

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В. И. Разумовского

Минздрава России

д.м.н., доцент **А.С. Федонников**



« 21 » 08 2022г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы **Салем Самия Фарук Ибрахим** «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 - Биофизика

Актуальность избранной темы

Настоящая диссертация посвящена изучению и разработке некоторых принципов одного из перспективных физических методов лечения онкологических заболеваний путем доставки дозы лекарственного препарата в требуемую область организма человека с помощью магнитных наночастиц и микрокапсул. Основная задача диссертационной работы – теоретическое моделирование транспорта магнитных наночастиц и микрокапсул в русле кровеносной системы с помощью внешнего управляющего магнитного поля. Отметим, что компьютерное моделирование способствует: 1) изучению экспериментально наблюдаемых биофизических явлений, формулировке их физических трактовок; 2) существенному сокращению времени на разработку элементов экспериментальных исследовательских установок; 3) снижению затрат на проводимые исследования; 4) уменьшению количества используемых животных на стадии доклинических испытаний.

Во введении автор представил краткий обзор работ, посвященных экспериментальным исследованиям транспорта магнитных наночастиц и

капсул с их управлением внешним магнитным полем. Исследования проводились как *in vitro* (трубки различной геометрии, капилляры), так и *in vivo* – микрососуды животных. Помимо экспериментальных работ в обзоре приведены результаты теоретических исследований – моделирование транспорта наночастиц и микрокапсул в кровеносной системе, а также их накопление в мишенях – области организма, нуждающейся в лекарственном препарате. Значительное количество публикаций (более 30), приведенное диссертантом в обзоре свидетельствует о том, что рассматриваемая проблема сформировалась в научной среде как определенное перспективное направление, представляющее интерес, как с биофизической точки зрения, так и медицинской, прикладной. Вот почему настоящая диссертационная работа представляется вполне актуальной.

Обзор литературы позволил диссертанту сформулировать **следующие задачи** исследования.

1. Провести теоретическое исследование транспорта магнитных наночастиц (МНЧ) на примере частиц оксида железа (Fe_3O_4) различных диаметров: 6, 12, 20 и 60 нм, а также модельных частиц диаметром 1100 нм, имитирующих магнитные свойства микрокапсул с внедренными в их оболочку магнитными наночастицами.
2. Разработать алгоритм решения задачи транспорта МНЧ в кровеносных сосудах, в модели крови, как несжимаемой ньютоновской жидкости, движение которой в сосуде описывается с помощью метода вычислительной гидродинамики (CFD) на основе решения уравнений Навье-Стокса.
3. Изучить влияние сил сопротивления и внешнего магнитного поля на движение МНЧ в кровеносных сосудах, включая сосуды с бифуркациями.
4. Провести компьютерное моделирование явлений, возникающих при транспорте магнитных наночастиц и микрокапсул для заданной геометрии сосудов и поля, создаваемого магнитами с известными конфигурациями концентраторов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, благодарностей, списка сокращений, списка рисунков с 32 рисунками и списка использованных источников. Общий объем диссертации составляет 93

страницы машинописного текста, включая 32 рисунка и 1 таблицу. Список использованных источников содержит 102 наименования и изложен на 12 страницах.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель, задачи и методология исследований, определены новизна и практическая значимость результатов, приведены основные положения, выносимые на защиту, а также сведения об апробации работы и достоверности ее результатов.

В **первой главе** представлена общая предыстория идеи магнитного управления носителями лекарственных препаратов в сосудистых руслах с помощью внешнего магнитного поля. Даны некоторые основы электродинамики, магнетизма, приведены типы и характеристики магнитных материалов, а также элементы теории нанотехнологий с целью использования этого материала в последующих главах диссертационной работы. Приведен краткий обзор публикаций по избранной теме с цитированием работ ведущих научных групп.

Вторая глава посвящена численному моделированию ньютоновского кровотока в прямоугольной трубке в условиях ламинарного течения. Во введении ко второй главе приведены основные подходы к математическому описанию реологии крови в докомпьютерное время и сегодня. В этом кратком обзоре представлен подход к описанию магнитных свойств крови и в конечном итоге обоснован переход к теме диссертационной работы – управление магнитными наночастицами и капсулами в кровотоке с помощью внешнего магнитного поля. В главу включены сведения о клеточном составе крови, ее реологических характеристиках, приведена система гидродинамических уравнений Навье-Стокса, то есть материал, необходимый для решения последующих конкретных задач диссертационной работы. Основная задача данной главы заключается в применении численного моделирования с помощью программного обеспечения COMSOL.

Multiphysics® для решения уравнений, описывающих поток жидкости в трубке, а также приложенное магнитное поле.

С практической точки зрения и, возможно, в связи с необходимостью освоения пакета программ COMSOL Multiphysics®, в главе 2 решены задачи: 1) о распределении скорости движения крови вдоль и поперек трубки прямоугольного сечения для ньютоновского кровотока и изначально заданных условий; 2) о распределении магнитного поля постоянного магнита приложенного к трубке извне. Отметим, что данные исследования проводились без применения магнитных наночастиц или капсул. Численное моделирование динамики потока показало, что для принятых в работе условий профиль распределения скорости кровотока в трубке оказывается типичным для ламинарного течения жидкости, то есть величина скорости минимальна у стенки трубки и максимальна в центре. Однако, профиль скорости отклоняется от параболического по мере увеличения значения начальной скорости потока.

Исследование распределения магнитного поля постоянного магнита, приложенного к трубке, выявило следующее – распределение напряженности магнитного поля имеет колоколообразную форму, причем максимум поля создается вблизи поверхности стенки трубки, к которой приложен постоянный магнит. Следует отметить, что проведенные численные модельные исследования дали естественные, вполне физически предсказуемые результаты, однако, они свидетельствуют о том, что диссертант вполне приобрел навык работы с пакетом программ COMSOL Multiphysics® и, кроме того, полученный опыт и результаты использованы далее при решении задач кровотока в присутствии магнитных наночастиц и капсул.

В третьей главе рассматривается задача в кровотоке в прямоугольной капиллярной трубке с присутствием в потоке магнитных наночастиц при одновременном действии на них магнитного поля постоянного магнита, расположенного вне трубки. Наночастицы представляли собой сферические

частицы оксида железа с плотностью 5230 кг/м^3 и диаметром 6, 12, 20 или 60 нм. Магнитное поле постоянного магнита размером $300 \times 450 \text{ мкм}$ составляло 0,6 Тл, а поток крови рассматривался как ламинарный.

При моделировании движения наночастицы в кровотоке рассматривались лишь две основные силы действия: 1) магнитная сила, которая возникает за счет магнитного поля с сильным градиентом (неоднородное магнитное поле), создаваемого внешним постоянным магнитом – магнитофоретическая сила и 2) сила вязкого сопротивления, которая обусловлена движением магнитных частиц относительно окружающей жидкости (сила трения) – сила Стокса. В силу сравнительной малости не учитывались силы инерции, плавучести, гравитации, а также силы взаимодействия между частицами. Представляется важным отметить, что движение магнитной частицы является двумерным – вдоль трубки тока и одновременно в поперечном сечении трубки под действием магнитного поля. В этой связи следует сказать, что диссертантом верно определено, что сила Стокса учитывается при движении в обоих направлениях, хотя в иных задачах, например, при описании СОЭ рассматривается сила Стокса одномерно – противоположно седиментации эритроцитов. Уравнение баланса вышеупомянутых двух сил, по сути, является условием захвата магнитной наночастицы приложенным магнитным внешним полем.

Найдены распределение плотности магнитного потока и зависимости плотности магнитного потока на краю магнита от расстояния поперек капиллярной трубки и вдоль ее центральной оси. Из моделирования следует, что наибольшая напряженность магнитного поля создается вблизи поверхности стенки капилляра. Показано, что в пределах прямоугольного капилляра по его высоте плотность магнитного потока падает примерно на порядок. В то же время вдоль трубки магнитное поле простирается на $\approx 2 \text{ мм}$. Кроме того, сформированное магнитное поле существенно неоднородно, особенно на краях магнита. Такая конфигурация плотности потока магнитного поля позволяет надеяться, что созданное поле будет оказывать

действие на магнитные наночастицы данного кровеносного сосуда и останется индифферентным к иным, соседним сосудам.

Моделирование движения потока крови показало, что поперечное распределение скорости потока крови вдоль капиллярной трубки оказалось предсказуемым: скорость минимальна у стенки капилляра и максимальна в его центре. В то же время диссертантом продемонстрирован довольно интересный эффект – такое квадратичное распределение скорости формируется постепенно по мере удаления потока жидкости от области ее введения в трубку: для условий проведенных расчетов такое удаление составило 100 мкм.

В данном исследовании 4500 магнитных частиц диаметром 6, 12, 20 или 60 нм вводятся на входе в капилляр и захватываются магнитным полем постоянного магнита. Показано:

- 1) большое количество частиц от входа в капилляр направляется в сторону магнита по магнитным силовым линиям, поэтому их концентрация максимальна в пространстве рядом с магнитом;
- 2) эффективность захвата крупных МНЧ выше, чем малых;
- 3) эффективность сбора наночастиц в области значительных градиентов магнитных полей (локальное повышение магнитофоретической силы) выше;
- 4) скорости захваченных полем частиц вблизи магнита лишь немного возрастают при переходе от малых частиц к большим МНЧ.

Полученные автором результаты приводят к выводам: для эффективного управления траекториями наночастиц напряженность магнитного поля и конфигурация магнита должны выбираться с учетом скорости движения потока крови и размеров наночастиц. Использование концентраторов магнитного поля и электромагнитов позволяет настраивать напряженность магнитного поля и его градиент для эффективного захвата наночастиц.

В главе 4 рассматривается практический пример управления траекториями движения МНЧ с помощью постоянного цилиндрического

магнита с индукцией магнитного поля $B=0.5T$, локализованного снаружи трубки. Движение потока крови рассматривается в двух измерениях (2D) с учетом заданных параметров задачи, заимствованных из эксперимента. Поток крови полагался ламинарным, а капилляр – цилиндрическим, решение гидродинамической задачи основывалось на уравнениях Навье-Стокса.

В данном исследовании 4500 магнитных частиц диаметром 12 нм инжестрировались через входное отверстие трубки и попадали в область влияния магнитного поля. Модельно анализировалось влияния магнитного поля на движение магнитные наночастицы в кровотоке. К сожалению, нам не удалось выявить специфические особенности результатов данной главы по сравнению с главой 3: диссертантом не проведено сравнение движения наночастиц в кровотоке в цилиндрической трубке (глава 4) с аналогичным исследованием с прямоугольной трубкой (глава 3). Возможно следовало бы эти две главы объединить, а результаты для двух типов трубок сравнить.

В главе 5 разработана модель и проведены расчеты, описывающие траектории движения и захвата магнитных наночастиц и капсул, транспортируемых в бифуркационном кровеносном или лимфатическом сосуде под воздействием цилиндрического постоянного магнита, расположенного вне сосуда.

Магнит помещают в область, где проходит один из разветвленных сосудов, чтобы направить магнитные частицы из кровотока к мишени. Кровь считается ньютоновской жидкостью; она несжимаема, и ее течение ламинарно. Модель включает в себя доминирующие магнитные силы и силы сопротивления. Уравнения движения частиц в потоке описываются комбинацией уравнения для постоянного магнитного поля и уравнений Навье-Стокса для жидкости.

Раздел 5.1. посвящен моделированию движения наночастиц в бифуркационном сосуде с одним входом и двумя выходами. В разделе приводятся полные сведения о геометрии сосуда, характеристиках постоянного магнита, размерах и плотности сферических наночастиц, а

также о характерных параметрах протекающей жидкости (крови). Исследование плотности магнитного потока показало, что максимальное поле создается в области наконечника магнита и достигает величины 0.4 Т, однако, оно спадает по нелинейному закону по мере удаления от наконечника и за границами магнита поле остается еще достаточно сильным, порядка 0.10-0.12 Т, что может повлиять на движение наночастиц в соседних сосудах.

В данном исследовании инжестировались в основной сосуд 4500 магнитных частиц диаметром 6 нм, которые затем захватывались постоянным магнитом с цилиндрическим поперечным сечением.

Моделирование движения крови и магнитных частиц в бифуркационном кровеносном сосуде показало, что в присутствии магнитного поля большое количество частиц из области инжестирования направлялось к наконечнику магнита, здесь их скорость и концентрация оказывалась максимальной.

В *разделе 5.2.* дан еще один практический пример, который демонстрирует возможность управления траекториями движения магнитных микрокапсул в цилиндрических трубках. При этом микрокапсулы представлялись сферическими магнитными частицами диаметром 1100 нм и плотностью магнитного материала 2683 кг/м^3 ; по магнитным свойствам они эквивалентны реальным микрокапсулам, используемым в экспериментальных работах. Микрокапсулы инжестировались через входное отверстие трубки (диаметр $\approx 0,5 \text{ мм}$, длина $\approx 2 \text{ мм}$) и захватывались магнитным полем постоянного магнита цилиндрического сечения. Величина и распределение плотности потока магнитного поля были идентичными с полем, описанным в разделе 5.1.

Гидродинамическая задача решалась в предположении ламинарности потока жидкости (крови) в трубке с цилиндрическим поперечным сечением, который описывается уравнениями Навье-Стокса. Стоит отметить, что капсула имеет свою структуру: она состоит из оболочки, магнитных наночастиц, а также некоторого содержимого. Разные компоненты капсулы

имеют свою плотность. Поэтому представляется справедливым подход диссертанта – при решении гидродинамической задачи - сила Стокса (двумерный случай) записывалась с учетом усреднения плотности микрокапсулы по ее объему.

Модельно были найдены распределения величины скорости движения микрокапсул при наличии только силы сопротивления (без магнитного поля), а также их траектории в присутствии магнитного поля. В первом случае, как и для наночастиц (раздел 5.1), поперечный контур распределения скорости жидкости по диаметру трубки оказался квадратичным - величина скорости минимальна вблизи стенки трубки и максимальна по ее центру. В присутствии же магнитного поля большое количество микрокапсул от входа в трубку направляется в сторону магнита по магнитным силовым линиям, поэтому их концентрация максимальна вблизи магнита.

Новизна исследования и полученных результатов

Методом компьютерного моделирования, используя численный метод решения (метод конечных элементов) и программное обеспечение COMSOL Multiphysics®, получены новые результаты для описания переноса (транспорта) и накопления магнитных наночастиц, таких как частицы оксида железа (Fe_3O_4) различных диаметров, а также магнитных микрокапсул, движущихся в потоке крови в кровеносных сосудах под воздействием внешнего магнитного поля. Эти явления впервые описаны с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics® не только для потоков жидкостей в линейных трубках (сосудах) разных форм и размеров, но и в сосудах с бифуркациями.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертации

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 преκληических исследованиях. Работы диссертанта цитируются в научных публикациях, посвященных данной тематике, например, в фундаментальном обзоре Peng Su, Chunhui Ren, Yusheng Fu, Jinhong Guo, Jiuchuan Guo, Qi Yuan, Magnetophoresis in microfluidic lab: Recent advance, Sensors and Actuators A: Physical, Vol. 332, Part 2, 1 December 2021, 11318. Представляется, что это также свидетельствует о практической значимости проводимых Салем Самия Фарук Ибрахим исследований.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Достоверность научных результатов 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, а также цитированием полученных результатов сторонними исследователями.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены на 10 научных конференциях, включая 7 международных: Saratov Fall Meeting (с 2018 по 2020 год), Саратов; Fundamentals of Laser Assisted Micro- & Nanotechnologies, 2019, Санкт-Петербург, Россия; Industrialization Potential of Optics in Biomedicine i-POB (Poland, Warsaw, 2020); Material Science: Characterisation and Applications of Advanced Nanophotonic Materials and Structures (Virtual Conference 2021, Andor); Virtual FIP Symposium of Duke University, 2021; и 3 всероссийские: XVII Молодежная Самарская конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике (Россия, Самара,

2019); Школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2020». (г. Саратов, 2020); «Исследования молодых ученых в биологии и экологии» (Россия, Саратов, 2021).

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 работ, из которых 5 – в реферируемых изданиях из списка SCOPUS, в том числе 2 научные статьи – в рецензируемых журналах из списка ВАК.

Вопросы и замечания по диссертационной работе:

- 1) Основная задача диссертационной работы – моделирование кровотока, управление траекторией движения магнитных наночастиц и капсул в сосудах с помощью внешнего магнитного поля. В этой связи, чем обусловлено моделирование этих процессов в прямоугольных трубках (?) – разделы 2.5., 3.4., и только в разделе 4.1, а также в главе 5 – цилиндрическая трубка как модель кровеносного сосуда. Кроме того, полученная диссертантом квадратичная зависимость скорости течения жидкости в поперечном сечении трубки, строго говоря, характерна для цилиндрической трубки, а как получена такая зависимость для не осесимметричной конструкции трубки?
- 2) В разделе 2.2, стр. 31, на наш взгляд, ошибочно утверждается: «...если диаметр артерии превышает 1 мм, влияние эритроцитов в потоке сводится к минимуму, так как размер эритроцитов слишком мал по сравнению с диаметром артерии, и поэтому в этом случае уместно пренебречь приведением к постоянной вязкости крови...». Казалось бы, можно согласиться, но количество эритроцитов огромно... Достаточно сказать, что, например, для цельной крови «межэритроцитарное» расстояние оказывается даже меньше размера самого эритроцита. Вопрос о зависимости коэффициента вязкости крови от содержания эритроцитов затрагивался, например, в диссертационной работе Дворецкого К.Н. «Увеличение разрешающей способности фотометрического метода регистрации агглютинации эритроцитов человека *in vitro*» (диссертационная работа).

3) В процессе накопления наночастиц, и тем более сравнительно крупных капсул, в области внешнего магнита течение крови по трубке может изменяться, но тогда изменяется и сила гидродинамического сопротивления, а, следовательно, коэффициент вязкости. Так, например, в работе Дубровский В. А., Марков С.В., Ковалёв Д.Г. Экспериментальное и математическое моделирование седиментации эритроцитов донорской крови в форме коллективного процесса, Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2021. Т. 21, вып. 2. С. 165–177 было показано, что с увеличением концентрации эритроцитов уменьшается «межэритроцитарное» расстояние, сила сопротивления возрастает и, как результат, снижается скорость седиментации эритроцитов.

Нечто подобное должно иметь место и в данной задаче. Однако, в диссертации не рассматривается влияние процесса накопления, скажем, капсул на кровоток в трубке; возможно, следовало бы сделать некоторые оценки такого эффекта.

4) В главах 3 и 4 рассмотрено движение крови в прямоугольной и цилиндрической трубках, соответственно. Однако, из текста диссертации не ясно отличие результатов, такое сравнение не проведено. Возможно, эти две главы можно было бы объединить в виде двух разделов одной главы с сопоставлением результатов.

5) В работе имеется некоторое количество повторов, опечаток, неточностей. Так, например, на странице 33 коэффициент вязкости одновременно обозначается и как μ , и как η ; формула Ньютона записана 4 раза подряд (стр.33, 34, 35); по тексту наряду с ламинарным течением жидкости многократно упоминается турбулентное в то время, когда в диссертации не решается ни одна задача для турбулентного течения крови и др.

Однако, данные замечания не снижают общую положительную оценку диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В рамках поставленных задач выполненную диссертационную работу можно считать завершенным трудом. В то же время ее результаты, опыт могут послужить основой для дальнейших исследований, например:

1) в главе 5 разработана модель для изучения траектории движения и захвата частиц, транспортируемых в бифуркационном кровеносном сосуде под воздействием постоянного внешнего магнита; представляется интересным поставить задачу о перераспределении капсул в ветвях такого сосуда в зависимости от пространственного положения магнита;

2) не менее интересна та же задача (пункт 1)), но при условии, что диаметры ветвей-сосудов не равные; в реальных биообъектах имеет место именно такая ситуация; разные диаметры ветвей-сосудов предполагают разные скорости кровотока – как это влияет на захват капсул и их перераспределение по ветвям?;

3) на рис. 20 показаны результаты захвата магнитных наночастиц разных размеров постоянным магнитом, причем все иллюстрации относятся к 90-й секунде действия магнита; представляет интерес анализ кинетики накопления наночастиц вблизи магнита и зависимость этого процесса от экспериментальных условий;

4) к проблеме упомянутой в пункте 3) примыкает и другой: насколько прочно сформирован «сгусток» капсул в области магнита (?), не размывается ли он кровотоком во времени (?); принципиально это также можно проследить наблюдая (моделируя) кинетику «корпускулярного сгустка» во времени.

Заключение

Содержание диссертации **Салем Самия Фарук Ибрахим** соответствует паспорту специальности 1.5.2 – Биофизика. Автореферат диссертации полностью соответствует содержанию диссертационной работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями. Выводы, представленные в автореферате, полностью соответствуют выводам, приведенным в диссертации.

С учетом актуальности работы, ее научной новизны и практической значимости считаем, что диссертация **Салем Самия Фарук Ибрахим «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля»**, полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (п. 9-11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а её автор, **Салем Самия Фарук Ибрахим**, заслуживает присуждения степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 – Биофизика.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры медбиофизики имени профессора Д.В. Зернова ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (Протокол №7 от 04.02.2022 года).

Доцент кафедры медбиофизики
имени профессора В.Д. Зернова
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского,
кандидат физико-математических наук
(научная специальность 01.04.05 – Оптика),
Почетный зав. кафедрой СГМУ,
Почетный работник высшего
профессионального образования РФ



Дубровский Валерий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: meduniv@sgmu.ru Телефон: +7(845-2)-27-33-70

Подпись к.ф.-м.н. Дубровского В.А. заверяю:
Ученый Секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
д.м.н., доцент



Липатова Татьяна Евгеньевна