ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 99.1.098.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ЦЕНТРА ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело №_____

решение диссертационного совета от 22 мая 2025 года № 8

О присуждении Акопджанову Артуру Геннадьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Физико-химические свойства разноразмерных наночастиц сложного оксида железа и оценка возможности их применения для МРТ и магнитной гипертермии» по специальности 1.5.2 – Биофизика принята к защите 14.03.2025 года (протокол заседания №3) диссертационным советом 99.1.098.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, 109029, г. Москва, Средняя Калитниковская ул., 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, приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №1690/нк от 7 декабря 2022 года.

Соискатель Акопджанов Артур Геннадьевич, 13 июля 1977 года

рождения, в 2001 г. окончил Московский государственный инженерно-физический институт (МИФИ) по специальности «Физика кинетических явлений».

Работает в должности научного сотрудника кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета (МБФ) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), г. Москва.

Диссертация выполнена на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), г. Москва.

Научный руководитель – Шимановский Николай Львович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Официальные оппоненты:

Хомутов Геннадий Борисович – доктор физико-математических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор кафедры биофизики Физического факультета.

Герасименко Александр Юрьевич – доктор технических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники», профессор Института биомедицинских систем, начальник научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии»,

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (ИТЭБ РАН), г. Пущино, в своем положительном отзыве, подписанном доктором биологических наук, профессором, заведующим лабораторией функциональной микроскопии биоструктур Погореловым Александром Григорьевичем, обсужденном на заседание секции «Биологическая подвижность: трансмембранный транспорт, рецепция и сигнализация» Ученого совета ИТЭБ РАН, протокол №3 от «02» апреля 2025 г. и утвержденном и.о. директора ИТЭБ РАН, доктором физико-математических наук Чуевым Геннадием Николаевичем, указала, что 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 и тестированию железосодержащего контрастного средства. В целом, рассматриваемую научную работу можно отнести к области поисковых исследований. Диссертация Акопджанова Артура Геннадьевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 (от 24.09.2013, действующая редакция), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Имеющиеся замечания и комментарии вынесены в Приложение №1, которое является неотъемлемой частью данного отзыва. Высказанные замечания носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку рассматриваемой диссертации. Акопджанов Артур Геннадьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ по теме диссертации, из них

12 – в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 7 статей индексированы в международных базах Scopus или Web of Science, получены два патента на изобретение Российской Федерации. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В работах обобщены результаты исследования влияние разноразмерных биосовместимых наночастиц сложного оксида железа на релаксационные свойства тканей во внешнем магнитном поле и поиску возможностей их применения для МРТ исследований и магнитной гипертермии. Общий объем опубликованных работ – 7,01 печатных листов и содержит 77% авторского вклада.

Научные работы по теме диссертации:

1. Investigation of Aggregation and Disaggregation of Self-Assembling Nano-Sized Clusters Consisting of Individual Iron Oxide Nanoparticles upon Interaction with HEWL Protein Molecules / R. Sarimov, A. Akopdzhanov, N. Schimanowskii et all. // Nanomaterials – 2022. – Vol. 12. – № 22. – P. 3960 – 3985 (МБД).

2. Редокс-зависимые наночастицы железа, нагруженные доксорубицином и их влияние на функции митохондрии / Н.Л. Шимановский, А.Г. Акопджанов, Т.А. Федотчева и др. // Биофизика. – 2014. – Т 59. – №5. – С. 902-906 (ВАК, МБД).

3. Получение, магнитно-резонансные и цитотоксические свойства конъюгата наночастиц магнетита и доксорубицина / А.Г. Акопджанов, Н.Л. Шимановский, Т.А. Федотчева и др. // Биофизика. – 2016. – Т.61. – №.6. – С. 1073-1078 (ВАК, МБД).

4. Зависимость магнитно-резонансных контрастных свойств сверхмалых наночастиц сложного оксида железа от их химического состава / А.Г Акопджанов, Н.Л. Шимановский, А.И. Борисова, Г.А. Фролов // Биофизика – 2018. – Т. 63. – №3. – С. 438-443 (ВАК, МБД).

5. Фармакологические свойства наночастиц сложного оксида железа как субстанции магнитно-резонансного контрастного средства / Н. Л. Шимановский, А.Г. Акопджанов, А.И. Сергеев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. – № 6. – С. 23-28 (ВАК, МБД).

6. Магнитные наночастицы ферритов как возможная основа для магнитно-резонансного контрастного средства / А.Г. Акопджанов, Н.Л. Шимановский, А.И. Борисова, В.А. Паршин // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – № 12. – С. 38-41 (ВАК, МБД).

7. Получение устойчивого коллоидного раствора на основе наночастиц сложного оксида железа для создания магнитно-резонансного контрастного средства / Н.Л. Шимановский, В.Ю. Науменко, А.Г. Акопджанов и др. // Вестник РГМУ. – 2011. – №2. - С. 62-67 (ВАК).

8. Цитостатические эффекты наночастиц оксида железа. / Т.А. Федотчева, Н.И. Федотчева, А.Г. Акопджанов и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – №11. – С.158-163 (ВАК).

9. Получение и магнитно-резонансные контрастные свойства наночастиц сложного оксида железа / А.Г. Акопджанов, Н.Л. Шимановский, М.А. Епинетов и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 159-161 (ВАК).

10. Магнитные наночастицы оксида железа в качестве магнитно-резонансных контрастных средств и флуоресцентных меток / А.Г Акопджанов, А.В. Бабич, И.В. Быков и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 9. – С. 28-36 (ВАК).

11. Возможности применения наноразмерных частиц оксида железа для гипертермической терапии опухолей / В.Ю. Науменко, А.Г. Акопджанов, А.В. Бабич и др. // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2011. – № 12. – С. 19-27 (ВАК).

12. Исследование наночастиц магнетита, предназначенных для создания контрастно-диагностических средств, методом мессбауровской спектроскопии и протонной релаксометрии / А.Г Акопджанов., Н.Л.

Шимановский, В.Ю. Науменко и др. // Химическая физика. – 2014. – Т. 33. – В. 7. – С. 1-7 (ВАК, МБД).

13. Разработка нанодисперсных магнитоактивных систем для адресной доставки лекарственных препаратов / А.Г. Акопджанов, Н.Д. Шайхутдинова, Т.Ф. Шайхутдинов и др. // Российские нанотехнологии. – 2018. – Т.13. – №5-6. – С. 103-107 (Иные издания).

На автореферат поступили отзывы из:

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» от доктора биологических наук, профессора, главного научного сотрудника Золотова Николай Николаевича;

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» от кандидата физико-математических наук, доцента кафедры «Молекулярная физика» (№10) Грехова Алексея Михайловича.

В отзывах отмечается актуальность, новизна, теоретическая и практическая значимость работы по разработке современного железосодержащего контрастного средства и исследованию вопросов его эффективного и безопасного применения. Все отзывы положительные, вопросов и замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широко известными достижениями в области применения нанотехнологий для разработки новых методов диагностики и лечения социально-значимых заболеваний, их соответствием требованиям Положения о присуждении ученых степеней, а также их согласием. Ведущая организация не имеет договорных отношений с соискателем, оппоненты не имеют с ним совместных проектов и публикаций.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны режимы химического синтеза биосовместимых наночастиц сложного оксида железа, с характерными размерами 8 и 37 нм. Концентрация наночастиц в растворах (по железу) составила 30 г/л;

предложены способы снижения цитотоксичности наночастиц путем повышения концентрации стабилизатора в исходном растворе наночастиц, показано, что при уменьшении размера цитотоксичность наночастиц возрастает и определены значения концентрации (TC50) для наночастиц сложного оксида железа, с характерными размерами 8 и 37 нм;

доказано, что суперпарамагнитные наночастицы размером 8 нм, при внутривенном введении в дозе 1,5 мг Fe/кг (3 мг/кг цитрата натрия) массы тела крысы, эффективно влияют на T1 релаксацию тканей и способны повысить качество МР-изображений, а ферримагнитные наночастицы размером 37 нм эффективно влияют на T2-релаксацию тканей и способны повышать гибель опухолевых клеток Hela при СВЧ-облучении частотой 42,19 ГГц;

показана возможность применения наночастиц 8 нм в дозе 1,5 мг/кг (3 мг/кг цитрата натрия) массы тела для визуализации очаговых образований и сосудистой системы в МРТ-исследованиях на крысах.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана взаимосвязь между размером и структурой наночастицы и ее магнитными свойствами, а также их способностью влиять на релаксационные свойства тканей во внешнем магнитном поле;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы данные комплекса современных методов исследования, таких как метод просвечивающей электронной микроскопии, фотонно-корелляционной спектроскопии, рентгеновской дифракцией, рентгенофлуоресцентного анализа, метод Мессбауэровской спектрометрии и электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), протонно-резонансной релаксометрии и МРТ-томографии, МТТ-тест, а также применены адекватные задачам работы методы статистического анализа;

изложены основные факторы, оказывающие значительное влияние на цитотоксические и токсические свойства разноразмерных наночастиц сложного оксида железа;

раскрыты возможности и ограничения использования разноразмерных наночастиц сложного оксида железа в качестве магнитно-резонансного контрастного средства в Т1 режиме и для магнитной гипертермии опухолей;

изучены закономерности специфической диагностической активности разноразмерных наночастиц магнетита – показано, что наночастицы 8 нм способны длительно циркулировать в кровеносном, а наночастицы размером 37 нм интенсивно поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы;

проведена модернизация режимов синтеза разноразмерных наночастиц сложного оксида железа на их размер, структуру и магнитно-фазовый состав, а также способность влиять на релаксационные свойства тканей во внешнем магнитном поле и биосовместимость.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработана методика синтеза биосовместимых наночастиц магнетита с характерными размерами 8 и 37 нм, при использование физиологически допустимых стабилизаторов (лимонной кислоты и натриевой соли лимонной кислоты), по результатам проведенных исследований получено два патента RU 2419454 C1 2011 и RU 2497546 C1 2013.;

определены перспективы практического использования полученных растворов наночастиц, так для сверхмалых наночастиц сложного оксида железа с размером частиц 8 нм, характеризуемых суперпарамагнитными свойствами, в качестве основы для магнитно-резонансного контрастного средства, а ферримагнитные наночастицы – для применения при гипертермической терапии;

представлены практические рекомендации режимов их оптимального применения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория построена на известных проверяемых данных, согласуется с ранее опубликованными результатами независимых исследований по теме диссертации;

идея базируется на обобщении передового мирового опыта в области применения разноразмерных магнитных наночастиц сложного оксида железа при разработке современного магнитно-резонансного контрастного средства и для гипертермии опухолей;

использовано сравнение результатов, полученных автором в ходе диссертационного исследования, и результатов ранее опубликованных работ по поиску возможностей применения магнитных наночастиц для диагностики и терапии онкологических заболеваний;

установлена количественная и качественная сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами, представленными в независимых источниках по исследованию возможностей применения разноразмерных наночастиц сложного оксида железа для диагностики и терапии онкологических заболеваний (Nguyen, M.D et al., 2024, Bita, B. et al., 2024 и др.);

использованы адекватные целям исследования и типу данных методы сбора и обработки информации, которые позволили выполнить и представить результаты диссертационной работы на высоком методическом и научном уровне.

исследование проводилось с учетом всех этических и правовых норм, регулирующих научную деятельность: исследование одобрено этической комиссией по работе с лабораторными животными ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), г. Москва;

полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях: при поисках оптимизации контрастных свойств, предлагаемых наночастиц, с учетом принятых протоколов диагностических исследований, а также в исследованиях по повышению эффективности адресной доставки наночастиц в опухоль и исследованием механизмов

токсичности наночастиц, в частности вопросов взаимодействия их с основными белками.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном формулировании цели и задач диссертации, обосновании актуальности исследования. Все экспериментальные работы по получению режимов химического синтеза наночастиц, аттестации и исследованию магнитных свойств наночастиц, исследования токсичности на клеточных культурах и лабораторных животных и способности влиять на МРТ – визуализацию внутренних органов, формулировка основных теоретических положений и практических рекомендаций, статистическая обработка экспериментальных данных, а также подготовка научных публикаций проводилась автором лично, или при непосредственном участии автора. А.Г. Акопджанов самостоятельно написал рукопись диссертации.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы.

На заседании 22 мая 2025 года диссертационный совет принял решение за выполнение научной задачи по обоснованию возможности применения разноразмерных наночастиц сложного оксида железа для МРТ и магнитной гипертермии присудить Акопджанову Артуру Геннадьевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 8 докторов наук по научной специальности 1.5.2. Биофизика, рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовал: за – 16, против – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент М.А. Масчан

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор медицинских наук, доцент Д.С. Блинов

22.05.2025 года