О Т З Ы В

официального оппонента доктора технических наук, профессора Института биомедицинских систем, начальника Научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (МИЭТ) **Герасименко Александра Юрьевича на диссертационную работу Акопджанова Артура Геннадьевича** «Физико-химические свойства разноразмерных наночастиц сложного оксида железа и оценка возможности их применения для МРТ и магнитной гипертермии», представленную в диссертационный совет 99.1.098.02 на базе ФГБУН ЦТП ФХФ РАН, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Актуальность диссертационной работы.

Диссертация на соискание ученной степени кандидата биологических наук Акопджанова Артура Геннадьевича посвящена исследованию возможностей применения наночастиц оксида железа (Fe_3O_4) с бимодальным распределением характерных размеров в качестве контрастного агента при МРТ исследованиях и магнитной гипертермии. Практическое применение данных наночастиц, для повышения качества изображения при МРТ исследованиях, основано на способности наночастиц влиять на релаксационные процессы в тканях и биологических жидкостях во внешнем магнитном поле. Исследование контрастирующей способности наночастиц сложного оксида железа в зависимости от их размера, кристаллической структуры и магнитно-фазового состава позволяет определить возможности их использования. Применяемые в современной клинической практике Т1 линейные гадолиний содержащие препараты не безопасны, в ряде случае вызывают тяжёлое осложнение (нефрогенный системный фиброз), кроме того, они имеют высокую себестоимость. Описанные в литературе железосодержащие контрастные средства эффективны только в Т2 режиме, что снижает их практическую ценность. Поэтому исследования визуализирующего контрастного средства для использования в условиях режима Т1 на основе наночастиц является актуальными. Известна возможность использования магнитных наночастиц для гипертермии опухолей, однако, для внедрения в биомедицинскую практику важно определение влияния размера магнитных наночастиц на эффект гипертермии. Таким образом, исследования, представленные в диссертационной работе Акопджанова А.Г. «Физико-химические свойства разноразмерных наночастиц

сложного оксида железа и оценка возможности их применения для МРТ и магнитной гипертермии» являются актуальными.

Научная новизна и практическая значимость.

- Показано изменение магнитно-фазового состава наночастиц при росте их размера, определяющего их влияние на релаксационные свойства протонов биологических жидкостей и тканей.

- Установлено, что наночастицы с характерным размером 8 нм (5-8 нм) и однородным фазовым составом образуют суперпарамагнитные системы на основе ферримагнитных наночастиц.

- Наночастицы с характерным размером 37 нм (32-40 нм) характеризуются неоднородным фазовым составом и ферримагнитным состоянием.

- Показана возможность полученных сверхмалых наночастиц размером 8 нм эффективно изменять времена релаксации Т1 и тем самым, получать изображения тканей и органов в Т1-режиме. Показано, что такие наночастицы способны длительное время циркулировать в кровотоке и накапливаться в участках с изменённой сосудистой проницаемостью.

- Наночастицы магнетита с ферримагнитными свойствами размером 37 нм (32-40 нм) позволяют усилить МРТ-контрастирование в режиме Т2 и могут применяться при магнитной гипертермии.

По результатам работы получено два патента RU 2419454 C1 2011 и RU 2497546 C1 2013.

Достоверность полученных результатов.

Достоверность полученных результатов обеспечена комплексными исследованиями наноматериалов современными комплементарными методами, применением современного сертифицированного оборудования, необходимым уровнем статистической обработки результатов. Достоверность и высокое качество полученных результатов подтверждается публикациями в рецензируемых научных журналах и докладами на конференциях.

Краткая характеристика основного содержания.

Диссертационная работа Акопджанова А.Г. оформлена в соответствии с требованиями ВАК и включает в себя все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список цитированной литературы, включающий 102 ссылки. Материалы диссертации изложены на 136 страницах, включают 16 таблиц, 51 рисунок.

Во введении диссертации изложена актуальность исследования, цель и задачи исследования, степень разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Глава 1 содержит обзор литературы и состоит из трех основных разделов. В первом разделе рассмотрены физико-химические свойства наночастиц сложного оксида железа. Проведен анализ основных магнитных состояний предлагаемых наночастиц – суперпарамагнитного и ферримагнитного, определены условия существования таких систем. Второй раздел посвящен методам получения магнитных наночастиц и способам их стабилизации. В третьем разделе рассмотрены применения наночастиц в фармакологии. В заключении сформулирована перспективность выбранного направления исследований, установлены требования к наночастицам магнетита в зависимости от предлагаемого применения.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание использованных экспериментальных методов и аппаратуры. В работе использовано большое количество современных биофизических методов, позволивших решить поставленные в диссертационной работе задачи. Представлены режимы химического синтеза разноразмерных наночастиц и протоколы лабораторных методов их аттестации. Представлены регламенты испытаний на лабораторных животных.

Глава 3 «Результаты и их обсуждение», состоит из 6 разделов.

Первый раздел посвящён аттестации полученных наночастиц. Определены средний размер и распределение по размерам наночастиц, гидродинамический радиус рассеяния света и дзета-потенциал, фазовый состав, а также представлены структурные особенности наночастиц, определенные с помощью просвечивающей электронной микроскопии.

Второй раздел посвящён исследованию магнитных свойств синтезированных наночастиц. Получены концентрационные кривые спада времен T1 и T2 водородосодержащих сред после введения наночастиц и определены релаксирующие свойства.

Третий раздел содержит результаты исследований токсичности наночастиц и анализ факторов, определяющих цитотоксичность наночастиц.

Четвертый раздел включает результаты исследования способности влиять на времена релаксации тканей и органов полученных растворов разноразмерных наночастиц на лабораторных животных.

Пятый раздел посвящён результатам МРТ-исследований с применением суперпарамагнитных наночастиц магнетита на лабораторных животных.

Шестой раздел содержит результаты исследования гипертермического воздействия на культуру опухолевых клеток с использованием ферримагнитных наночастиц магнетита.

Заключение и выводы обоснованы, достоверны, логично вытекают из результатов проведённого исследования и полноценно отражают содержание диссертации.

Оформление диссертации удовлетворяет требованиям ВАК РФ. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Таким образом, в диссертационной работе получены результаты:

- Установлено, что влияние на жизнеспособность клеток HeLa наночастиц зависит от концентрации стабилизатора и увеличивается в 4 раза при уменьшении размера наночастиц с 37 до 8 нм.
- Получено, что LD50 у мышей для наночастиц размером 8 и 37 нм в 100 раз больше дозы, необходимой для контрастного усиления при проведении МРТ.
- Установлено, что наночастицы не проявляют генотропные свойства при инкубации с лимфоцитами периферической крови.
- Установлено, что наночастицы 8 нм, образующие суперпарамагнитные системы на основе ферримагнитных наночастиц, позволяют эффективно влиять на T1 релаксацию, превосходя аналогичную способность гадолиний содержащего вещества R1=5,6±0,4 л/(ммоль*с) при величине индукции постоянного магнитного поля 0,47 Тл.
- Показано, что синтезированные наночастицы меньшего размера (8 нм) способны длительно циркулировать в кровеносном русле, а наночастицы большего размера (37 нм) интенсивно поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы.
- Показано, что наночастицы большего размера (37 нм), характеризующиеся неоднородным фазовым составом и ферримагнитным состоянием, способны повышать цитотоксическое действие внешнего СВЧ-облучения (42,19 ГГц) на клетки HeLa.

Полнота освещения результатов в публикациях.

По материалам диссертации опубликовано 13 статей, из них 12 – в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России, 7 статей индексированы в международных базах Scopus или Web of Science, получены два патента на изобретение Российской Федерации.

Автореферат полностью раскрывает содержание диссертации. Основные результаты диссертации достоверны и не вызывают сомнения.

Замечания и вопросы.

1. В контексте биомедицинского применения дисперсных сред (коллоидных растворов) на основе наночастиц, полученных в работе, предназначением которых является контакт с биологическими тканями и жидкостями, в том числе в долгосрочном периоде,

целесообразно рассмотрение их стабильности во времени, а также исследование повторяемости результатов. Эффективным и устоявшимся методом определения стабильности дисперсных сред является поглощательная спектроскопия с измерением спектров поглощения/пропускания в различные периоды времени. Также важным является определение влияния параметров центрифугирования и фильтрования наночастиц на получение сепарированных сред с характерным размером наночастиц.

2. Для исследования эффективности магнитной гипертермии опухолевых клеток в работе не хватает установления закономерностей между размером наночастиц, их кристаллической структурой и величиной гистерезисных потерь при воздействии переменного магнитного поля. Поскольку в работе большое внимание уделено синтезу наночастиц и исследованию влияния их физико-химических свойств на свойства биологических объектов, то для повышения достоверности результатов и обеспечения понимания поведения магнитных наночастиц в клетках и тканях в поддержку приведенных результатов спектроскопии на основе явления электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и спектроскопии на основе ядерного гамма-резонанса или эффекта Мессбауэра (Мессбауэровской спектроскопии) эффективно проведение количественной оценки магнитных свойств (например, насыщенная магнитная индукция, коэрцитивная сила, магнитная восприимчивость и др.).

3. Кроме того, в работе недостаточно описаны методы количественного определения наночастиц в различных органах животных. В контексте исследования биораспределения и безопасности применения наночастиц магнетита в животных моделях при МРТ-визуализации и гипертермии для комплексной оценки возможного тканевого повреждения, воспалительных реакции и других патологических изменений, вызванных воздействием наночастиц, важны результаты гистологического и иммуногистохимического анализа. Эти методы позволяют выявить локализацию наночастиц на клеточном уровне, оценить степень проникновения наночастиц в различные типы тканей, определить активацию иммунных и воспалительных процессов, а также сделать выводы о потенциальных побочных эффектах. Также интересны предположения о том, каким образом происходит удаление из организма наночастиц размером 37 нм (32-40 нм) после накопления в печени.

4. В работе некоторые рисунки лишены подписей, позволяющих интерпретировать результаты, например, на рисунке 25 (изображение ПЭМ) отсутствует масштабная линейка, на рисунке 26 приведены плохо читаемые зависимости в исходном виде (в виде скриншота), хотя могли бы быть перестроены и представлены в обработанном виде. Также в работе присутствуют повторяющиеся опечатки и ошибки.

Заключение.

Диссертация Акопджанова Артура Геннадьевича «Физико-химические свойства разноразмерных наночастиц сложного оксида железа и оценка возможности их применения для МРТ и магнитной гипертермии» является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке железосодержащего контрастного средства, имеющей существенное значение для биофизики.

По новизне, актуальности решаемых задач, объему и методическому уровню проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Акопджанова Артура Геннадьевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Официальный оппонент,
Герасименко Александр Юрьевич_____
профессор Института биомедицинских систем, начальник Научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (МИЭТ) доктор технических наук (2.6.6. – Нанотехнологии и наноматериалы), доцент

29 апреля 2025

Адрес: 124498, г. Москва, г. Зеленоград, площадь Шокина, дом 1.
https://miet.ru/, netadm@miee.ru, 8 (499) 731-44-41.

Подпись Герасименко А.Ю. заверяю,
ученый секретарь НИУ МИЭТ,
кандидат технических наук _____ А.В. Козлов

В диссертационный совет 99.1.098.02

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (109029, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30);

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117998, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Акопджанова Артура Геннадьевича, соискателя ученой степени кандидата биологических наук, на тему: «Физико-химические свойства разноразмерных наночастиц сложного оксида железа и оценка возможности их применения для МРТ и магнитной гипертермии» по специальности 1.5.2. Биофизика

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым им защищена диссертация. Ученое звание (при наличии).	Полное название и адрес организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет по теме оппонируемой диссертации)
Герасименко Александр Юрьевич	доктор технических наук (2.6.6 - Нанотехнологии и наноматериалы), доцент	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (МИЭТ), 124498, г. Москва, г. Зеленоград, площадь Шокина, дом 1.,	Профессор Института биомедицинских систем, начальник Научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии» МИЭТ	1. Герасименко А.Ю., Курилова У.Е., Черников А.С., Кочуев Д.А., Волкова Л.С., Вознесенская А.А., Чкалов Р.В., Абрамов Д.В., Казак А.В., Суетина И.А., Мезенцева М.В., Руссу Л.И., Хорьков К.С. Исследования морфологии и цитотоксичности фотосенсибилизированных наночастиц халькогенидов металлов. // Медицинская техника. 2024. № 2 (344). С. 18-21. 2. Герасименко А.Ю., Кочуев Д.А., Черников А.С., Курилова У.Е., Вознесенская А.А., Галкин А.Ф., Абрамов Д.В., Казак А.В., Хорьков К.С. Магнитная селекция наночастиц на основе

		https://miet.ru/, netadm@miee.ru, 8 (499) 731-44-41.		железа при импульсном лазерном синтезе. // Письма в Журнал технической физики. 2024. Т. 50. № 12. С. 28-31. 3. Gerasimenko A.Yu., Savelyev M.S., Kuksin A.V., Murashko D.T., Otsupko E.P., Kurilova U.E., Selishchev S.V. Conductive biocomposite made by two-photon polymerization of hydrogels based on bsa and carbon nanotubes with eosin-y.// Gels. 2024. T. 10. № 11. C. 711. 4. 10. Ichkitidze L.P., Filippova O.V., Galechyan G.Yu., Gerasimenko A.Yu., Telishev D.V., Selyshchev S.V. Remote detection of magnetic nanoparticles in a biological medium // The 8 Asian Symposium on advanced materials (ASAM-8). 2023. C. 494. 5. Герасименко А.Ю., Глухова О.Е., Слепченков М.М., Кишок Е.П., Шаман Ю.П. Функционализация наночастицами BaO графен-нанотрубных наноструктур для устройств с полевой электронной эмиссией. // Нано- и микросистемная техника. 2023. Т. 25. № 6. С. 266-274. 6. Gerasimenko A.Yu., Popovich K.D., Vagner S.A., Murashko D.T., Ten G.N., Ryabkin D.I., Savelyev M.S., Kitsyuk E.P., Gerasimenko E.A., Edelbekova P., Konovalov A.N., Telyshev D.V., Selishchev S.V. Stability and thrombogenicity analysis of collagen/carbon nanotube nanocomposite coatings using a reversible microfluidic device. // Membranes. 2023. T. 13. № 4. C. 403. 7. Gerasimenko A.Yu., Kurilova U.E., Chernikov A.S., Kochuev D.A., Volkova L.S., Voznesenskaya A.A., Chkalov R.V., Abramov D.V., Kazak A.V., Suetina I.A., Mezentseva M.V., Russu L.I., Khorkov K.S. Physical and biological properties of layers with nanoparticles based on metal chalcogenides and titanium synthesized by femtosecond laser

				ablation and fragmentation in liquid. // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. 2023. Т. 9. № 2. С. 20301. 8. Gerasimenko A.Yu., Kurilova U.E. Study of the physical and biological properties of nanocomposite materials obtained with laser radiation. // Sechenov Medical Journal. 2021. Т. 12. № 3. С. 31-37. 9. Gorbunova E.A. , Nikita E.K., Vasilevsky P.N. , Saveliev M.S. , Gerasimenko A.Yu., Tarasevich B.N., Dubinina T.V. Iodinated lutetium (III) phthalocyanine: Synthesis, photochemical and nonlinear optical properties // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. 2024. Т. 454, С. 115745. 10. Kuksin A.V., Gerasimenko A.Yu., Shaman Y.P., Kitsyuk E.P., Shamanaev A.A., Sysa A.V., Eganova E.M., Slepchenkov M.M., Poliakov M.V., Pavlov A.A., Glukhova O.E. Improving the emission properties of graphene–carbon nanotube hybrid nanostructures through functionalization with BaO nanoparticles and laser treatment // Applied Surface Science, 2024, Т. 664, С. 160222.

Выше представленные данные подтверждаю и

согласен на обработку моих персональных данных: _____ Герасименко А.Ю.

(Ф.И.О. подписывающего официального оппонента)

Подпись официального оппонента заверяется в установленном учреждением порядке,
ученый секретарь НИУ МИЭТ, кандидат технических наук _____ А.В. Козлов

(подпись, Ф.И.О. заверившего лица)

М.П.

12.03.2025 г.