

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.392.06, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ
ФГБОУ ВО «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО», ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14.03.2022 № 53/22

О присуждении Салем Самия Фарук Ибрахим, гражданке Арабской Республики Египет, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля» по специальности 1.5.2 – «Биофизика» принята к защите 30 декабря 2021 года, протокол № 45/21, диссертационным советом, созданным на базе ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского», г. Саратов, ул. Астраханская, 83. Совет 24.2.392.06 создан приказом Минобрнауки России № 362/нк от 19.03.2020 г.

Соискатель Салем Самия Фарук Ибрахим, гражданка Арабской Республики Египет, 1.03.1985 года рождения, в 2015 году окончила Университет Банхи Факультет естественных наук по специальности: физика (теоретическая физика) с присвоением степени магистра наук.

В период подготовки диссертации соискатель обучался в аспирантуре ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и окончил ее по направлению подготовки 03.06.01 «Физика и астрономия», направленности «Биофизика» в 2021 году.

Диссертация выполнена на кафедре оптики и биофотоники института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского».

Научный руководитель: Тучин Валерий Викторович, член-корреспондент РАН, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой оптики и биофотоники института физики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского» **дал положительный отзыв.**

Официальные оппоненты:

Завестовская Ирина Николаевна, доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник РАН, высококвалифицированный ведущий научный сотрудник отдела космических излучений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физический институт им. П.Н. Лебедева Российской академии наук (ФИАН) и

Исаева Елена Андреевна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Физика» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.» дали **положительные отзывы на диссертацию.**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении **в своём положительном отзыве**, подписанном доцентом кафедры медбиофизики имени профессора В.Д. Зернова ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, почетным зав. кафедрой СГМУ, кандидатом физико-математических наук Валерием Александровичем Дубровским и Ученым Секретарем ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, д.м.н., доцентом Татьяной Евгеньевной Липатовой и утвержденном проректором по научной работе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, д.м.н., доцентом Александром Сергеевичем Федонниковым, указала, что диссертация Салем Самии Фарук Ибрахим посвящена моделированию транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля и заключается в широких перспективах применения комбинированных магнитных наносистем с новыми оптическими, магнитными, электронными и структурными свойствами на нанометровом масштабе и в преодолении недостатков применяемых сегодня методов противоопухолевой терапии таких как: лучевая терапия, химиотерапия, хирургические методы и возможность увеличения выживаемости и сохранения качества жизни больных опухолевыми заболеваниями. Диссертация «Моделирование транспорта магнитных наночастиц в кровеносных сосудах под действием внешнего магнитного поля» Салем Самия Фарук Ибрахим является законченной и самостоятельной научно-исследовательской работой, выполненной автором на высоком научно-техническом уровне. Автореферат и опубликованные работы полно и правильно отражают содержание диссертации, ее результаты и выводы. Представленные результаты докладывались на престижных семинарах и конференциях, в том числе, международных. По актуальности, новизне и практической значимости, объему выполненных исследований и их ценности диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки России к диссертациям на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 5 работ в реферируемых изданиях из списка Web of Science и/или SCOPUS. Исследования были поддержаны исследовательской программой Саратовского национального

исследовательского государственного университета и грантами Правительства Российской Федерации 14.W03.31.0023 и 075-15-2019-1885.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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>. Объем 8 страниц.

Автором проведены теоретические исследования для суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (Fe_3O_4) (SPION) в качестве уникальной наноформы с большим потенциалом для разработки систем доставки лекарств. В работе численно исследуются механизмы захвата магнитных наночастиц, движущихся в вязкой жидкости (крови) в постоянном магнитном поле. Уравнения движения частиц в потоке определяются комбинацией магнитных уравнений для поля постоянного магнита и уравнений Навье-Стокса для жидкости. Эти уравнения были решены численно с помощью программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.

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. – 040302 (6 pages). - DOI: 10.18287/JBPE20.06.040302. Объем 6 страниц.

Автором разработана и представлена теоретическая модель с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics® для описания поведения магнитных наночастиц в потоке крови в разветвленном кровеносном сосуде под действием цилиндрического постоянного магнита, расположенного вне сосуда. Представленные теоретические исследования являются важными в различных областях применения магнитных наночастиц и магнитных микрокапсул в живых системах для биовизуализации, лечения рака и генной терапии, а также решения проблем магнитной доставки лекарств и МРТ-контрастирования.

3. **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. – DOI: <https://doi.org/10.9734/arrb/2020/v35i93027>. Объем 7 страниц.

Автором проведено численное моделирование течения биомангнитной жидкости (крови) по трубе прямоугольного сечения под действием магнитного поля. Программное обеспечение COMSOL Multiphysics® использовалось для численного решения уравнений движения, описывающих поток при объединении магнитных уравнений для постоянного магнита и уравнений Навье-Стокса для жидкости.

Опубликованные работы показывают достаточно высокий уровень проведенных соискателем исследований. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

На автореферат диссертации поступило 7 положительных отзывов. В них отмечается высокий уровень работы, научная новизна полученных результатов, их теоретическая и практическая значимость. Отзывы поступили от:

1) Профессора факультета нанoeлектроники ИТМО, д.ф.-м.н. Беликова А.В. (г. Санкт-Петербург).

Отзыв содержит замечания: часть рисунков и графиков в печатной версии автореферата плохо просматриваются (рис.7; 9; 18) а потому мало информативны, неплохо было бы выбрать больший шрифт. Также, из текста автореферата не понятно, имеются ли литературные данные по применению метода конечных элементов и программного обеспечения COMSOL Multiphysics®, к описанию движения крови в сосудистых руслах и исследованию поведения наночастиц в них.

2) Доцента кафедры лазерных и биотехнических систем, к.ф.-м.н. Братченко И.А. (г. Самара).

Отзыв не содержит замечаний.

3) Старшего научного сотрудника, кафедры Общей физики и волновых процессов Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, к.ф.-м.н. Луговцова А.Е. (г. Москва).

Отзыв содержит замечания: При обсуждении выбора модели для крови в кровеносных сосудах автор указывает на существование двух моделей – ньютоновской, когда вязкость постоянна, и неньютоновской в обратном случае. Автор пользуется в своих исследованиях моделью для крови как ньютоновской жидкости с постоянной вязкостью. Однако автор не дает оценки того, насколько выбранное упрощение модели может вносить искажения в расчеты и наблюдаемые эффекты движения магнитных наночастиц *in vivo*.

4) Заведующего кафедрой лазерных и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева», профессора, д.ф.-м.н. Захарова В.П. (г. Самара) и к.ф.-м.н., доцента кафедры лазерных и биотехнических систем ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» Тимченко С.В. (г. Самара).

Отзыв содержит замечания: Существенное количество грамматических ошибок, связанных с компьютерной обработкой данных. Часть графиков в печатной версии автореферата не очень читабельны, больший шрифт представления надписей на графиках и рисунках сделал бы их более информативными.

5) Ведущего научного сотрудника, исполняющего обязанности заведующего Лабораторией широкополосной диэлектрической спектроскопии, отдела субмиллиметровой спектроскопии, ФГБУ науки Федерального исследовательского центра «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» (ИОФ РАН), к.т.н. Зайцева К.И. (г. Москва).

Отзыв содержит замечания:

- Из автореферата не ясно, насколько универсальной является модель "цифрового двойника", разработанная автором и позволяющая моделировать типичные ситуации движения магнитных наночастиц и микрокапсул внутри сосуда в магнитном поле. Какие ограничения она накладывает на параметры наночастиц, магнитного поля и кровотока?

- В автореферате встречаются грамматические и пунктуационные ошибки.

б) Профессора центра фотоники и квантовых материалов автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», доктора химических наук, профессор по специальности 03.01.02 «Биофизика» Горина Дмитрия Александровича

Отзыв содержит замечание: в автореферате отсутствует информация о том, как оценивалась плотность нанокompозитного материала капсул.

7) Ведущего научного сотрудника научно-технологического центра биомедицинской фотоники и сертификации ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», доктора технических наук, доцента Андрея Валерьевича Дунаева.

Отзыв содержит замечание: наличие опечаток в автореферате диссертации.

На замечания соискателем даны развернутые содержательные ответы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием проводимых ими исследований теме диссертации, их высокой квалификацией в области биофизики, позволяющей оценить научную и практическую значимость диссертационной работы, широкой известностью и признанными достижениями среди специалистов. Выбор ведущей организации обоснован тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (кафедра медбиофизики имени профессора В.Д. Зернова) является авторитетной организацией, имеет большой опыт теоретических и экспериментальных работ в области биофизики и способна оценить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

1. Разработаны модели для описания движения магнитных наночастиц и капсул под воздействием магнитного поля в сосудах различной геометрической формы, включая прямоугольные, цилиндрические и разветвленные, что позволило провести исследования транспорта магнитных наночастиц и капсул для двух- и трехмерных моделей сосудов.
2. В рамках разработанных моделей проведено теоретическое исследование транспорта магнитных наночастиц и капсул 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 силы сопротивления жидкости и магнитной силы. Результаты были получены путем решения этих уравнений численным методом конечных элементов с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics®.
3. Представленные примеры расчетов для магнитных полей различных конфигураций (с максимальной индукцией $B = 0.6$ и 0.45 Тл), используемых в экспериментальных исследованиях, проведенных в Научном медицинском центре СГУ на модельных капиллярах *in vitro* и сосудах животных *in vivo*, показали возможность предварительного численного моделирования транспорта магнитных наночастиц и капсул для сложных конфигураций магнитного поля и геометрии сосуда, необходимого для планирования эксперимента на животных.
4. Баланс магнитной силы и силы сопротивления позволяет получить простое выражение для описания результирующих траекторий движения магнитных частиц.
5. 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.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты 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 преκлинических исследованиях.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики.

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. Представленные теоретические исследования являются важными в различных областях применения магнитных наночастиц и магнитных микрокапсул в живых системах для биовизуализации, лечения рака и генной терапии, а также решения проблем магнитной доставки лекарств и 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.

Достоверность результатов, полученных в работе, 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.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор проводил все теоретические исследования и обработку полученных данных, участвовал в анализе и обсуждении результатов, а также подготовке научных статей и апробации 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.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

- 1) Какие приближения использовались при создании теоретической модели? В чем существенная разница между моделью и реальной системой?
- 2) Проводилось ли тестирование, использованного алгоритма на каких-то известных примерах: движение магнитной жидкости в магнитного поля и др.?

- 3) Слайд 14. Почему не учитывалось броуновское движение частиц?
- 4) Какая толщина стенки капилляра принималась для расчетов в различных моделях?
- 5) Скорость частиц зависит от радиуса капилляра, в центре выше, около стенок практически равна нулю. Скорость движения в каком месте капилляра вы приравниваете к скорости потока, вызванной манитофоретической силой?

Соискатель, Салем Самия Фарук Ибрахим, ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию:

- 1) Расчеты проводились методом конечных разностей и использовались общие уравнения. Использовались три различных модуля: сначала моделировалось поведение жидкости, потом рассчитывалось магнитное поле и затем траектории частиц в жидкости и магнитном поле.
- 2) Полученные результаты сравнивали с известными результатами для трех параметров: частиц, жидкости и магнитного поля.
- 3) Нет, не учитывалось. Это уравнение описывает движение частиц в крови в наложенном магнитном поле. Это уравнение состоит из двух компонентов: первый – учитывает движение частиц в крови без магнитного поля за счет увлечения потоком; второй – это магнитная сила, созданная внешним магнитом. Таким образом, общая сила в этой модели состоит из двух частей: это тянущей силы движения частиц в крови без наложенного магнитного поля. Второе уравнение описывает зависимость скорости движения магнитных наночастиц под действием двух сил: тянущей силы и магнитного взаимодействия.
- 4) Параметры, используемые в расчетах привязаны к экспериментальным значениям. Эти параметры относятся к размерам частиц, сосудов крови и магнитов.
- 5) Скорость частиц определяется двумя компонентами: движением жидкости и манитофоретическим воздействием, т.е. справедливо в любой точке сосуда.

На заседании 14 марта 2022 года диссертационный совет за решение актуальной задачи биофизики, заключающейся в разработке модели для описания движения магнитных наночастиц и микрокапсул 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, принял решение присудить Салем Самия Фарук Ибрахим ученую степень кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2 – «Биофизика».

При проведении тайного электронного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 3 человек, участвующих в интерактивном режиме, 8 докторов наук по специальности 1.5.2. - Биофизика из 21 члена списочного состава совета, проголосовали: за - 16, против - 0, воздержались - 0.

Зам. председателя диссертационного совета

д.ф.-м.н., с.н.с.



Дербов Владимир Леонардович

Учёный секретарь диссертационного совета

д.ф.-м.н., доцент

Генина Элина Алексеевна

14.03.2022 г.