков, 8 таблиц, список литературы содержит 174 наименования.

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 – статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в журналах WOS, SCOPUS (из них 5 статей в рекомендуемых Минобрнауки Р.Ф.), в которых материалы диссертации отражены достаточно полно. Получен 1 патент на изобретение.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Замечания:

1. В диссертации обозначена перспективность применения *естественного* ферромагнитного резонанса для гипертермии (в связи с упрощением процесса нагрева – отсутствует необходимость создания постоянного магнитного поля) (стр. 81-82). В связи с этим возникает вопрос, почему для создания таргетной композиции использовались частицы маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, а не частицы феррита кобальта (CoFe_2O_4), нагрев которых за счет естественного ферромагнитного резонанса среди всех исследованных составов максимален (стр. 76, рис.29; стр.81, рис.34)? Также, из текста диссертации, неясно о каких объемах (массах) объектов исследований идет речь, как размещалась термopара и как контролировалось единообразие ее положения в объеме порошка в ходе разных экспериментов.

2. Как выбор модификации поверхности наночастиц маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ именно оксидом кремния SiO_2 согласуется с результатами исследований влияния разных видов покрытий наночастиц на температуру их нагрева (стр. 33,34, ссылка на источник [96])?

3. При рассмотрении влияния покрытия частиц маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ оксидом кремния автор отмечает, что «Изменение спектра частиц после покрытия обусловлено ... *уменьшением размера магнитных наночастиц...*» (стр.91), а также «Уменьшение H_c обусловлено как *уменьшением размера магнитных наночастиц*, так и ...» (стр.93), но экспериментальных подтверждений и других обоснований этого утверждения не приводит.

4. Для подтверждения возможности применимости разработанной таргетной композиции для гипертермии раковых клеток в режиме ферромагнитного резонанса,

помимо подтверждения эффективности воздействия на злокачественные опухолевые ткани, логично было бы привести данные, подтверждающие сохранность здоровых клеток различных тканей животного происхождения при аналогичных режимах воздействия.

5. Формулировки Положений, выносимых на защиту №2; 3 просто констатируют полученные экспериментальные результаты, что более соответствует формулировкам выводов и почти дословно дублирует их в «Заключении» диссертации.

6. К сожалению, диссертация не лишена и технических недочетов:

a. Качество иллюстраций не всегда удовлетворительное – рисунки «размыты», что затрудняет их рассмотрение (рис.6, рис.31a, рис.45, и др.). На рис. 28б ошибочно указана единица измерения магнитного поля «кЭ», должна быть «Э». На рис.36 «Распределение спектров поглощения СВЧ-энергии....» нет цветовой легенды, что снижает его информативность.

b. Наблюдается неоправданное дублирование рисунков. Так, рисунок 39б является повтором рис.34б. С другой стороны, исходя из текста диссертации и подписей рисункам, рис.39a и рис.29б должны быть полностью идентичны, но, представленные на них зависимости изменения температуры неотожженного порошка феррита никеля, при воздействия электромагнитного поля частотой 8,9 ГГц, различны. В диссертации не приводятся объяснений, почему при одинаковом воздействии на один и тот же материал, согласно рисункам 39a и 29б, а также тексту диссертации (стр.86 и стр.75), температуры нагрева порошка различаются почти в 3 раза (ФМР в постоянном магнитном поле $\sim 3,1$ кЭ), и в 5 раз в нулевом постоянном магнитном поле.

c. В некоторых случаях иллюстрации имеют не совсем корректные подписи. Например, на рис.12 изображены петли гистерезиса, а в подписи указано, что это «Намагниченность насыщения...», на рис. 47 представлены графики зависимостей изменения температуры порошков от относительной мощности источника СВЧ электромагнитного поля, а в подписи указано, что это «Нагрев частиц порошка ...», аналогичное замечание и к рис. 29,34,39, где представлены графики зависимостей изменения температуры порошков от времени воздействия СВЧ электромагнитного поля.

d. Следовало больше внимания уделить набору формул, в частности отсутствию или корректности записи скобок в выражениях (20) и (33), (34).

e. Допускается использование разных символов для обозначения одного параметра даже в пределах одного параграфа. Так, например, в п.3.3 для обозначения «резонансного магнитного поля» используются обозначения H_p , H_R и просто H (стр. 80 в тексте абзаца и таблице 6, стр. 81 последний абзац параграфа).

f. Возникают вопросы к допустимости употребления некоторых терминов и понятий. Например: «механическое трение» между молекулами воды (стр.21); «токсичность» электрических зарядов (стр.42); порошки с «сильными магнитными свойствами» (стр.71) без конкретизации, о каких параметрах и значениях идет речь.

g. Неясно, почему при обосновании понятия «достаточно высокий уровень повышения температуры» (т.е. выше 41°C) идет ссылка именно на источник [56] в списке литературы (стр.70).

