

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор
Пермского государственного
национального исследовательского
университета,
доктор физико-математических наук,
Макарихин Игорь Юрьевич

16 сентября 2018



О Т З Ы В

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

"Пермский государственный национальный исследовательский университет"
на диссертацию Абубакра Али Фатхи Габера:

«Математическое моделирование динамики магнитной частицы во внешнем поле»,
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
по специальности

05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Актуальность темы. Магнитная гипертермия является перспективным методом лечения опухолевых заболеваний. В основе метода положена возможность локального нагрева опухолевой области организма используя тепловыделение магнитных частиц под действием переменного магнитного поля. Эффективность метода по принципу "не навреди" задает достаточно узкий диапазон рабочих температур от 42 до 46 °С, который обеспечивает гибель опухолевых клеток, обладающих пониженной тепловой резистивностью, и сохранение клеток здоровой ткани.

С практической точки зрения задача сильно усложняется тем, что методы непосредственного измерения температуры внутри и в окрестности нагреваемой области, не совершенны. Поэтому математическое моделирование процессов тепловыделения и распространения температуры в биологической ткани остается пока практически единственным методом предсказания тепловых, а, следовательно, терапевтических результатов применения *in vivo* магнитной гипертермии.

Различным аспектам магнитной гипотермии посвящена достаточно обширная на-

учная литература. Однако в подавляющем числе известных теоретических работ по магнитной гипертермии рассматриваются либо одиночные сферические частицы, либо используется приближение невзаимодействующих частиц, находящихся в некоторой бесконечной среде. В реальных условиях, как показывает опыт, приближение невзаимодействующих частиц может нарушаться. Кроме того, одиночные сферические и невзаимодействующие ансамбли частиц не в состоянии обеспечить нужный терапевтический эффект при лабораторных значениях переменных магнитных полей. Учитывая, что диапазон допустимых изменений температуры опухолевой области составляет всего несколько градусов, неучтенные в теории эффекты могут оказывать решающее влияние на конечный терапевтический эффект. Поэтому изучение влияния магнитного взаимодействия частиц, а также влияния формы частиц и их агрегатов на величину гипертермического эффекта представляет собой актуальную и очень важную задачу.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Математические модели, развитые в диссертационной работе, основаны на регулярных методах теории статистической физики и механики (методы вириального разложения), которые, в рамках их применимости (небольшие концентрации частиц) могут рассматриваться как строгие. Численные расчеты выполнены классическим методом Рунге-Кутты. Их точность, для ряда предельных ситуаций, протестирована сопоставлением с аналитическими расчетами. Расчет температурного поля вблизи нагреваемой опухолевой области выполнен при помощи корректных численных методов с выбором расчетных шагов по времени и координате, обеспечивающим сходимость метода. Точность вычислений протестирована сопоставлением расчетов с различным выбором шага.

Оценка новизны и практической значимости. В качестве новых научных результатов рецензируемой работы необходимо отметить следующие ее положения:

В области математического моделирования.

- На основе уравнений гидромеханики суспензий несферических частиц предложена математическая модель динамики эллипсоидальной частицы в ньютоновских и вязкоупругих несущих жидкостях, а также в упруговязких средах, моделирующих биологические жидкости и ткани. Исследовано и показано влияние формы частицы и механических свойств несущей среды на величину гипертермического эффекта.
- На основе регулярных методов статистической физики и гидромеханики развиты математические модели динамики магнитно-взаимодействующих броуновских и неброуновских ферромагнитных частиц; исследовано и показано влияние взаимодействия частиц на интенсивность тепловыделения в ансамблях этих частиц.
- Развита математическая модель и распространения тепла в биологической ткани со сферической опухолевой зоной, нагреваемой магнитогипертермическим методом.

В области численных методов.

- Предложен метод численного решения задачи о распространении тепла вблизи нагреваемой сферической опухолевой зоны в биологической ткани с учетом молекулярного теплообмена и теплообмена за счет циркуляции крови.
- Протестирована точность метода Рунге-Кутты применительно к решению задач о динамике магнитных частиц в средах с различными механическими свойствами.

В области комплексов программ.

- Создан вычислительный модуль, позволяющий пользователям определять зависимость интенсивности тепловыделения для физически различных ситуаций, типичных для организации магнитной гипертермии (эллипсоидальные частицы в ньютоновской, вязкоупругой и упруговязкой среде; магнитно-взаимодействующие броуновские и не броуновские частицы; иммобилизованные частицы с неелевским механизмом перемагничивания) в виде функции от интенсивности приложенного поля и его частоты.

Практическая значимость диссертации состоит в научном обосновании выбора оптимальных, с точки зрения медицинского применения, значений напряженности и частоты управляющего магнитного поля, размеров, формы и концентрации частиц.

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Полный объем диссертации 144 страницы текста с 44 рисунками, 3 таблицами и 7 приложениями. Список литературы содержит 127 наименований. Каждая глава диссертации содержит обобщение полученных результатов. В заключении сформулированы основные выводы и результаты диссертационной работы, которые хорошо аргументированы и обоснованы в ходе описания проведенного исследования.

Основные результаты исследований опубликованы в 17 печатных работах. Из них 5 статей в рецензируемых изданиях рекомендованных ВАК РФ, все из которых входят в базу данных Web of Science. Материалы диссертации прошли хорошую апробацию на 10-ти Российских и Международных конференциях. Рукопись диссертации написано хорошим научным языком. Стилль изложения доказательный. Автореферат соответствует рукописи диссертации.

Замечания по диссертационной работе. Отмечая достоинства диссертационной работы, ее практическую значимость и научную новизну, тем не менее, при обсуждении работы возникло ряд замечаний:

1. Кривая 2 на рис. 1.5 имеет максимум производной $d\theta/dt$. Хотелось бы уточнить физическую природу такого максимума. Тем более что по данным автора, значения максимума увеличиваются с ростом форм-фактора частиц.
2. При анализе эффекта вязкоупругости несущей жидкости (гл.1, раздел 1.4) использована модель Максвелла. Насколько оправдано использование такой модели для реальной биологической среды. Есть ли этому экспериментальные или иные подтверждения?

3. Фраза "Расчеты интенсивности тепловыделения для двух различных величин амплитуды поля, представленные на рис. 2.4, показывают, что частота, соответствующая максимуму производства тепла, увеличивается с полем", приведенная на стр. 54 диссертации, по-видимому, не совсем корректна: на рис. 2.4 нет указанных максимумов.
4. При сравнении аналитического и численного решений зависимости скорости роста температуры от частоты поля (рис. 3.6 стр. 77, например) лучше было бы использовать относительные значения. Тогда погрешность числовой модели была бы более наглядной и информативной.
5. При построении пользовательского интерфейса (рис. 5.3а,б) следовало бы указать единицы измерения размерных величин и предусмотреть "Help", поясняющий математические модели, внесенные в компьютерный модуль. Эта небольшая "мелочь" была бы приятна конечному пользователю.
6. В тексте диссертации имеются отдельные опечатки: "выберать", стр. 108; "Стоимость" в колонке таблицы 2.1, стр. 52; "коэффициент" – стр. 72, но их количество существенно ниже среднестатистической диссертационной работы. На рис. 4.3 и 4.4 мощность тепловыделения P дана в W/m^2 , а не в W/m^3 . Не совсем корректно выглядит использование смешанной в русской и англоязычной транскрипции обозначения единиц измерения, в частности не понятно обозначение единицы измерения магнитной постоянной μ_0 – [Т А/м], данное в таблице 1.1 на стр.29.

Сформулированные замечания имеют в основном методический характер и не снижают ценности диссертационной работы в целом. Основные выводы по работе являются обоснованными и логично следуют из массива представленных данных.

Рекомендации по использованию. Развитые в диссертации методы математического моделирования величины гипертермического эффекта могут быть использованы во всех исследовательских лабораториях, занимающихся проблемами применения магнитных наночастиц в медицинских технологиях. В том числе: Институте Физики Металлов УрО РАН, Институте Механики Сплошных Сред УрО РАН; на физическом факультете Балтийского федерального университета, на кафедре магнетизма Московского государственного университета, в Уральском медицинском университете, Пермском медицинском университете.

Заключение. Считаем, что диссертационная работа Абубакра Али Фатхи Габера «Математическое моделирование динамики магнитной частицы во внешнем поле» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой изложены новые научно обоснованные теоретические модели, развиты численные методы решения и выполнено математическое моделирование актуальных задач магнитной гипертермии. Диссертация отвечает критериям "Положения о порядке присуждения ученых степеней", в том числе всем требованиям п. 9, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Абубакр Али Фатхи Габер заслуживает присуждения

ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Диссертация Абубакра Али Фатхи Габера заслушана и обсуждена на заседании кафедры теоретической физики ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», протокол № 3 от 9 сентября 2016 г.

Заведующий кафедрой теоретической физики
Пермского государственного национального исследовательского
университета доктор физико-математических наук,
доцент Демин Виталий Анатольевич.
e-mail: demin@psu.ru,
(342)239-62-27

/В.А. Демин/

614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
ФГБОУ ВО "Пермский государственный национальный
исследовательский университет,
www.psu.ru, e-mail: info@psu.ru, (342) 239-64-35



сма
Виталий