

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Салем Самия Фарук Ибрахим «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 – биофизика

Онкологические заболевания занимают второе место в качестве причины ранней смертности в России (после сердечно-сосудистых заболеваний) и первое место в странах Европы, США и Японии. Современные методы лечения, такие как хирургия, лучевая терапия и радиотерапия, химиотерапия, иммунотерапия и генная терапия, имеют значительные успехи в области лечения онкологических заболеваний. При этом таргетная нанотерапия представляет собой наиболее перспективный метод персонализированного лечения рака, направленного на разрушение опухолей на уровне одной клетки для увеличения выживаемости пациентов и снижения образования рецидивов. В основе одной из таких технологий лежит применение комбинированных наносистем на основе магнитных наночастиц (МНЧ). Магнитное лекарственное таргетирование основано на введении в кровеносный сосуд МНЧ или капсул, которые покрыты или содержат внутри терапевтические агенты и доставляются в область воздействия с помощью внешнего магнитного поля. Это помогает поддерживать низкую общую терапевтическую концентрацию лекарственных препаратов в организме, тем самым сводя к минимуму побочные эффекты, что позволяет концентрировать терапию в патологических тканях. Такой метод, может быть полезен для лечения не только рака, но также атеросклероза, артериальной окклюзии, инсульта и других заболеваний. В связи с этим актуальность исследования Салем Самии Фарук Ибрахим, посвященного указанным выше задачам, не вызывает сомнений.

Цель диссертационной работы

Целью работы является разработка и верификация вычислительных моделей, описывающих взаимодействие магнитных наночастиц и микрокапсул, движущихся в потоке крови в сосудах, с магнитными полями различных конфигураций, которые позволяют эффективно управлять траекториями частиц и оптимизировать эффективность их накопления в целевых областях для решения биомедицинских задач, включающих задачи нанотерапии.

В диссертации методом компьютерного моделирования, используя численный метод решения (метод конечных элементов) и программное обеспечение COMSOL Multiphysics®, теоретически описан перенос (транспорт) и улавливание МНЧ, таких как частицы оксида железа (Fe_3O_4), движущихся в потоке крови в кровеносных сосудах, при действии внешнего магнитного поля. Наночастицы магнетита, такие как суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (Fe_3O_4), используются в этом исследовании благодаря их сильным

ферромагнитным свойствам, сравнительно низкой чувствительности к окислению, низкой токсичности, биосовместимости и стабильности. Такие наночастицы могут быть захвачены и накоплены в месте мишени путем приложения внешнего магнитного поля.

Краткий анализ структуры и содержания работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 93 страницы, 32 рисунка и список литературы, состоящий из 102 источников.

Во введении обоснована актуальность темы, показана научная новизна, изложены цель и задачи исследования, сформулированы теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор, частично представленный во введении при обосновании актуальности исследований и частично **в первой главе**, содержит современные сведения о разработке надежных алгоритмов, необходимых для оценки параметров магнитоуправляемых систем для конкретных биомедицинских приложений с реальной сложностью и реальной геометрией.

Вторая глава посвящена численному моделированию ньютоновского кровотока в прямоугольной трубке в условиях ламинарного течения, что соответствует условиям модельного эксперимента, проводимого ранее в лаборатории СГУ. Уравнения движения Навье-Стокса для жидкости (крови), были решены численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics® – это вычислительная среда, которая может быть использована для определения геометрии задачи, моделирования физических процессов, генерации сетки, решения и постобработки результатов. Также, использовался метод конечно-элементного моделирования - численного метода нахождения приближенных решений краевых задач для уравнений в частных производных. Основной концепцией метода является разбиение модели на непересекающиеся компоненты простой геометрии, называемые конечными элементами, и использование вариационного исчисления для решения задачи путем минимизации связанной функции ошибки.

В третьей главе получены и объяснены численные результаты влияния магнитного поля, генерируемого постоянным магнитом, помещенным вне капиллярной трубки, на МНЧ, движущиеся в кровеносных сосудах. В этой модели кровь рассматривается как ньютоновская жидкость с немагнитными свойствами. Напряженность магнитного поля является одним из параметров, определяющих захват МНЧ на стенке капилляра. Уравнения Навье-Стокса для жидкости (крови) и уравнение магнитостатики для постоянного магнита решаются численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

Улавливание и захват частиц сильно зависит от скорости движения жидкости, размеров наночастиц и приложенного магнитного поля. Напряженность

магнитного поля должна выбираться в соответствии с известной скоростью потока крови в сосуде и размерами частиц. В присутствии магнитного поля магнитофоретическая сила должна преодолеть силу сопротивления, чтобы иметь возможность захватить частицу в нужном месте на стенке капилляра. На примерах, транспорта МНЧ типичных размеров 6, 12, 20 и 60 нм, автором показано, что эффективность захвата крупных частиц выше, чем мелких, при этом значительные градиенты магнитных полей способствуют более эффективному сбору наночастиц, что соответствует известным экспериментальным исследованиям.

Как правило, управление движением частиц в желаемом направлении затруднено при использовании только постоянного магнита простой конструкции. Автор делает ряд предложений по управлению напряженностью магнитного поля и его градиентом для эффективного сбора частиц.

В четвертой главе рассматривается практически важный пример управления траекториями движения МНЧ с помощью постоянного цилиндрического магнита $B=0.5$ Т, приложенного снаружи к сосуду с цилиндрическим поперечным сечением, что соответствует проведенным ранее в СГУ экспериментальным исследованиям. В данном исследовании 4500 МНЧ диаметром 12 нм инжестировались через входное отверстие трубки и захватывались магнитным полем. Результаты моделирования траекторий МНЧ в цилиндрической трубке с осевой симметрией 2D показали величины скорости МНЧ при наличии силы сопротивления и магнитного поля. В зависимости от величины магнитофоретической силы траектории частиц проходят вблизи магнита, где их концентрация максимальна.

В пятой главе представлена, разработанная модель для изучения траектории движения и захвата частиц, транспортируемых в бифуркационном кровеносном или лимфатическом сосуде под воздействием цилиндрического постоянного магнита, расположенного вне сосуда. Магнит $B = 0.45$ Тл помещают в область, где проходит один из разветвленных сосудов, чтобы направить магнитные частицы из общего кровотока к мишени, находящейся в одном из разветвлений. Все основные параметры расчетов соответствуют предварительно проведенным в лаборатории СГУ экспериментальным исследованиям на лабораторных животных. Кровь рассматривается в этой модели как ламинарный (полностью развитый) поток ньютоновской несжимаемой жидкости с немагнитными свойствами. В данном исследовании предполагается, что 4500 МНЧ диаметром 6 нм инжестировуются в основной сосуд и захватываются магнитным полем. Результаты моделирования движения крови и МНЧ в бифуркационном кровеносном сосуде наглядно показывают распределения направления и величины скорости движения потока крови и частиц. В присутствии магнитного поля большое количество частиц из области инжестирования направляется к кончику магнита, их скорость и концентрация максимальны в пространстве вблизи кончика магнита, где магнитное поле сильно неоднородно.

В этой главе автор также предлагает простую, но достаточно эффективную модель магнитной капсулы, которая представляется как однородная сферическая магнитная частица с диаметром капсулы, но плотностью магнитного материала, эквивалентного по магнитным свойствам реальным микрокапсулам, используемым в экспериментальных исследованиях. В результате была продемонстрирована возможность моделирования скорости движения капсул и их накопления в целевой области на стенке сосуда.

Научная новизна и практическая значимость исследований

В целом работа представляет собой пример комплексного теоретического изучения сложной системы взаимодействия внешнего магнитного поля и транспорта магнитных частиц в кровеносных сосудах различной формы. Автором выполнен большой объем работы, результаты которой демонстрируют глубокие знания предмета исследования и высокую квалификацию в области компьютерного моделирования.

Автором получены новые результаты, описывающие транспорт и сбор магнитных наночастиц различных диаметров и магнитных микрокапсул, движущихся в кровеносных сосудах, включая сосуды с бифуркациями, при действии внешнего магнитного поля, создаваемого постоянными магнитами с конфигурациями, используемыми в исследованиях на модельных животных.

Работа имеет несомненное практическое применение, имеет перспективы дальнейших исследований и актуальна на сегодняшний день. Для реалистичной оценки возможности навигации частиц в экспериментах *in vivo* все возможные взаимодействия частиц и стенок сосуда должны быть включены в имитационную модель и в последующем модель должна быть проверена экспериментально как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако высокая стоимость лабораторных и клинических исследований, определяет необходимость предварительного теоретического моделирования с использованием надежных данных для всех параметров модели. Использование хорошо апробированного программного обеспечения COMSOL Multiphysics должно позволить в рамках развитой модели определять с достаточной точностью скорость и концентрацию доставляемого препарата.

Выполненное 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 частиц, а также в различных областях применения наночастиц магнетита в живых системах для биовизуализации, лечения рака и генной терапии, а также решения проблем свертывания крови, 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.

Следует сделать некоторые критические замечания.

1. Диссертационная работа имеет небольшой объем, несмотря на обилие задач и результатов моделирования, представленных графически. Это скорее ее недостаток, чем достоинство, так как практически все обсуждения неоправданно лаконичны, при этом много повторов, особенно по изложению методики проведения расчетов. Автору следовало бы обратить большее внимание именно на обстоятельное обсуждение, несомненно интересных, результатов моделирования.

2. В первой главе, автор уделяет много внимания изложению основных представлений магнетизма, что является излишним, достаточно было бы ссылок на известные учебники и монографии.

3. Сама по себе интересная идея замены реальной магнитной капсулы, в которой МНЧ содержатся в оболочке, на некую эффективную однородную частицу с размерами магнитной капсулы, имеющую эквивалентную плотность магнитного материала, требует дополнительного моделирования в рамках развитых автором подходов для количественного доказательства этой гипотезы, что было бы логично сделать в диссертации.

4. К сожалению, диссертационная работа далеко не свободна от грамматических и стилистических погрешностей.

Тем не менее, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Достоверность полученных автором данных подтверждается 15 публикациями: в том числе 5 статьями в изданиях, входящих в перечень ВАК и включенных в базу данных SCOPUS, материалами 10 докладов на всероссийских и международных конференциях. Научные положения и выводы соответствуют логическому изложению исследований в диссертационной работе и являются обоснованными.

Диссертационная работа представляет собой завершенное научное исследование, удовлетворяющее всем требованиям пунктов 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.2 – «биофизика» (физико-математические науки) и всем имеющимся критериям.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, включает все разделы в кратком виде и в полном объеме основные результаты исследований, включает основные печатные работы соискателя. Публикации соответствуют содержанию диссертации.

Считаю, что Салем Самия Фарук Ибрахим за решение актуальной задачи биофизики, заключающейся в разработке и верификации вычислительных моделей для описания взаимодействия магнитных наночастиц и микрокапсул, движущихся в потоке крови, с магнитными полями, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 – «биофизика».

Официальный оппонент:

Завестовская Ирина Николаевна

доктор физико-математических наук,

старший научный сотрудник РАН,

высококвалифицированный ведущий научный сотрудник отдела космических излучений Отделения ядерной физики и астрофизики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук (ФИАН)»

«24» февраля 2022 г.

Контактные данные:

Тел.: +7 9104278074

Email: zavestovskayain@lebedev.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом была защищена диссертация: 01.04.21 - Лазерная физика

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53

Подпись И.Н. Завестовской заверяю:



Савинов С.Ю.