

ОТЗЫВ

официального оппонента д.ф.-м.н. профессора Головина Ю.И.

на диссертацию Германа Сергея Викторовича

«*In vitro* и *in vivo* визуализация гидрозолей магнетита, магнитолипосом и магнитных микрокапсул методом магнитно-резонансной томографии»,
представленную на соискание ученой степени кандидата
физико-математических наук по специальностям 03.01.02 – биофизика.

Инновационная наномедицинская платформа - тераностика, предполагающая совмещение диагностических и терапевтических функций, требует создания универсальных многофункциональных наночастиц, удовлетворяющих одновременно сразу нескольким требованиям. Они должны быть биосовместимыми и нетоксичными, управляемыми извне организма (в целях адресной доставки к пораженным органам и контролируемому выпуску), способными участвовать как в диагностических процедурах (желательно, в нескольких взаимодополняющих), так и в терапевтических, не аккумулироваться в организме и др. Одними из наиболее перспективных кандидатов на такую роль являются core-shell структуры (липосомы, другие везикулы, наногели, микрокапсулы и др.), содержащие суперпарамагнитные наночастицы. Однако накопленные знания в области методов их синтеза, характеристики, дистанционного управления, оптимизации структуры, функций и свойств пока не решают исчерпывающим образом всех проблем. В совокупности с изучением особенностей биораспределения, кинетики биodeградации их оболочек и клиренса эти задачи формируют крайне важное и актуальное направление исследований.

Диссертационная работа С.В. Германа имела целью синтез и оптимизацию состава и структуры нанокомпозитных биodeградируемых липосом и микрокапсул, содержащих наночастицы магнетита, для

многофункциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих варьировать параметры контрастирования на T1 и T2 взвешенных изображениях. Эти методы диагностики и синтезированные магнитные наночастицы (МНЧ) могут быть составной частью тераностической магнитной платформы, позволяющей осуществлять не только диагностику, но и терапию греющим высокочастотным магнитным полем или негреющим низкочастотным. В свете вышеизложенного актуальность темы диссертации не вызывает сомнений.

Достоинством МНЧ, используемых в качестве контрастирующих агентов при диагностике с помощью МРТ, является возможность использовать различные методы получения полезного сигнала и тем самым увеличивать надежность диагностики, исключая из рассмотрения различные возможные артефакты. В частности, наряду с хорошо освоенной и широко применяемой модой, использующей поперечную релаксацию спинов (T2-взвешенная мода), в ряде случаев целесообразно использовать и продольную релаксацию (T1-взвешенную моду) или их оптимизированные комбинации. Однако диагностические возможности T2 моды исследованы гораздо меньше, чем T1. Для реализации подобных комбинированных, полимодальных методов диагностики в МРТ необходимо провести большой комплекс исследований, включающий синтез и оптимизацию характеристик МНЧ, их функционализацию, помещение в удобный контейнер для доставки, оценку биораспределения, токсичности и кинетики деградации и выведения материалов, вводимых в организм, разработку методов клинического применения и извлечения диагностической информации и др.

Диссертантом поставлена амбициозная цель решить большинство ключевых задач, которые перечислены выше. В результате проделанной работы им достигнуты интересные и принципиально важные результаты:

1. Получены биodeградируемые нанокомпозитные микрокапсулы с высоким содержанием наночастиц магнетита и на основе анализа МР

томограмм установлен характер их биораспределения при внутривенном введении с течением времени.

2. Показано, что микрокапсулы на основе магнетита и биосовместимых полимеров, изначально не контрастирующие в МРТ, обнаруживают контрастирующие свойства после биodeградации их оболочек и позволяют контролируемо повысить эффективность контрастирования области интереса на T2 взвешенных изображениях.
3. Определена цитотоксичность разработанных нанокomпозитных микрокапсул с высоким содержанием МНЧ.
4. Выявлены диапазоны концентрации МНЧ в микрокапсулах и липосомах, обеспечивающих наибольшую контрастностью изображений в T1 и T2 взвешенных модах МРТ.

Наряду с высокой научной ценностью выполненной работы, хочется отметить и существенную практическую значимость. Так, в процессе выполнения диссертационной работы была создана установка для синтеза гидрозолей магнетита, отличительной особенностью которой является сохранение стерильных условий в технологических процессах синтеза и промывки наночастиц, а также обеспечение возможности синтеза в инертной атмосфере.

Достоверность и надежность полученных результатов, как и высокая квалификация диссертанта, не вызывают сомнений. Им применены разнообразные современные методы исследования магнитных и биохимических свойств МНЧ. Результаты грамотно обработаны и опубликованы в авторитетных международных и отечественных журналах с довольно высокими импакт-индексами. Они неоднократно докладывались на международных конференциях и положительно оценены научной общественностью.

Вместе с тем работа не свободна и от некоторых недостатков.

1. Не вполне понятно, как соотносятся данные магнитных измерений, выполненные на многослойных модельных покрытиях, осажденных на поверхность монокристаллического кремния, с магнитными характеристиками магнитных микрокапсул. Нигде такая связь не обсуждается, поэтому неясно, как перенести результаты этих измерений на ситуацию с реальными магнитными микрокапсулами.
2. Какова роль магнитостатического взаимодействия МНЧ внутри микрокапсул и между ними? Каков магнитный порядок в этих системах и дальное действие (градиенты) создаваемых ими магнитных полей в микро- и нано- размерной шкале? Именно они определяют скорость релаксации протонов в МРТ и, следовательно, контрастность изображения. На наш взгляд, понимание этих особенностей в системе помогло бы более сознательно оптимизировать состав и магнитные свойства разрабатываемых средств контрастирования изображений в МРТ.
3. Недостаточно внимания уделено выявлению цитотоксичности всей процедуры МРТ. В действительности она определяется не только свойствами магнитосом, реакцией организма на них, скоростью их биodeградации, накопления и клиренсом. Само по себе сильное постоянное магнитное поле, а тем более в сочетании с радиочастотным – тоже может быть фактором влияния на функции клеток. Тем более, что параметры этих полей имеют тенденцию к неуклонному росту и в последних моделях томографов уже достигают 9 тесла и 400 МГц. Еще более критичным является действие этих полей на клетки, ткани и организм в целом в присутствии МНЧ, сильно концентрирующих и локализуящих магнитное, тепловое и деформационное воздействие поля. Поэтому в дальнейшем можно порекомендовать диссертанту проводить все 3 выше перечисленных типа опытов в сочетании с контролем без всяких воздействий (по так называемой схеме 2x2),

чтобы иметь полную информацию обо всех последствиях применения предлагаемых материалов и процедур медицинского назначения.

4. В данных, касающихся концентрации МНЧ, часто упоминается «в расчете на магнетит» (стр. 7, 55 и др.), но не указывается, на что нормируется эта масса магнетита: на массу первичного золя, массу липосом, микрокапсул, массу содержащей их суспензии или на что-то еще. Это затрудняет чтение и сравнение различных данных.
5. В Главе 2, посвященной применяемым в работе материалам и методам, не описаны используемые статистические критерии и параметры, хотя в последующих главах достоверность полученных количественных результатов явно контролировалась.

Работа несвободна и от некоторых менее принципиальных, зачастую, чисто технических недочетов:

6. Несмотря на то, что она написана в целом грамотным русским языком, встречаются орфографические, синтаксические и стилистические ошибки. Так, частица «не» пишется отдельно, где ее надо писать слитно (см., например, стр. 37 «не достаточно освещены»; стр. 59, подпись к рис. 3.6 «не магнитные липосомы») и наоборот; причастные и деепричастные обороты не всегда правильно берутся в запятые и т.д.
7. Отсутствует единообразие в оформлении иллюстративного материала, в частности используются разные шрифты, часть рисунков содержит текст на русском языке, часть на английском, хотя для этого нет никаких обоснованных причин. На осях часто стоят невразумительные подписи (например, рис. 3.8 - «Concentration» - чего? В чем?)
8. На рис. 4.2 по оси ординат отсутствует размерность, так что остается неясным, в чем выражается «Magnetic Force Gradient». Более того, из текста не вполне понятно, на что вообще действует эта сила.
9. На этой же странице 69 в последнем абзаце даны явно ошибочные ссылки на рис. 3 (б), (г), (с).

10. Несмотря на обширный (кажущийся неоправданно избыточным по многим разделам) список использованных источников (387 позиций!), многие ссылки трудно назвать современными. Так, из первого десятка ссылок в списке 8 относятся к середине 90-х годов. В целом преобладают ссылки 90-х, начала 2000-х годов и совсем отсутствуют таковые за последние 2-3 года. Вместе с тем в последние пару лет появилось много обзоров и монографий по тераностике, магнитным наночастицам и их приложениям в биомедицине и в частности, в МРТ. Их использование позволило бы диссертанту правильнее позиционировать свою работу и более качественно обсудить ее результаты.
11. Есть и чисто формальные замечания по списку литературы: во многих случаях отсутствует название статьи (поз. 43 – 45, 47, 48, 50-63, 81-90, 102-122, 128-138, 141-145, 150-168, 175-199 и т.д.) или полный перечень авторов (94-199, 214-221 и др.). Сохранились ненужные цифры в нумерации поз. 85-87, 164, 165, 168 и т.д., унаследованные, по-видимому, из каких-то обзоров.

Несмотря на отмеченные недостатки, в целом диссертационная работа Германа С.В. производит хорошее впечатление. Работа выглядит законченным, цельным произведением, развивающим современные направления исследований в области биофизики средств диагностики и адресной доставки лекарств, она содержит ряд новых интересных результатов. Автореферат правильно отражает ее содержание.

Исходя из вышеизложенного, считаю, что диссертация Германа Сергея Викторовича «*In vitro* и *in vivo* визуализация гидрозолей магнетита, магнитолипосом и магнитных микрокапсул методом магнитно-резонансной томографии» по своему теоретическому уровню и научной новизне, а также сложности решаемых задач и совокупности полученных научных результатов, свидетельствующих о личном вкладе автора, имеет важное

значение для расширения фундаментальных знаний в биофизике. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. №842, а ее автор – Герман Сергей Викторович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

Официальный оппонент

Головин Юрий Иванович

Д.ф.-м.н. (01.04.07 - физика

конденсированного состояния),

профессор, заслуженный деятель

науки РФ,

директор образовательно-научного

центра «Нanomатериалы и

нанотехнологии» Федерального

государственного бюджетного

образовательного учреждения

высшего профессионального

образования «Тамбовский

государственный университет имени

Г.Р. Державина»,

392000, г. Тамбов, ул.

Интернациональная, д. 33.

Тел. 8(4752)532680,

e-mail: golovin@tsu.tmb.ru



ФГБОУ ВПО Тамбовский
государственный университет имени
Г.Р. Державина

Подпись *Воловский*

З А В Е Р Я Ю
Начальник управления кадров *Воловский*

“ 11 ” 2016 г.