

Отзыв

официального оппонента

на диссертационную работу **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 специальности 03.01.02 – биофизика

Представленная диссертационная работа связана с проблемой создания новых материалов, пригодных для использования в качестве диагностических агентов в магнитно-резонансной томографии. Недостатком существующих сегодня контрастирующих агентов является возможное возникновение артефактов на томограммах. В связи с этим, **актуальность** работы определяется необходимостью разработки новых, более эффективных терапевтических и диагностических (тераностических) препаратов для диагностики и лечения социально значимых заболеваний. Значительные перспективы в этом отношении имеют контрастирующие агенты на основе нанодисперсных материалов, в том числе суперпарамагнитных наночастиц оксидов железа. Проведенные С.В. Германом экспериментальные исследования, а также использованные в его работе физико-химический подходы к конструированию наноматериалов позволили создать новые контрастирующие агенты с улучшенными функциональными характеристиками.

Работа С.В. Германа соответствует критическим технологиям Российской Федерации – «Технологии получения и обработки функциональных наноматериалов», «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний».

Диссертация С.В. Германа изложена на 115 страницах основного текста и состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы», «Оценка воздействия наночастиц оксида железа на живые системы на

клеточном и тканевом уровнях. Контрастирование наночастиц магнетита и магнитолипосом при МРТ», «Полиэлектролитные слои и микрокапсулы»), заключения и списка литературы; содержит 27 рисунков, 6 таблиц и 387 ссылок на цитируемые источники.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая значимость, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен сравнительно компактный (но при этом информативный) обзор литературы, содержащий сведения об основных способах получения, стабилизации и модификации наночастиц. Рассмотрены известные на сегодняшний день применения наночастиц магнетита. Представлена информация о композитных материалах, содержащих наночастицы оксидов железа, включая магнитолипосомы и полиэлектролитные микрокапсулы.

Вторая глава посвящена описанию использованных в работе методов и подходов к синтезу и исследованию наночастиц магнетита и гибридных органо-неорганических материалов на их основе, включая методы получения магнитолипосом и микрокапсул.

В третьей главе приведены полученные диссертантом данные о воздействии наночастиц магнетита на живые системы, в том числе на клетки крови (нейтрофильные гранулоциты), а также на ткани и органы лабораторных крыс. Выполнена экспериментальная проверка возможности использования синтезированных магнитолипосом для контрастирования при магнитно-резонансной томографии, в том числе при интратуморальном введении.

В четвертой главе представлены результаты синтеза и исследования характеристик полиэлектролитных микрокапсул, содержащих наночастицы магнетита. Показано, что микрокапсулы с наночастицами магнетита изначально не контрастируют в магнитно-резонансной томографии, однако при их ферментативной деградации *in vitro* и *in vivo* наблюдается контрастирование, что связано с увеличением среднего расстояния между наночастицами.

В заключении представлены основные результаты и выводы по работе. Выводы научно обоснованы, являются обобщением полученного экспериментального материала и хорошо отражают результаты проделанной работы.

Научная новизна работы заключается в экспериментальной демонстрации возможности использования цитрат-стабилизированных наночастиц магнетита и магнитолипосом для увеличения контрастирования на T1 взвешенных изображениях, повышения достоверности визуализации объектов и тканей *in vitro* и *in vivo* методом МРТ; разработке способа отложенного контрастирования, основанного на ферментативной деградации оболочек микрокапсул и высвобождении наночастиц магнетита; определении характера биораспределения магнитных микрокапсул при внутривенном введении с течением времени.

Представленная работа имеет высокую **практическую значимость**, определяемую перспективами применения ее результатов в биологии и медицине.

К диссертационной работе имеются следующие замечания:

- 1) В обзоре литературы полностью отсутствует какой-либо иллюстративный материал, включая рисунки, графики и таблицы, что затрудняет его восприятие. Приводится сравнительно мало литературных данных о магнитолипосомах и микрокапсулах.
- 2) Описание установки для синтеза магнитных наночастиц, создание которой заявлено в качестве одного из результатов диссертации, приведено в чересчур сжатом виде. Приведена только блок-схема установки, однако не показан ее внешний вид и не описаны особенности ее аппаратного оформления.
- 3) На стр. 40, 52 и 64 диссертации указано, что размеры наночастиц магнетита по данным динамического светорассеяния составляют 12, 23 и 13 нм, соответственно. Непонятно, идет ли речь об одном препарате

наночастиц, или о нескольких, и, если верно последнее, то в чем заключалось различие в методиках их получения? Не указаны размеры частиц, определенные по данным просвечивающей электронной микроскопии и рентгеновской дифракции.

- 4) Результаты исследования магнитолипосом не дают ответа на вопрос о том, где именно локализованы (и как координированы) наночастицы магнетита.
- 5) Непонятно, зачем автором были выполнены исследования намагниченности насыщения образцов при 200°C – очевидно, что столь высокая температура никак не может достигаться в условиях биологических экспериментов.
- 6) В биологических экспериментах концентрации контрастирующих агентов приводятся то в объемных процентах, то в массовых долях, что затрудняет их сопоставление.
- 7) В тексте используются некорректные с химической точки зрения термины, например, «химическая преципитация».

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общей высокой оценки работы, представляющей собой завершённое научное исследование. Основные результаты доложены на международных и всероссийских научных и научно-технических конференциях, опубликованы в виде ряда статей в реферируемых российских и международных научных журналах. Полученные результаты обладают научной новизной и достоверностью, выводы обоснованы. Ключевой личный вклад автора в данное исследование не вызывает сомнений. Автореферат и публикации автора полностью отражают содержание диссертации.

В целом, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа отвечает всем требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, и является научно-квалификационной работой, в

которой решена задача создания и исследования новых гибридных функциональных материалов – контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии. Результаты работы имеют значение для развития биофизики, а также являются основой для выполнения перспективных исследований по созданию новых функциональных материалов биомедицинского назначения. Герман Сергей Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02 – биофизика.

04.12.2015

Официальный оппонент

Иванов Владимир Константинович

доктор химических наук, доцент

врио директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН)

119991, Москва, Ленинский проспект, 31

e-mail: van@igic.ras.ru

тел. (495)952-1261

Подпись: Иванова
Иванова Владимир Константинович
Зав. кафедрой ИОНХ РАН

