

**«Институт механики сплошных сред
Уральского отделения
Российской академии наук»**
– филиал Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Пермского
федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии наук
(ИМСС УрО РАН)

614068, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 1.
Телефон, факс: (3422) 37-84-61, (3422) 37-84-87

E-mail: mvp@icmm.ru

ОКПО 15727771, ОГРН 1025900517378,
ИНН/КПП 5902292103/590243001

20.02.2020 № 17700/01-1114

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИМСС УрО РАН

академик



В. П. Матвеевко

«20» февраля 2020 г.

НИЦ «Курчатовский институт»
Диссертационный совет Д 520.009.01

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию А. В. Шулениной

**«Исследования структурных особенностей стабилизации систем
биосовместимых наночастиц магнетита
методами рассеяния рентгеновского излучения»,**

представленной на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук
по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния

К настоящему времени имеется огромное количество научной литературы о важности, полезности и уникальных возможностях применения дисперсий магнитных наночастиц. Как правило, рассматриваются они в форме магнитных жидкостей (другое название – феррожидкости). Из-за размера частиц это коллоидные взвеси в той или иной степени склонные к коагуляции.

У магнитных жидкостей особенная судьба: их исследования начались задолго до того, как слово «нанотехнологии» стало обыденным для научного тезауруса. И, тем не менее, физика и физикохимия магнитных жидкостей до сих пор остаются темой интенсивных исследований. В первую очередь, это связано со сложностью и разнообразием изучаемых систем. Слишком много факторов, которые влияют на получаемый продукт. Сюда входят все параметры используемых частиц, магнитные, электрические, структурные и пр. Важны также буквально все характеристики дисперсионных сред: химический состав, молекулярный вес, полярность, ионный баланс и т.д. Но это только ингредиенты как таковые. Их смешивание, что, собственно, и даёт магнитную жидкость, требует рассмотрения структурных состояний, которые возникают в статистическом – а в этом диапазоне размеров броуновское движение очень существенно – ансамбле магнитных наночастиц. Очевидно, что приходится иметь дело с многочастичной дипольной системой, где

взаимодействия между частицами чувствительны как к свойствам самой дисперсионной среды, так и к наличию адсорбционных слоёв на частицах.

В последнее десятилетие прикладной интерес к магнитным жидкостям существенно переориентировался. Если в начале своей прикладной «карьеры» эти системы были востребованы в качестве гомогенных сред, обеспечивающих создание уплотнений, подшипников скольжения, виброгасящих элементов в технике, то сейчас главный фокус передвинулся в биомедицинские области, где магнитным жидкостям нашлись многочисленные применения и в точных аналитических методиках, и в прямых методах физиотерапии. Не буду их перечислять, они хорошо известны, в том числе, как видно из текста, автору диссертации, и она легко ответит на соответствующие вопросы, если понадобится. Подчеркну, однако, что высокая гомогенность магнитных жидкостей, которая была приоритетной целью первого этапа исследований, важна далеко не для всех биомедицинских приложений. А вот присутствие в жидкой среде малых, состоящих из небольшого числа наночастиц, агрегатов – это, зачастую, именно то, что нужно. Такие объекты, с одной стороны, лучше управляются внешним полем, а с другой, по своим размерам соизмеримы с размером клеток или внутриклеточных органелл и поэтому могут эффективно использоваться для клеточной и внутриклеточной диагностики, терапии или хирургии.

Фундаментальным аспектом любого биомедицинского приложения магнитной жидкости является её биосовместимость. Она совершенно отсутствует у «классических» технологических МЖ, которые готовятся на углеводородной основе. Для биосовместимых систем очевидный выбор – это водные растворы, на них и направлен главный интерес. Именно вопросам физического материаловедения биосовместимых магнитных жидкостей и посвящена диссертация А. В. Шулениной. **Актуальность** выбранной темы не вызывает сомнений.

Работа почти полностью экспериментальная, а её заслуживающей положительной оценки особенностью является стремление провести анализ структуры водных дисперсий магнитных наночастиц неразрушающими методами, то есть узнать, как и при каких условиях на самом деле структурируются магнитные жидкости на водной основе. Магнитный материал частиц – магнетит как наименее токсичная форма окисла железа, обладающая достаточно сильным ферромагнетизмом. Экспериментальные исследования выполнены на уникальном современном оборудовании НИЦ «Курчатовский институт». Применены различные методики рентгеноструктурного анализа в комбинации с дополняющими методами, в частности с зондирующей атомно-силовой микроскопией в её различных модификациях.

Эти моменты определили и содержание первой, обзорной, главы. Она разделена на две смысловых части. В первой из них изложены основные сведения о способах получения наночастиц магнетита и частиц со структурой ядро-оболочка, где сердцевина из магнитожёсткого феррита кобальта окружена слоем магнетита. Описаны способы диспергирования частиц в водных средах. Во второй части первой главы рассказано о принципах и возможностях применяемых экспериментальных методов: рентгеноструктурного анализа, малоуглового рассеяния рентгеновского излучения и атомно-силовой микроскопии.

Во второй главе изложены полученные автором результаты применения методов рентгеновской синхротронной дифракции, малоуглового рассеяния рентгеновского излучения и атомно-силовой микроскопии к магнитным жидкостям на основе магнетита, отличающихся полярностью дисперсионной среды: слабо полярная (декалин), сильно полярная (вода). Отметим, что декалин не является биосовместимой жидкостью и используется как система сравнения.

На этих тестовых системах изучалось влияние поверхностно-активного вещества (стабилизатора) на вероятность появления и размер агрегатов. В качестве стабилизаторов использовались соединения из ряда монокарбоновых кислот.

Для декалина все испытанные стабилизаторы оказываются примерно одинаково подходящими. И совсем иная ситуация складывается для воды. Доказательства получены из сопоставления дифракционных данных о степени коллоидной стабилизации наночастиц в воде, которую обеспечивают различные монокарбоновые кислоты при исходно одинаковом прекурсор (нанопаста магнетита). Наряду с олеиновой использован целый набор насыщенных кислот, имеющих линейные углеводородные хвосты различной длины. Показано, что олеиновая кислота даёт максимальную стабилизацию: взвешивает в коллоиде частицы размером до 20 нм, с чем не могут справиться насыщенные кислоты. Тем самым обоснован вывод о том, что причиной успеха олеиновой кислоты как классического стабилизатора является её неполная насыщенность (наличие двойной связи). Из-за присутствия последней углеводородная цепочка имеет излом, что придаёт создаваемому ею на наночастице адсорбционному слою специфические стерические свойства.

Осознание этого эффекта имеет важное значение. Если наномангнетитовые системы, стабилизированные олеиновой кислотой, имеют широкую гистограмму, то, значит, получить магнитную жидкость с существенно суженным распределением частиц по размерам – что часто требуется в приложениях – можно просто за счёт правильного выбора стабилизатора.

С точки зрения максимальной биосовместимости олеиновая кислота не является, однако, оптимальным выбором. Поэтому затем методы рентгеновского

рассеяния и атомно-силовая микроскопия были направлены на магнетитовые системы, стабилизированные полиакриловой и лимонной кислотами. Было обнаружено, что эти дисперсии дают совершенно различные гистограммы. Полиакриловая стабилизация обеспечивает узкое распределение с центром в районе 5 нм. В то же время, лимонная кислота порождает очень широкую гистограмму, где значительная доля объектов заведомо крупнее, чем исходные магнетитовые частицы, то есть эти объекты являются агрегатами.

Структура агрегатов и их распределение по размерам – это, безусловно, самый интересный и самый сложный вопрос. По этой части имеется огромное количество модельных расчётов и очень мало достоверных экспериментальных данных. В работе А.В. Шулениной имеется много важной информации на эту тему. Структура агрегатов может быть определённым образом «угадана» из результатов рентгеновского малоуглового рассеяния, это не новость. Новостью является использование в диссертации атомно-силовой микроскопии в жидкостном варианте и сопоставление данных из обоих источников. Перекрёстная (в этом смысле) проверка – придаёт полученной информации уже совсем другую степень достоверности.

В третьей главе автор применяет освоенный ею набор дифракционных методов к одной из самых актуальных в настоящее время тем – изучению ферритовых частиц типа ядро-оболочка и магнитных жидкостей на их основе. Комбинирование близких по кристаллической структуре, но различных по магнитной жёсткости ферритов заманчиво, в первую очередь, с точки зрения использования таких систем для эффективной дистанционно индуцируемой генерации тепла в месте расположения наночастиц. Это важно и для магнитной гипертермии как таковой (непосредственное тепловое воздействие) и для организации залпового выброса диагностического или лекарственного агента из его субмикронного контейнера (микрокапсулы, полимеросомы, везикулы). В последнем случае химическое или биологическое соединение доставляется в очаг-мишень без контакта с организмом, и лишь там контейнер – он имеет в своём составе магнитные наночастицы – «вскрывается» за счёт индукционного разогрева.

В этой главе выполнен анализ магнитных жидкостей, содержащих композиционные наночастицы (в качестве стабилизатора взят биосовместимый полисорбат-80). Изучены получающиеся в этих условиях гистограммы: и изолированных частиц, и агрегатов. Обнаружено, что по сравнению с «материнскими» системами – дисперсиями только магнетита и только феррита кобальта – коллоиды композиционных частиц много больше склонны к агрегированию. Это полезное знание, тем более что с учётом разнообразия

приложений востребованными оказываются и высокогетогенные жидкости, и взвеси агрегатов.

Последняя, четвёртая, глава работы рассказывает о собственно магнитной специфике изучаемых систем, в частности, о том, в какой степени приложенное поле стимулирует появление цепочечных агрегатов. Выполнена оценка длины получаемых цепей, выявлены любопытные новые особенности. В частности, из данных рентгеновского рассеяния установлено, что в исследованных магнитных жидкостях возникают короткие (длиной 2–3 частицы) цепочки, направленные вдоль поля. Эти образования, с одной стороны, хорошо ориентируются приложенным полем (2.4 кЭ), но, с другой, даже при высокой степени индивидуальной ориентации не имеют склонности объединению в более длинные агрегаты.

Обратим внимание на недочёты работы, мешающие пониманию отдельных её моментов.

1. В разных главах изучаются, вообще говоря, разные магнитные жидкости. Речь идёт о том, что наночастицы изготавливались различными физикохимическими способами (полиольный синтез, крио-техника), а для их диспергирования в жидкой матрице использовались различные поверхностно-активные вещества (монокарбоновые, полиакриловая и лимонная кислоты, а также полисорбат-80). Это не может быть прямым упреком диссертанту: работа вовсе не о синтезе систем. Однако такой выбор объектов приводит к тому, что данные из разных глав можно сопоставлять лишь весьма приблизительно.
2. Графики на рис. 3.2 подразумевают парное сопоставление: на (а) и (в) интенсивность рассеяния, а на (б) и (г) гистограммы; более того, указанные панели и помещены друг под другом, визуально их, казалось бы, легко сопоставить. Но не тут-то было. Смотреть нужно весьма внимательно. Дело в том, что горизонтальные масштабы на графиках верхней строки отличаются от таковых на графиках второй строки. Из-за этого, например, при первом взгляде на графики (б) и (г) кажется, что пики распределения по размерам расположены одинаково. Но это не так: в действительности гистограмма верхней строки центрована на 2.5 нм, а аналогичная кривая нижней строки – на 4 нм. То же и с местоположениями характерных изгибов индикатрис рассеяния на графиках (а) и (в).
3. С фундаментальной точки зрения аппроксимировать данные на рис. 4.14 обычной функцией Ланжевена L_1 (уравнение (4.2) работы) недопустимо. Дело в следующем. Рентгеновские фотоны не имеют спина, и поэтому интенсивность их рассеяния не зависит от направления намагниченности зондируемой системы. Хотя источником ориентации цепочек служит поле (вектор), намагничивание придаёт системе цепочек одноосную оптическую анизотропию (тензор второго ранга). Этот факт

прямо подтверждается 180-градусным периодизмом карты на рис. 4.12 и графиков рис. 4.13.

Именно пропорциональность углового распределения интенсивности рассеяния тензору ориентации цепочек в образце, а не вектору его намагниченности, и налагает запрет на использование L_1 . Если предполагать, что анизотропия рассеяния обусловлена ориентацией цепочек, то требуется брать т.н. вторую функцию Ланжевена: $L_2 = 1 - 3 L_1/W$, где W – ланжевенский аргумент, как он введён в тексте диссертации после формулы (4.2).

Между тем, рис. 4.14 демонстрирует хорошее согласие ланжевенских кривых с данными эксперимента. На наш взгляд, это либо свидетельствует о том, что влияние поля на структурное состояние системы не может быть описано простой ориентационной гипотезой, либо данные имеют существенный разброс, не указанный на рис. 4.14, так что в этот коридор укладываются и L_1 , и L_2 , которые не очень сильно отличаются друг от друга в сильном поле.

В дополнение к этому замечанию отметим, что подпись к рис. 4.14 содержит явную ошибку. Значения параметра W , введённого выше в тексте как безразмерная величина, указаны в единицах магнитной индукции.

4. В тексте можно встретить некоторые стилистические погрешности.

Переходя к оценке работы в целом. Диссертант А.В. Шуленина продемонстрировала глубокое знакомство с предметом исследования, показала умелое владение сложными современными методами экспериментальной физики, обнаружила ряд важных закономерностей и смогла дать им удовлетворительную физическую интерпретацию. Результаты должным образом опубликованы в профессиональных научных изданиях и доложены на профильных конференциях.

Работа написана хорошим литературным языком (число погрешностей чрезвычайно мало), автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Отмеченные выше небольшие недостатки ни в коей мере не снижают позитивное впечатление о представленной к защите законченной научной работе. Полученные результаты представляют интерес для теоретиков в области физики конденсированного состояния вещества (далеко не все имеют объяснения), так и для специалистов, продвигающих применение биосовместимых магнитных жидкостей в медицине. Результаты диссертационной работы можно рекомендовать для использования в организациях, ведущих исследования по физике конденсированного состояния: МГУ имени М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт элементоорганических соединений РАН, ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Институт естественных наук и математики Уральского Федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Северо-Кавказский федеральный университет.

Выполненная диссертационная работа по своему научному уровню, значению и достоверности новых результатов полностью соответствует разделу II Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а её автор, А. В. Шуленина, заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния.

Настоящий отзыв обсуждён и одобрен на заседании Учёного совета ИМСС УрО РАН 20 февраля 2020 года, протокол № 02/2020.

Отзыв составлен заведующим Лабораторией физики и механики мягкого вещества, профессором, доктором физико-математических наук по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния, Райхером Юрием Львовичем;

тел.: +7 (342) 237-83-23, e-mail: raikher@icmm.ru ;

адрес: 614068, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д.1.

Заведующий Лабораторией физики и механики мягкого вещества
ИМСС УрО РАН

Ю. Л. Райхер

