

**Отзыв официального оппонента на диссертацию
на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук
Лю Наньнань
на тему: «Изучение механизмов тепловыделения в магнитных
наночастицах, перспективных для лечения рака с помощью магнитной
гипертермии: магнитотепловые свойства наночастиц феррита ZnMn»
по специальности 1.3.12 Физика магнитных явлений**

Актуальность темы. Диссертационная работа Лю Наньнань посвящена экспериментальному исследованию трилеммы магнитной гипертермии (МГ) «амплитуда-частота-размер», подразумевающей нахождение оптимального баланса между частотой, амплитудой магнитного поля и размером магнитных наночастиц (МНЧ) для их наиболее эффективного использования в целях МГ. Этот метод имеет ряд преимуществ перед традиционными способами лечения, такими как химиотерапия и лучевая терапия. Он позволяет более точно воздействовать на опухоль, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей. В качестве МНЧ в работе использовались наночастицы феррита Zn-Mn с различным содержанием цинка и марганца. Оптимизация технологии использования МНЧ в качестве активного агента при проведении МГ является актуальной задачей терапии онкологических заболеваний.

Необходимым условием для безопасного использования гипертермии в клинической практике является значительное сокращение побочных эффектов в виде сопровождающего процедуру МГ нежелательного нагрева здоровых тканей при эффективном локальном нагреве опухолевых клеток. Решение данной проблемы требует комплексных исследований с целью поиска наночастиц, обладающих оптимальными магнитотепловыми свойствами, а также оптимизации трилеммы МГ «амплитуда-частота-размер» в пределах физиологического критерия Брезовича (произведение частоты на амплитуду магнитного поля не должно превышать $10^9 \text{ A}/(\text{m} \cdot \text{c})$). Одной из основных задач МГ является повышение эффективности тепловыделения МНЧ в диапазоне

полей, которые одобрены для применения в клинической практике. Продемонстрированные в работе результаты открывают перспективы новых эффективных решений в области применения метода магнитной гипертермии в качестве противораковой терапии

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Результаты и выводы диссертационного исследования обладают научной новизной, фундаментальной и практической значимостью. Основными новыми научными результатами являются следующие:

- 1) Было изучено тепловыделение ряда МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ с различным содержанием цинка $x=0$; $x=0.05$; $x=0.10$; $x=0.15$; $x=0.20$; $x=0.25$; $x=0.30$ в высокочастотных ЭМП (50-300 кГц) с действующими значениями амплитуды до 200 Э.
- 2) Продемонстрирована сверхквадратичная зависимость тепловыделения для МЧН феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15$ и 0.2) от амплитуды магнитного поля в диапазоне действующих значений 60-100 Э. Использование этой особенности может значительно повысить эффективность тепловыделения, не повышая частоту ЭМП.
- 3) Изучены вклады различных механизмов в эффективность тепловыделения МНЧ. Показано, что для суперпарамагнитных частиц характерен механизм неелевской релаксации, для более крупных ферромагнитных – гистерезисный механизм. Показана активация броуновского механизма релаксации суперпарамагнитных частиц при изменении вязкости окружающей среды.
- 4) Показано влияние отжига и коллоидной стабилизации МНЧ на их магнитотепловые свойства. Было продемонстрировано, что после как отжига, так и коллоидной стабилизации олеиновой кислотой, критический суперпарамагнитный размер МНЧ увеличивается, что влияет на их тепловыделение.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается использованием обоснованных физические моделей; использованием сертифицированных лабораторных приборов и программного обеспечения; удовлетворительным соответствием результатов работы и ее отдельных частей известным результатам (численным и экспериментальным), полученным другими авторами.

Результаты исследования, представленного в диссертации соискателя Лю Наньнань, имеют **практическую ценность** для разработки новых методов лечения онкологических заболеваний. В частности, результаты исследования могут быть применены при создании новых лекарственных препаратов, а также для совершенствования и повышения эффективности технологий магнитной гипертермии.

Структура диссертации включает введение, 4 главы, выводы, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Работа изложена на 132 страницах, содержит 59 иллюстраций и 4 таблицы. Список литературы включает 74 наименования.

Во введении излагаются цели и задачи работы, актуальность, научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, научные положения, выносимые на защиту, достоверность результатов, апробация работы, сведения о публикациях по теме диссертации и личном вкладе автора.

Первая глава посвящена обзору литературы по теме диссертации, в которой описаны свойства наночастиц, развитие магнитной гипертермии и проблем, стоящих на пути широкого использования метода и др.

Во второй, методической главе диссертации, описаны материалы и экспериментальные методики. Особое внимание уделено магнитотепловым измерениям и исключению паразитных эффектов.

В третьей и четвертой главе представлены результаты исследований:

Третья глава посвящена магнитотепловым свойствам наночастиц феррита ZnMn с различным содержанием цинка. SAR наночастиц феррита

ZnMn (с содержанием цинка 10-20%) имеет сверхквадратическую зависимость от амплитуды магнитного поля. Другими словами, тепловыделение с амплитудой растет быстрее, чем энергия используемого электромагнитного излучения, что позволяет уменьшать частоту используемого излучения за счет пропорционального увеличения амплитуды.

В четвертой главе приведены результаты исследований для модифицированных частиц: отожженные наночастицы также демонстрируют суперквадратичную зависимость SAR от магнитного поля, но максимальный размер суперпарамагнитных наночастиц отличается. Это связано с магнитными свойствами наночастиц до и после отжига. Магнитотепловые свойства коллоидных МНЧ феррита ZnMn типичны для суперпарамагнитных МНЧ: незначительная коэрцитивная сила, нулевая остаточная намагниченность и удельное поглощение энергии, обычно квадратично связанное с амплитудой магнитного поля. Это можно объяснить влиянием таких факторов, как более широкое распределение по размерам, низкая магнитная анизотропия и незначительные межчастичные диполь-дипольные взаимодействия.

Среди достоинств диссертации стоит отметить внушительный объем проделанной работы, продуманную структуру диссертации: наличие списка сокращений, подробное описание методики измерения магнитотепловых свойств и исключения паразитных эффектов).

При общей высокой оценке диссертационной работы следует отметить ряд замечаний:

1. Автору диссертации следовало бы отметить, что магнитная гипертермия является одним из возможных гипертермических приемов онкологической терапии. Известны микроволновая, лазерная и акустическая гипертермии. Кроме того, было бы полезно обозначить различия тепловой МГ терапии и способов механического подавления опухолевых клеток с помощью асимметричных МНЧ, колеблющихся в

переменном магнитном поле. В диссертации надо бы все это сравнить и подчеркнуть особые преимущества МГ.

2. Для реализации гипертермических процедур исключительное значение имеют корректные способы измерения температуры, в особенности, неинвазивные. В данной работе для этих целей использованы магнитометрические устройства разработки Группы АМТ&С и термометрические контактные датчики. Однако полезные для подтверждения оптимальности использованных средств ссылки на иные возможные приемы локального измерения температуры объекта в условиях МГ не приводятся.

3. В тексте работы имеются англоязычные аббревиатуры (например, VSM, XRD, IRM и др.), расшифрованные только на русском языке, поэтому достоверность их толкования вызывает определенные сомнения.

Тем не менее, указанные недостатки не сказываются на общей положительной оценке работы. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.3.12 «Физика магнитных явлений» (по физико-математическим наукам), критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, она оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Представленная диссертация соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Лю Наньнань заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.12. «Физика магнитных явлений».

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук,
профессор, профессор кафедры медицинской физики физического факультета
(Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования) «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Пирогов Юрий Андреевич

Контактные данные:

тел.: +7 495-9391669, e-mail: yuri937@gmail.com
Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:
01.04.03 - Радиофизика

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва Ленинские горы, дом 1, строение 2, МГУ,
физический факультет

Тел.: +7 495 939-31-60; e-mail: kadr@physics.msu.ru (адрес отдела кадров)

Подпись сотрудника Физического факультета МГУ
Пирогов Юрий Андреевич удостоверяю: