

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертационную работу Лю Наньнань

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

Соискатель ученой степени на основании представленной диссертации гражданка КНР Лю Наньнань в течение 2020 -2024 гг.. занималась научно-исследовательской работой в рамках обучения в аспирантуре физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, конкретно - на кафедре общей физики и физики конденсированного состояния. До поступления в аспирантуру в 2020 г. она в течение года изучала русский язык в Институте русского языка и культуры МГУ.

В качестве направления научной деятельности Лю Наньнань выбрала изучение и оптимизацию метода магнитной гипертермии для лечения онкологических заболеваний. Соискатель в течение 4 лет активно занималась изучением теоретических основ механизма магнитной гипертермии, физико-химических свойств магнитных наночастиц и методов их синтеза, настойчиво осваивала экспериментальные методы исследований, необходимые для работы над поставленной проблемой, активно участвовала в научной деятельности группы. На основании значимых результатов, полученных и опубликованных в международных реферируемых научных изданиях, научная деятельность Лю Наньнань в рамках обучения в аспирантуре МГУ была поддержана именной стипендией Китайской Народной Республики.

Диссертация Лю Наньнань посвящена изучению и повышению эффективности перспективного метода лечения онкологических заболеваний –**магнитно-жидкостной гипертермии (МГ)**. Этот метод был предложен и начал активно изучаться физиками, химиками и биотехнологами около 20 лет назад. Он использует новый подход к накоплению тепловой энергии в глубоких тканях, позволяющий преодолеть физиологические ограничения традиционной термообработки, не позволяющие применять обычный нагрев для терапии онкозаболеваний. После введения в злокачественную ткань жидкости, содержащей наноразмерные магнитные частицы (МНЧ) и воздействия на эту область внешним магнитным полем мощность поля преобразуется в тепло, губительное для больных клеток и безопасное для здоровых. Таким образом магнитно-жидкостная гипертермия позволяет осуществлять точный региональный избирательный нагрев внутри тела человека без инвазивного вмешательства.

В настоящее время метод МГ активно изучается как теоретиками, так и экспериментаторами, работающими в области физики и химии магнитных наночастиц. Практическое применение метода МГ для лечения онкологических больных впервые было реализовано в начале 2000-х годов

немецкой компаний MagForce NT GmbH (<https://magforce.de/>), которая разработала процедуру МГ NanoTherm® Therapy System (NTTS) и занимается ее постоянным совершенствованием для лечения различных видов рака. В настоящее время процедура МГ NTTS является первой и единственной методикой на основе нанотехнологий, одобренной в Европе в качестве терапии для лечения рецидивирующей глиобластомы, смертельной опухоли головного мозга. В качестве МНЧ для процедуры NTTS используются широко изученные частицы магнетита (Fe_3O_4) и маггемита ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) железа.

Для существенного продвижения методики МГ в качестве лечебной процедуры в медицинскую практику необходимо максимально оптимизировать как состав и магнитные свойства применяемых наночастиц и их жидкостных носителей, так и параметры воздействующего электромагнитного поля.

Диссертация Лю Наньнань посвящена решению ключевой проблемы в области оптимизации метода МГ: повышению эффективности преобразования энергии электромагнитного поля в тепловую энергию (SAR) при использовании стабильных, нетоксичных и биосовместимых жидкостей или коллоидов, содержащих магнитные наночастицы. Для повышения эффективности нагрева с одной стороны необходимо увеличивать значение частоты f и амплитуды H внешнего переменного магнитного поля, с другой стороны, эти параметры поля должны соответствовать критерию Брезовича: физиологические аспекты безопасности пациента налагают ограничение на диапазон используемых частот и амплитуд магнитного поля, а именно: $f * H < 10^9 \text{ A}/(\text{m} * \text{c})$.

Таким образом, при работе над темой диссертации соискателю пришлось решать трилемму магнитной гипертермии: «поле-размер-состав» - нахождение оптимального баланса между частотой и амплитудой магнитного поля, а также размером (составом) МНЧ для повышения эффективности метода МГ при лечении злокачественных опухолей.

Исследования проводились на примере перспективных для применения в МГ биосовместимых МНЧ феррита цинка ZnMn . В ходе выполнения экспериментальной части работы использовалось измерительное оборудование для рентгенофазового анализа, просвечивающий электронный микроскоп, вибрационный магнитометр, устройства для калориметрии переменного магнитного поля.

Анализ расчетных и экспериментальных результатов, полученных при работе над диссертацией, позволил соискателю сделать интересные теоретические и практические выводы, способные существенно продвинуть проблему оптимизации метода МГ и расширить знания о магнитотепловых свойствах наночастиц феррита ZnMn :

- Для крупных МНЧ феррита $\text{Zn}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ ($x = 0.15$ и 0.2) выявлена сверхквадратичная (~ 5 -й степени) зависимость SAR от амплитуды магнитного поля в диапазоне действующих значений поля 60–100 Э, в то время как для более мелких частиц ($x = 0.25$, $x = 0.3$) зависимость SAR

тяготеет к традиционному для МНЧ квадратичному закону. *Этот вывод ставит под вопрос традиционный подход к увеличению SAR, основанный на минимизации амплитуды и увеличении частоты поля, и предлагает улучшенную стратегию: увеличение амплитуды поля при максимальном уменьшении частоты.*

- Установлено, что с учетом критерия Брезовича в целях клинической практики применения данного вида МНЧ для МГ наиболее целесообразен выбор амплитуды и величины поля вблизи значений 100 Э и 0.1 МГц соответственно. *Этот вывод позволяет использовать на практике существенно меньшие частоты по сравнению с традиционно используемыми в настоящее время при МГ, что делает процедуру МГ более безопасной.*
- Установлено значительное влияние отжига МНЧ на механизм тепловыделения и величину SAR: предельный размер суперпарамагнитных частиц смещается в сторону больших диаметров: с 13 нм для неотожженных частиц до 25 нм для отожженных МНЧ.
- Обнаружен разный механизм релаксации и, следовательно, разный характер зависимости параметра SAR для различного типа жидкостных носителей МНЧ: для коллоидных МНЧ ZnMn феррита, стабилизированных олеиновой кислотой, проявляется неелевский механизм релаксации, соответствующий суперпарамагнитным частицам, в то время как водные суспензии непокрытых частиц демонстрируют доминирование гистерезисного механизма нагрева.

За время работы над диссертацией Лю Нананань проявила ответственность, самостоятельность и заинтересованность, показала себя способным физиком-экспериментатором, быстро освоила новые сложные технологии и методы расчетов. В настоящее время она является квалифицированным специалистом, имеющим хорошую теоретическую подготовку, владеющим современными экспериментальными навыками, методами компьютерной обработки результатов экспериментов и численного моделирования. По теме диссертации опубликовано 7 статей в реферируемых научных изданиях, из них одна публикация в журнале первого квартиля (APL), 5 статей в журналах, индексируемых в базе данных РИНЦ, 4 статьи – в Web of Science и Scopus, 4 статьи в трудах всероссийских и международных конференций. Лю Нананань неоднократно выступала на российских и международных научных конференциях, а также представляла специальные темы на симпозиумах и семинарах.

Подготовленная диссертация хорошо оформлена, автореферат полностью отражает ее содержание.

Считаю, что диссертационная работа имеет высокий научный уровень, представляет собой законченное научное исследование, соответствует специальности 1.3.12 Физика магнитных явлений и удовлетворяет

требованиям «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова». Рекомендую диссертационную работу Лю Наньнань к защите на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по 1.3.12 Физика магнитных явлений.

Научный руководитель,
доктор физико-математических наук,
профессор,
профессор кафедры общей физики и
физики конденсированного состояния
физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова



Тишин А.М.

Подпись Тишин А.М. удостоверяю: