

«УТВЕРЖДАЮ»

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский
государственный университет науки и
технологий имени академика
М.Ф. Решетнева»,

проректор по научной и инновационной
деятельности,
д.ф.-м.н., проф.



Логинов Юрий Юрьевич

«26» декабря 2023 г.

ОТЗЫВ

**Ведущей организации на диссертационную работу Костюкова Артема
Станиславовича «Оптические и механические методы терапии
злокачественных новообразований с использованием плазмонных и
магнетитовых наночастиц, функционализированных аптамерами»,
представленную на соискание ученой степени кандидата физико-
математических наук по специальности 1.3.6. Оптика**

Актуальность работы

Бурное развитие биомедицинских технологий, применяющих наночастицы для терапии и диагностики породили целый пласт прикладных задач. Экспериментальные и теоретические исследования здесь успешно дополняются компьютерным моделированием. В частности, представляет интерес изучение различных процессов, происходящих в злокачественной клетке, связанной с наночастицей. Поиск и понимание новых эффектов в такой системе позволяет проводить разработку новых и усовершенствованием существующих методов терапии. Сюда можно отнести гипертермию, механическую терапию и даже нано-хирургию. Сложность процессов, происходящих в таких системах на наноуровне требует одновременного решения взаимосвязанных задач, касающихся поведения электронной, магнитной, механической и тепловой подсистем. В решении столь сложной проблемы применение компьютерного моделирования играет важнейшую роль. В этой связи представленная работа, посвященная моделированию процессов

нагрева лазерным импульсом плазмонных наночастиц связанных с клеточной мембраной и связанных с этим, явлений, а также исследованию деталей магнитомеханической терапии в условиях связи магнитных наночастиц с клеточной мембраной, представляется весьма актуальной.

Оценка проведенного исследования и полученных результатов

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка литературы.

Во введении автор обосновал актуальность работы, сформулировал ее задачи, отметил новизну, научное и практическое значение результатов, а также привел сведения об апробации работы.

В 1-й главе дается обзор работ, касающихся темы диссертационной работы. Приведены сведения о запуске процесса гибели злокачественных клеток за счет тепловых и механических воздействий с участием наночастиц. Рассмотрены преимущества избирательного использования функционализированных наночастиц. Обсуждаются публикации об особенностях нагрева среды и закипания жидкости вблизи металлических наночастиц, нагреваемых лазерным излучением. Рассмотрены работы по магнитомеханической терапии.

Во 2-й главе описана так называемая плазмонная фототермическая терапия - метод гипертермии, заключающийся в локальном нагреве злокачественной клетки, связанной с плазмонной наночастицей. Лазерное излучение приводит к нагреву наночастицы, и последующей передаче тепла окружению (клеточной мембране). Решая задачу теплопереноса, автор показывает, что применение композитных наночастиц с ядром из оксида цинка, допированного алюминием, и оболочкой из золота должно повысить эффективность нагрева в сравнении с частицами, содержащими ядро, традиционно применяемого в такой технологии, кварца. Также показана возможность реализации более эффективного нагрева при управлении интенсивностью лазерного импульса.

В 3-й и 4-й главах, численно исследованы явления, происходящие в системе «стенка клеточной мембраны, связанная с наночастицей в водной среде при нагреве наночастицы лазерным излучением выше температуры испарения воды». В этом случае, вблизи частицы формируется паровая полость, что влечет за собой ряд сложных процессов, связанных как с теплопереносом, так и с механическими смещениями.

3-я глава посвящена детальной разработке компьютерной модели явления. В используемой компьютерной модели автор учитывает особенности фазового перехода с учетом особенностей наноразмерного кипения. Подробно обсуждается разбиение на конечные элементы, необходимое для корректного исследования неоднородного распределения температуры и его временной эволюции. В итоге при моделировании автор наблюдает возникновение областей с высоким давлением, способным повреждать расположенную рядом мембрану. Автор верифицирует свои расчеты с помощью моделирования в пакете ANSYS Fluent.

В **4-й главе** разработанная модель применена для детальных численных исследований явлений, сопутствующих формированию паровых полостей. Обосновывается утверждение, что явления, связанные с формированием паровой полости, могут быть использованы как потенциальный подход к терапии злокачественных заболеваний. Кроме того, моделирование позволило выявить ранее не наблюдавшиеся в данном явлении особенности.

Пятая глава посвящена моделированию механического воздействия наночастиц на поверхность, к которой они прикреплены связующим звеном. Эта задача рассматривается в контексте технологии магнитомеханического воздействия магнитной наночастицей на мембрану злокачественной клетки. Поскольку в литературе уже имеются сообщения об успехе такого терапевтического подхода с применением магнетитовых частиц в низкочастотном магнитном поле, автор, с помощью моделирования, подводит численную базу под данную технологию. Используя в расчетах параметры частиц, обеспечивающие успешные результаты терапии, а также учитывая ряд особенностей, связанных с динамикой как самих наночастиц, так и их магнитного момента, автор оценивает силу, действующую со стороны частицы на поверхность мембраны и трансмембранный белок интегрин. Используются как расчеты методом броуновской динамики, так и с помощью пакета ANSYS Fluent. В итоге, автор устанавливает условия для реализации силы, необходимой для запуска апоптоза. Показано, что для этого необходимо слипание частиц в агрегаты вблизи точки воздействия.

К наиболее **важным научным результатам**, полученным диссертантом, можно отнести следующее:

Показано, что применение в технологии фототермической терапии композитных наночастиц с ядром из оксида цинка, допированного алюминием, и оболочкой из золота повышает эффективность нагрева в сравнении с

частицами, содержащими ядро кварца, традиционно применяемого в данной технологии.

Показана возможность реализации более эффективного нагрева при управлении интенсивностью лазерного импульса.

Детально разработана и верифицирована компьютерная модель формирования и дальнейшего поведения паровой полости в водной среде вблизи наночастицы, нагреваемой лазерным импульсом.

Показано, что явления, связанные с формированием паровой полости, могут быть использованы как потенциальный подход к терапии злокачественных заболеваний.

С помощью моделирования выполнена оценка сил, действующих со стороны магнитной наночастицы на поверхность, с которой она связана (клеточной мембраны), и трансмембранный белок интегрин. Установлены условия для реализации силы необходимой для запуска апоптоза. Показано, что для этого необходимо слипание частиц в агрегаты вблизи точки воздействия.

Практическая значимость работы состоит в том, что ее результаты могут быть полезны при разработке новых подходов к терапии злокачественных заболеваний, а также, в целом, для использования в нанотехнологиях использующих тепловые оптические и магнитные процессы для выполнения различных задач на наномасштабе.

Рецензируемая работа не свободна от отдельных недостатков.

1. Структура диссертации вызывает некоторые вопросы. Например, неясна необходимость разбивать материал, связанный с исследованиями паровых полостей на две отдельные главы.
2. Существенным предположением при моделировании в главах 2, 3 и 4 является нулевой суммарный электрический заряд частицы. Однако, при воздействии лазерного импульса на частицу, это условие может не выполняться в следствии фотоэффекта. Это требует дополнительных пояснений.
3. Смысловой акцент в 3-й и 4-й главах делается на ударном механическом воздействии на мембрану связанному с формированием паровой полости. Можно предположить, что последующий коллапс парового пузырька приведет к еще более катастрофическим механическим явлениям. К сожалению, в работе это не обсуждается.

4. Очень быстрые процессы, происходящие, на наномасштабе, требуют отдельного обсуждения применимости макроскопических уравнений теплопереноса и динамики частиц. К сожалению, такого обсуждения в работе нет.

Отметим, что данные замечания носят рекомендательный, либо дискуссионный характер и не портят общего положительного впечатления от важной, интересной и емкой работы.

Общий вывод

Анализ диссертации Костюкова А.С. позволяет сделать заключение о достаточно высоком научном уровне и практической значимости полученных в ней результатов. В целом, материал подается автором в логической последовательности, продиктованной поставленной целью и раскрывающими ее задачами. Математический аппарат используется соискателем корректно. Результаты работы хорошо опубликованы и прошли всестороннюю апробацию на российских и международных конференциях.

В целом, считаем, что работа Костюкова А.С. представляет собой самостоятельное законченное исследование, в котором содержится решение важной научной задачи, связанной с моделированием процессов в системе «наночастица – клеточная мембрана» при оптическом и магнитном воздействии в условиях близких к реализующимся в эксперименте. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и представленные в ней выводы. Профиль диссертации соответствует формуле специальности 1.3.6. – (оптика), а сама работа по своему научному уровню, значению и достоверности результатов соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и удовлетворяет требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней». Таким образом, Костюков Артем Станиславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата физ.-мат. наук по указанной выше специальности.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на рабочем семинаре кафедры физики (протокол № 5 от 25 декабря 2023г).

Отзыв подготовил:

доктор физико-математических наук, профессор,

зав. кафедрой физики

Аплеснин Сергей Степанович

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный университет науки и
технологий имени академика М.Ф. Решетнева»

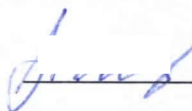
Адрес: 660037, Сибирский федеральный округ,
Красноярский край, г. Красноярск, проспект им.
газеты Красноярский рабочий, 31

Тел. +7(391) 243-26-35

Факс +7(391)243-89-23

E-mail: aplesnin@sibsau.ru

Я, С.С. Аплеснин, даю своё согласие на включение своих персональных данных в
документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую
обработку.

 Аплеснин С.С.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Костюкова Артема Станиславовича «Оптические и механические методы терапии злокачественных новообразований с использованием плазмонных и магнетитовых наночастиц, функционализированных аптамерами», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.6. Оптика

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева»
Сокращенное наименование организации	СибГУ им. М.Ф. Решетнева
Почтовый адрес организации	660037, Сибирский федеральный округ, Красноярский край, г. Красноярск, проспект им. газеты Красноярский рабочий, 31
Телефон организации	+7 (391) 291-90-56; +7 (391) 227-44-40; +7 (391) 264-47-09 (факс)
Адрес электронной почты организации	info@sibsau.ru
Адрес официального сайта организации в сети Интернет	https://www.sibsau.ru/
Список основных публикаций работников организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет: 1. L.V. Udod, S.S. Aplesnin, M.N. Sitnikov, E.V. Eremin, M.S. Molokeev, A.V. Shabanov, O.B. Romanova, A.M. Kharkov. Structural and Magnetic Transitions in the Bi₂Fe₄O₉/BiFeO₃ Composite. Journal of Alloys and Compounds, 2023. – Vol. 957. No 2. – P. 170445. 2. Л В Удод, С С Аплеснин, М Н Ситников, О Б Романова Исследование магнитоэлектрического эффекта и термоэдс в композитном железозамещенном пиростанате висмута Bi₂(Sn_{0,7}Fe_{0,3})₂O₇/Bi₂Fe₄O₉. ФТТ, 2023, т65, в 8, с 1361-1367. DOI: 10.21883/FTT.2023.08.56154.83 3. S.S. Aplesnin , F.V. Zelenov , S.V. Semenov , O.A. Bayukov Anomalies in the magnetic properties of bismuth-substituted diluted yttrium iron garnet Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Volume 582, 2023, 171030 https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2023.171030 4. Л.В. Удод, С.С. Аплеснин , М.Н. Ситников , О.Б. Романова , Х. Абдельбаки . Смягчение решеточных мод в области структурных фазовых переходов в композите Bi₂(Sn_{0,7}Fe_{0,3})₂O₇/Bi₂Fe₄O₉ Оптика и спектроскопия, 2023, том 131, вып. 8 с 1065-1074 DOI: 10.21883/000000000000. 5. С.В. Комогорцев, Л.А. Чеканова, О.Г. Шабанова, А.В. Шабанов, И.В. Немцев, Д.С. Незнахин, Е.А. Денисова, В.А. Фельк, А.А. Мохов, Р.С. Исхаков,	

Ослабление диполь-дипольного взаимодействия в ансамблях микросфер кобальта с немагнитным ядром, Физика Твёрдого Тела. 64 (2022) 1272.
<https://doi.org/10.21883/FTT.2022.09.52818.16HH>.

6. S. V. Stolyar, R.N. Yaroslavtsev, A. V. Tyumentseva, S. V. Komogortsev, E.S. Tyutrina, A.T. Saitova, Y. V. Gerasimova, D.A. Velikanov, M. V. Rautskii, R.S. Iskhakov, Manifestation of Stoichiometry Deviation in Silica-Coated Magnetite Nanoparticles, J. Phys. Chem. C. (2022). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c00349>.

7. S. V. Stolyar, S. V. Komogortsev, A.S. Gorbenko, Y. V. Knyazev, R.N. Yaroslavtsev, I.A. Olkhovskiy, D.S. Neznakhin, A. V. Tyumentseva, O.A. Bayukov, R.S. Iskhakov, Maghemite Nanoparticles for DNA Extraction: Performance and Blocking Temperature, J. Supercond. Nov. Magn. (2022).
<https://doi.org/10.1007/s10948-022-06233-5>.

8. Е.А. Денисова, Л.А. Кузовникова, С.В. Комогорцев, Р.С. Исхаков, И.В. Немцев, Н.А. Шепета, Модификация структуры и магнитных свойств частиц $Al_2O_3/Co(P)$ в процессе механоактивации, Химия в Интерессах Устойчивого Развития. 26 (2018) 495-499. <https://doi.org/10.15372/KhUR20180507>.

9. V.A. Fel'k, S. V. Komogortsev, Ferromagnetic resonance in a microtube, J. Appl. Phys. 129 (2021) 183904. <https://doi.org/10.1063/5.0045548>.

10. S.V. Komogortsev, S.V. Stolyar, L.A. Chekanova, R.N. Yaroslavtsev, O.A. Bayukov, D.A. Velikanov, M.N. Volochaev, P.E. Eroshenko, R.S. Iskhakov, Square plate shaped magnetite nanocrystals, J. Magn. Magn. Mater. 527 (2021) 167730.
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.167730>.

11. S. V Komogortsev, D.A. Balaev, A.A. Krasikov, S. V Stolyar, R.N. Yaroslavtsev, V.P. Ladygina, R.S. Iskhakov, Magnetic hysteresis of blocked ferrihydrite nanoparticles, AIP Adv. 11 (2021) 015329. <https://doi.org/10.1063/9.0000111>.

12. Ф.А. Бляхман, Э.Б. Макарова, П.А. Шабалдров, Ф.А. Фадеев, Т.Ф. Шкляр, А.П. Сафронов, С.В. Комогорцев, Г.В. Курляндская, Магнитные наночастицы как фактор, определяющий биосовместимость феррогелей, Физика Металлов и Металловедение. 121 (2020) 339–345. <https://doi.org/10.31857/S0015323020040026>.

«26» декабря 2023 г.

проректор по научной и инновационной
деятельности,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Сибирский государственный
университет науки и технологий имени академика
М.Ф. Решетнева»



Логинов Юрий Юрьевич