

Univerzita Karlova
Matematicko-fyzikální fakulta
Studijní oddělení
Ke Karlovu 3
121 16 Praha 2
Česká republika

Institute of Nanotechnology

Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen
Germany

Prof. Dr. Vladimír Šepelák

Phone: +49 721 60828926
Email: vladimir.sepelak@kit.edu

Our reference:
Date: 08. 03. 2024

Oponentský posudok doktorskej dizertačnej práce **“Magnetic nanoparticles of iron oxides for medicine”**

Vedením *Matematicko-fyzikální fakulty Univerzity Karlovy* v Prahe som bol menovaný za oponenta doktorskej dizertačnej práce s názvom “*Magnetic nanoparticles of iron oxides for medicine*” autorky **RNDr. Denisy Kubániové**, ktorá sa uchádza o získanie titulu Ph.D. (Philosophiae Doctor) v študijnom programe **P4f-3 Fyzika kondenzovaných látok a materiálový výskum**.

Týmto predkladám oponentský posudok na túto doktorskú dizertačnú prácu.

Predložená doktorská dizertačná práca je zameraná prevážne na experimentálne štúdium štruktúrnych a fyzikálnych vlastností nanočastíc jednoduchých oxidov trojmocného železa s rôznou kryštálovou štruktúrou a morfológiou ako aj nanočastíc spinelových feritických systémov (Zn-, Co- a Mn-substituovaných magnetit-maghemit nanočastíc) pokrytých rozličnými hydrofilickými a biologicky inertnými povrchovými vrstvami. Ťažiskom práce je tiež štúdium nelineárnej odozvy magnetických nanočasticových suspenzií s cieľom vyhodnotiť ich charakteristické atribúty pre aplikáciu v medicíne, menovite v oblastiach magnetického rezonančného zobrazovania, magnetickej hypertermie a cielenej distribúcie liečiv v živom organizme.

Dosiahnuté výsledky prezentované v práci boli publikované v období rokov 2015 – 2024 v 10 vedeckých článkoch, v ktorých je RNDr. Denisa Kubániová prvou autorkou (2 publikácie) alebo spoluautorkou (8 publikácií). Vzhľadom na impakt faktor (IF) renomovaných vedeckých časopisov, v ktorých sú vedecké články prezentované (napríklad, *J. Alloys Compd.*: IF = 6,2; *Colloids Surf. A*: IF = 5,2; *J. Phys. Chem. C*: IF = 3,7; *J. Appl. Phys.*: IF = 3,2; *J. Magn. Magn. Mater.*: IF = 2,7), je nutné poznamenať, že výsledky dizertačnej práce RNDr. Kubániové už prešli náročným rigoróznym *peer review* procesom. Ich originalita a akceptácia medzinárodnou vedeckou komunitou sú doteraz dokumentované 103 SCI citáciami (bez samocitácií podľa databázy Scopus).

Aktuálnosť témy doktorskej dizertačnej práce

Objektom výskumu predloženej dizertačnej práce sú magnetické nanočastice vybraných železo-obsahujúcich oxidov, ktoré po pokrytí biologicky inertnými povrchovými vrstvami môžu slúžiť ako kontrastné prostriedky v humánnej medicíne pre diagnostické & terapeutické (teranostické) účely. Pre štúdium si RNDr. Kubániová zvolila okrem jednoduchých oxidov železa aj substituované ferity so spinelovou štruktúrou, ktoré sú doposiaľ neúple preskúmané a ktoré v dôsledku zvýšenej magnetizácie (v porovnaní s nesubstituovanými feritami) majú veľký potenciál byť efektívnymi magnetickými jadrami pre teranostiku. Originalita predloženej práce spočíva v systematickom štúdiu

základných štruktúrnych a fyzikálnych charakteristík feritických nanosystémov (napr. kryštálovej štruktúry, kationovej distribúcie, morfológie, distribúcie veľkosti nanočastíc, magnetického usporiadania, odozvy na striedavé magnetické pole, atď.), ktoré sú kľúčové pre ich medicínske aplikácie a v súčasnosti sú v strede záujmu základného výzkumu. Tento fakt dokumentuje, že problematika riešená v dizertačnej práci je vysoko aktuálna.

Význam dosiahnutých výsledkov z hľadiska ich vedeckého prínosu pre rozvoj vedného odboru a ich pôvodnosť

RNDr. Denisa Kubániová dosiahla viaceré zaujímavé a originálne výsledky týkajúce sa základných štruktúrnych a fyzikálnych charakteristík feritických systémov, z ktorých je možné vyzdvihnúť, napríklad:

- (i) experimentálny dôkaz, že len kombinácia vzájomne sa dopĺňujúcich (komplementárnych) experimentálnych metód (XRPD, DC magnetické merania a ^{57}Fe Mössbauerova spektroskópia) môže viesť k identifikácii jednotlivých polymorfných fáz (α , β , γ and ϵ), ktoré sa súčasne a často vyskytujú v syntetizovaných Fe_2O_3 nanočasticiach;
- (ii) vytvorenie teoretického modelu spinovej reorientácie z antiferomagnetického do slaboferomagnetického stavu (tzv. Morinovho prechodu) pre Fe_2O_3 nanočastice s distribúciou veľkosti a tvaru; dôkaz, že tvar nanočastíc má len zanedbateľný vplyv na teplotu Morinovho prechodu;
- (iii) konštrukcia experimentálneho zariadenia - "*magnetic particle*" spektrometra (MPS) - pre štúdium odozvy nanočasticových suspenzií na striedavé magnetické pole; vytvorenie algoritmu pre spracovanie časovo-závislého signálu z MPS vedúceho k získaniu parametrov relaxačných procesov v nanočasticiach (napr. amplitúdy vyšších harmonických kmitov frekvencie striedavého magnetického poľa);
- (iv) aplikácia teoretických (DFT) a experimentálnych (Mössbauerova spektroskópia a neutrónová difrakcia) metód umožňujúca kvantitatívne určiť stupeň inverzie spinelovej štruktúry (koncentráciu Zn^{2+} katiónov v oktaedrických polohách) v $\text{Mn}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ nanočasticiach;
- (v) získanie parametrov relaxačného mechanizmu z MPS signálu pre Zn- a Co-substituované magnetit-maghemit nanosystémy.

Uvedené vybrané výsledky dokumentujú, že predložená doktorská dizertačná práca je originálnym a hodnotným prínosom pre ďalší rozvoj vedného odboru *Fyzika kondenzovaných látok a materiálový výskum*.

Zvolené vedecké metódy a postupy spracovania témy dizertačnej práce

Hlavnou experimentálnou metódou použitou v práci je ^{57}Fe Mössbauerova spektroskópia, ktorá umožnila autorke objasniť lokálnu štruktúru, chemický (valenčný) a magnetický stav katiónov železa v študovaných systémoch. Pre dizertačnú prácu je však charakteristická aplikácia množstva experimentálnych techník (napr. röntgenová difrakcia, elektrónová mikroskópia, neutrónová difrakcia, SQUID magnetometria, MPS). Mnohé z týchto experimentálnych metód komplementárnym spôsobom prispeli k objasneniu štruktúry študovaných nanomateriálov; viď, napríklad, už vyššie uvedená identifikácia jednotlivých polymorfných fáz (α , β , γ and ϵ), ktoré sa súčasne vyskytujú v syntetizovaných Fe_2O_3 nanočasticiach.

Aplikácia uvedených experimentálnych metód je vo všetkých prezentovaných prípadoch opodstatnená; vyhodnotenie a interpretácia nameraných dát sú korektné. Pozitívom práce z metodického hľadiska je aj konštrukcia experimentálneho MPS zariadenia pre štúdium odozvy nanočasticových suspenzií na striedavé magnetické pole.

Formálne spracovanie doktorskej dizertačnej práce

Práca je napísaná prehľadne, s logickou stavbou jednotlivých častí (práca má celkovo 7 kapitol). Dosiahnuté výsledky týkajúce sa jednotlivých skúmaných nanočasticových systémov, jednoduchých oxidov železa a substituovaných feritov, sú prezentované v kapitolách 3 a 4. Princípy MPS metódy, popis skonštruovaného MPS experimentálneho zariadenia, ako aj výsledky štúdia odozvy nanočasticových suspenzií získané touto metódou sú formulované jasne a jednoznačne v 5. a 6. kapitole.

Otázky do diskusie pri obhajobe doktorskej dizertačnej práce

Napriek vedeckému prínosu autorky, zostáva množstvo vedeckých problémov týkajúcich sa aplikácie magnetických oxidických nanočastíc v medicíne nedoriešených. Do diskusie pri obhajobe dizertačnej práce predkladám nasledujúce 2 otázky:

- 1). Autorka vo svojej práci ukázala, že *spinelové* nanočastice s nerovnovážnou distribúciou katiónov a následne zvýšeným magnetickým momentom sú vhodné pre aplikáciu v medicíne (napr. v MRI). Ktoré ďalšie nanooxidické systémy (okrem spinelov) majú potenciál byť v budúcnosti efektívnymi magnetickými jadrami pre teranostiku?
- 2). Aké sú možnosti zvýšenia príspevku Néelovej relaxácie (v porovnaní s Brownovou relaxáciou) v MPS experimente?

Záver

Konštatujem, že autorka predloženej doktorskej dizertačnej práce preukázala veľký prehľad v danom vednom odbore. Zvolená téma práce je vysoko aktuálna a plne zapadá do programu P4f-3 Fyzika kondenzovaných látok a materiálový výskum. Predložená práca spĺňa všetky kritéria kladené na doktorské dizertačné práce a preukazuje predpoklady autorky k samostatnej tvorivej práci. Komisii pre obhajobu doktorských dizertačných prác Matematicko-fyzikálnej fakulty Univerzity Karlovy v Prahe preto **doporučujem prijať predloženú doktorskú dizertačnú prácu k obhajobe** a následne po úspešnom obhájení udeliť RNDr. Denise Kubániovej **akademický titul Ph.D. v odbore P4f-3 Fyzika kondenzovaných látok a materiálový výskum**.

V Karlsruhe 08. 03. 2024

Prof. RNDr. Vladimír Šepelák, DrSc.