

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе
и цифровому развитию ФГБОУ ВО

«СГУ имени Н.Г. Чернышевского»,
доктор физ.-мат. наук, профессор
Алексей Александрович Короновский



2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский национальный исследовательский
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

по диссертации Салем Самии Фарук Ибрахим

«Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под
действием внешнего магнитного поля» на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук по специальности 03.01.02 - биофизика, выполненной на кафедре
оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО

«СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

Тема диссертационной работы утверждена приказом ректора от 24.11.2016 г. № 241-Д, переутверждена приказом ректора от 17.02.2021 г. № 14.1-Д.

Салем Самия Фарук Ибрахим в 2015 году окончила университет Банхи, факультет естественных наук по специальности: физика (теоретическая физика) с присвоением степени магистра наук.

В период подготовки диссертации с 01.09.2016 г. по настоящее время соискатель обучается в аспирантуре ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению подготовки 03.06.01 «Физика и астрономия», направленности «Биофизика».

Справка об обучении № 57-2021 выдана 11.06.2021 г. ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель — Тучин Валерий Викторович, член корреспондент РАН, заслуженный деятель науки, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники Института физики ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», утвержденный приказом ректора СГУ от 22.11.2016, № 235–Д, представил положительный отзыв о диссертации и соискателе.

Научную экспертизу диссертация проходила на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации.

На заседании присутствовали:

1. Тучин Валерий Викторович, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой оптики и биофотоники СГУ.
2. Березин Кирилл Валентинович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
3. Генина Элина Алексеевна, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
4. Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
5. Рябухо Владимир Петрович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
6. Симоненко Георгий Валентинович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
7. Акчурин Георгий Гарифович, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
9. Акчурин Гариф Газизович, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
10. Скапцов Александр Александрович, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
11. Тучина Дарья Кирилловна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
12. Янина Ирина Юрьевна, кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры оптики и биофотоники СГУ.
13. Дьяченко Полина Александровна, кандидат физико-математических наук, ассистент кафедры оптики и биофотоники СГУ.

14. Постнов Дмитрий Ангелевич, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
15. Скрипаль Анатолий Владимирович - доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской физики.

Рецензенты диссертации:

Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» предоставил положительный отзыв.

Постнов Дмитрий Ангелевич, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» предоставил положительный отзыв.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

В диссертации Салем Самия Фарук Ибрахим представлены результаты разработки и верификации вычислительной модели взаимодействия магнитных наночастиц и микрокапсул в потоке крови с магнитными полями в области их сильных градиентов.

В рамках разработанных моделей проведено теоретическое исследование транспорта магнитных наночастиц с использованием комбинации уравнений Навье-Стокса для жидкости, уравнений Максвелла для магнитного поля и уравнений Ньютона для описания движения магнитных частиц в сосудах под действием основных сил, таких как сила сопротивления жидкости и магнитная сила. Результаты были получены путем решения этих уравнений численным методом конечных элементов с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

Представлены примеры конкретных расчетов для магнитных полей от постоянных магнитов с максимальной индукцией магнитного поля $B = 0.6$ и 0.45 Тл и различными геометрическими формами, используемых в экспериментальных исследованиях, проведенных в Научном медицинском центре СГУ на модельных капиллярах *in vitro* и сосудах животных *in vivo*, которые продемонстрировали возможность и эффективность предварительного численного моделирования транспорта магнитных наночастиц в случае сложных конфигураций магнитного поля и сосудистой системы, что важно для планирования экспериментов на животных.

Исходя из анализа баланса магнитной силы и силы сопротивления, в диссертации получено простое выражение для описания результирующих траекторий движения магнитных частиц и предложен протокол определения эффективности управления движением частиц, который заключается в следующем: 1) определяются геометрия и

параметры потока в одиночном или бифуркационном сосуде в области доставки; 2) делается выбор локализации магнита и градиента его магнитного поля; и 3) определяются скорости и траектории движения магнитных частиц с учетом параметров кровотока.

Показана возможность представления магнитных микрокапсул с магнитными наночастицами, внедренными в стенку микрокапсулы или находящимися внутри полости микрокапсулы, в виде сферических частиц с диаметром, равным диаметру капсулы, но с эффективной равномерной плотностью магнитного материала по всему объему эквивалентной частицы, и использования такой модели для расчета скорости движения микрокапсул и их накопления в целевой области сосудистой системы.

Дальнейшее внедрение разработанной технологии моделирования предполагается в следующих основных направлениях: 1) моделирование магнитных свойств микрокапсул с реальной геометрией и их траекторий в сосудах с учетом суммарной магнитной силы для всех магнитных наночастиц, встроенных в оболочку микрокапсулы; 2) моделирование траекторий движения магнитных наночастиц и микрокапсул в сильно разветвленных сосудистых системах.

Полученные результаты, могут быть использованы во многих биомедицинских приложениях, включая доставку лекарств и гипертермию раковых клеток и, в конечном итоге, для контроля доставляемой дозы препарата в организме человека, чтобы минимизировать побочные эффекты.

Научная новизна исследования

В диссертационном исследовании Салем Самии Фарук Ибрахим представлены оригинальные исследования методом компьютерного моделирования, используя численный метод решения (метод конечных элементов) и программное обеспечение COMSOL Multiphysics®, для характеристики переноса (транспорта) и улавливания магнитных наночастиц, таких как частицы оксида железа (Fe_3O_4), различных диаметров, и магнитных микрокапсул, движущихся в потоке крови в кровеносных сосудах, в том числе в сосудах с бифуркациями, при действии внешнего магнитного поля, создаваемого постоянными магнитами с конфигурациями, используемыми в преclinical исследованиях.

Разработаны модели для описания движения магнитных наночастиц (сферические частицы оксида железа Fe_3O_4 с плотностью 5230 кг/м^3 и диаметром 6, 12, 20 и 60 нм) под воздействием магнитного поля в сосудах различной геометрической формы, включая прямоугольные, цилиндрические и разветвленные, что позволило провести исследования транспорта магнитных наночастиц для двух- и трехмерных моделей сосудов.

Получены численные результаты, описывающие влияние внешнего магнитного поля, создаваемого цилиндрическим постоянным магнитом, на магнитные наночастицы, движущиеся в потоке жидкости (крови) в области бифуркации кровеносного сосуда. В области бифуркации сосудов диаметром 0.5 мм с максимальной скоростью потока не более 1 мм/с для того, чтобы перенаправить частицы размером 6 нм из основного русла в один из раздвоенных сосудов необходимо вблизи области бифуркации приложить магнитное поле с индукцией примерно 0.3 Т.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Продемонстрирована возможность модельного представления магнитных микрокапсул как сферических частиц с эффективной равномерной плотностью магнитного материала для расчета их скорости движения и накопления в таргетной области на стенке сосуда.

Представленное в настоящей диссертации моделирование магнитноуправляемых процессов в сосудах может также представлять интерес для развития биомедицинской магнитной робототехники, которая является актуальной проблемой, требующей создания гибких магнитных полей в организме человека и эффективного транспорта магнитных наночастиц, а также в различных областях применения наночастиц магнетита в живых системах для биовизуализации, лечения рака и генной терапии, а также решения проблем свертывания крови, МРТ-контрастирования, мониторинга и контроля очистки тканей головного мозга от метаболитов и токсинов, активации дренажной функции мозга, магнитомоторной оптической когерентной томографии и лазерной спекл-визуализации.

Понимание закономерностей транспорта магнитных наночастиц при приложении внешнего магнитного поля, будет востребовано в медицинских приложениях, поскольку на сегодняшний день существует необходимость в разработке новых технологий персонализированного лечения, направленного на разрушение опухолей на уровне одной клетки для увеличения выживаемости пациентов и снижения образования рецидивов.

Ценность научных работ соискателя определяется тем, что результаты данной диссертационной работы развивают и дополняют теоретические и экспериментальные результаты по применению магнитоуправляемых технологий диагностики и терапии в биомедицинских исследованиях, а также способствуют дальнейшему развитию данного метода, в части анализа транспорта наночастиц и магнитных микрокапсул в сосудах с бифуркациями и использования конфигураций постоянных магнитов, применяемых в преclinical исследованиях.

Представленные теоретические исследования являются важными в различных областях применения магнитных наночастиц в живых системах для биовизуализации,

лечения рака и генной терапии, решения проблем магнитной доставки лекарств, МРТ-контрастирования, мониторинга и контроля очистки тканей головного мозга от метаболитов и токсинов, активации дренажной функции мозга, магнитомоторной ОКТ и лазерной спекл-визуализации, а также развития нового научного направления биомедицинской магнитной робототехники.

Апробация работы:

Основные результаты работы докладывались на следующих симпозиумах и конференциях:

1. Saratov Fall Meeting SFM'19 (Россия, Саратов, 2019), Numerical simulation for magnetic nanoparticles in targeted drug delivery system through blood vessel;
2. XVII Всероссийской молодежной Самарской конкурс-конференции научных работ по оптике и лазерной физике (Россия, Самара, 2019), Магнитные наночастицы для целевой доставки лекарств: численное моделирование;
3. Saratov Fall Meeting SFM'20 (Россия, Саратов, 2020), A Model for particle transport in a branched blood vessel under the influence of magnetic field;
4. Saratov Fall Meeting SFM'20 (Россия, Саратов, 2020), Theoretical model of magnetic nanoparticles under the influence of the magnetic field;
5. Industrialization Potential of Optics in Biomedicine i-POB by POB, online conference (Poland, Warsaw, 2020), Visualization and Trapping of Magnetic Microcapsules in a Bloodstream;
6. Всероссийской школе-семинаре «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2020». (г. Саратов, 2020), Теоретическая модель переноса частиц в разветвленном кровеносном сосуде в присутствии магнитного поля;
7. Material Science: Characterisation and Applications of Advanced Nanophotonic Materials and Structures (Virtual Conference 2021. Andor, Asylum Research), Imaging of vital organs using magnetic capsules;
8. Исследования молодых ученых в биологии и экологии «Магнитосомы магнитотактических бактерий в лечении рака» (Россия, Саратов, 2021);
9. 2021 VIRTUAL FIP Symposium Fitzpatrick Institute for Photonics Pratt School of Engineering Duke University, May 16-18, 2021(Imaging of vital organs such as kidney using microcapsules).

Личный вклад

Автор лично проводил все теоретические исследования, обработку полученных данных, анализ и обсуждение результатов, а также подготовку научных статей и апробацию результатов проведенных исследований на конференциях и симпозиумах.

Формулировка темы диссертационной работы, постановка исследовательских задач, обсуждение результатов, оказание помощи в подготовке статей к публикации и обсуждение текста диссертационной работы, ее основных положений и выводов, осуществлялась научным руководителем.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием апробированных методов расчетов, сравнением результатов моделирования с экспериментальными данными, согласованностью с результатами независимых исследований других авторов, широкой апробацией полученных результатов на научных конференциях.

Соответствие диссертации научной специальности

Диссертация Салем Самии Фарук Ибрахим «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля», посвященная разработке моделей для описания движения магнитных наночастиц под воздействием магнитного поля в сосудах различной геометрической формы, включая прямоугольные, цилиндрические и разветвленные и исследованию транспорта магнитных наночастиц и микрокапсул для двух- и трехмерных моделей сосудов, соответствует научной специальности 03.01.02 - биофизика.

Полнота изложения материалов диссертации в научных работах, опубликованных соискателем. Основные положения диссертационного исследования достаточно полно отражены в 14 работах, в том числе: 2-х публикациях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук и индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Web of Science и/или Scopus:

1. **Salem S. F., Tuchin V.V.** Trapping of Magnetic Nanoparticles in the Blood Stream under the Influence of a Magnetic Field // *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 72—79. DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-1-72-79>.
2. **Salem S. F., Tuchin V.V.** Magnetic Particle Trapping in a Branched Blood Vessel in the Presence of Magnetic Field // *J. of Biomedical Photonics & Eng.* 2020. Vol. 6, № 4. doi: 10.18287/JBPE20.06.040302.

- 3-х публикациях в изданиях, индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования Web of Science и/или Scopus:

3. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. Numerical simulation of magnetic nanoparticles in the blood stream// Proc. SPIE 11457, Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 114571N (2020).
 4. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. Numerical Simulation of Blood Flow in a Vessel by Using COMSOL Multiphysics Software//Annual Research & Review in Biology. 2020. Vol.35, № 9. P.76-82.<https://doi.org/10.9734/arrb/2020/v35i930274>.
 5. **Salem S. F.**, Tuchin V.V. A theoretical model for the delivery of magnetic nanoparticles through a blood vessel under the influence of a magnetic field // Proc. SPIE 11845, Saratov Fall Meeting 2020: Optical and Nanotechnologies for Biology and Medicine, 1184519 (4May 2021), <https://doi.org/10.1117/12.2590823>.
- 9-ти публикациях в других изданиях.

Общая оценка диссертации

Диссертационная работа «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи медицинской биофизики, заключающейся в изучении транспорта магнитных наночастиц и микрокапсул с использованием хорошо апробированного программного обеспечения COMSOL Multiphysics. Разработанные двух- и трехмерные модели в рамках программного обеспечения COMSOL Multiphysics® для описания движения сферических магнитных наночастиц и микрокапсул под действием постоянных магнитов различной геометрической формы в трубках различной геометрической формы, включая одиночные прямоугольные и цилиндрические, а также кровеносные сосуды с бифуркациями.

Предельное условие захвата магнитных наночастиц или микрокапсул в целевом месте на стенке сосуда, справедливое для скоростей кровотока, не превышающих 30 мм/с, в приближении ньютоновского ламинарного потока, может быть сформулировано в виде равенства скорости частицы, вызванной магнитофоретической силой, и скорости потока жидкости с учетом их направлений.

Результаты компьютерного моделирования траекторий движения магнитных наночастиц различных диаметров (от 6 до 60 нм), движущихся в неоднородном магнитном поле, качественно подтверждают предельное условие захвата, показывая, что эффективность захвата крупных частиц выше, чем малых, а в области значительных градиентов магнитных полей (локальное повышение магнитофоретической силы) эффективность сбора наночастиц выше.

Разработана модель ("цифровой двойник"), позволяющая моделировать типичные ситуации движения магнитных наночастиц и микрокапсул в магнитном поле внутри сосуда с потоком крови для решения задач накопления частиц, адресной доставки, магнитной сепарации и сортировки, а также подбирать необходимые параметры магнитов, концентраторов магнитного поля, размеры частиц для известных поперечных сечений сосудов и скоростей кровотока. На основе этой модели был проанализирован ряд типовых ситуаций с параметрами моделирования, известными из натуральных экспериментов.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов компьютерного моделирования. Основные положения и результаты диссертации опубликованы в научных статьях и материалах конференций.

Диссертация «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля» Салем Самии Фарук Ибрахим рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.01.02. - Биофизика, как удовлетворяющая критериям, установленным пп. 9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении ученых степеней», для кандидатских диссертаций.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации. На заседании присутствовало 15 человек, из них 9 докторов наук и 6 кандидатов наук по профилю диссертации. Результаты голосования: «за» - 15 человек; «против» - нет; «воздержались» - нет (протокол №13.2/21 от «30» сентября 2021 г.).

Председатель заседания

доктор физико-математических наук,
профессор кафедры оптики и биофотоники
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

Генина Элина Алексеевна

