

ОТЗЫВ
официального оппонента на диссертационную работу
Белоусова Кирилла Ильича
«Моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ
при выборе конструкций и режимов функционирования микрофлюидных
устройств»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук
по специальности 01.04.01 – «Приборы и методы экспериментальной
физики»

Представленная на рассмотрение диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы из 202 наименований. Текст диссертации изложен на 176 страницах, содержит 93 рисунка и 28 таблиц.

Основные научные результаты опубликованы в 23 печатных трудах, из которых 7 входят в перечень журналов ВАК, в том числе 4 - в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science.

Актуальность темы диссертационной работы вытекает из важности проведения численного моделирования при создании новых микрофлюидных устройств и сравнении их разных конфигураций.

Методы электрофоретического разделения пробы широко используются при разделении белков, нуклеиновых кислот и других компонентов пробы, имеющих разную электрофоретическую подвижность. Одной из важных задач электрофоретического анализа является улучшение качества разделения компонентов, что и стало предметом исследования диссертанта.

При использовании для анализа специфических реакций (например, в случае ферментативного анализа) важной задачей является обеспечение воспроизводимого и быстрого смешивания реагентов. В микрофлюидных устройствах, в-основном, применяются ламинарные потоки жидкостей, что позволяет контролировать условия анализа, но при этом достижение эффективного и быстрого перемешивания компонентов реакции становится нетривиальной задачей, так как оно осуществляется в основном посредством диффузии. Поэтому исследование средств перемешивания в микрофлюидных чипах с иммобилизованными в них реагентами, которое выполнено в диссертационной работе, также является актуальной задачей.

В последнее время для анализа малых количеств веществ применяется микрофлюидика на основе капель, которые используются как своеобразные микрореакторы, в которых осуществляются взаимодействия компонентов пробы с реагентами. В этом случае также необходимо обеспечить быстрое и эффективное перемешивание компонентов реакции. В диссертации исследована возможность ускорения смешивания в капле за счет создания вихревых потоков внутри капли при ее формировании в асимметричной геометрии микрофлюидного чипа.

Выполненный литературный обзор свидетельствует о большой проделанной автором работе, однако охватывает в основном исследования зарубежных авторов и позволяет сформулировать *цель и задачи* диссертационной работы.

Цель работы – разработка физических и математических моделей и численное моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ, в устройствах микрофлюидики для обоснования конструкций микрофлюидных чипов и режимов проведения анализа, обеспечивающих его заданную точность и воспроизводимость.

Задачи исследования – выбор и обоснование математических моделей, методов и параметров численного моделирования для описания и анализа физических процессов в устройствах микрофлюидной техники; повышение эффективности проведения технологических операций на микрофлюидных устройствах – трех объектах исследования: чип для электрокинетического ввода реагента; чип для пассивного и активного механического перемешивания реагентов; чип для перемешивания реагентов с помощью формирования капель.

Подход автора при решении поставленных задач – ориентация на математическое моделирование и численное исследование процессов в элементах микрофлюидных устройств представляется правомерным и достаточно обоснованным.

В основе исследования - математические модели процессов каждого объекта исследования, воспроизводящие его схемное решение, геометрические и режимные параметры, свойства вещества и взаимосвязь комплекса протекающих процессов с сохранением их логической структуры и последовательности во времени.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) замена в числе Куранта и сеточном числе Пекле размера элемента сетки на среднее квадратичное отклонение, характеризующее ширину переходной области концентрации, позволяет при решении конвективно-диффузионных задач определить шаг времени метода конечных элементов, который обеспечивает уменьшение ошибки, связанной с нефизическими осцилляциями значений, при наименьших затратах расчетных ресурсов;
- 2) уменьшение величины дисперсии пробки жидкой пробы при её загрузке под действием электрического поля в микрофлюидном чипе для электрофоретического разделения компонент достигается использованием схемы простой крест, уменьшением ширины каналов и двухстадийным регулированием запирающих потенциалов: их повышением относительно потенциала в месте пересечения каналов при загрузке пробы в инжектор и понижением при её вводе в сепарационный канал;
- 3) активное механическое перемешивание с использованием режима импульсных колебаний жидкости с равномерным возрастанием частоты в

течение 3 секунд с 1 до 10 Гц и амплитудой расхода 2 мкл позволяет достичь равномерного распределения концентрации компонентов реакции (коэффициент вариации 0,03) в замкнутой восьмиугольной реакционной камере микрофлюидного чипа объемом 20 мкл;

4) расчет профиля скоростей жидкостей в двухфазной системе с заданной точностью обеспечивается выбором параметра мобильности метода фазового поля по разработанной процедуре, не требующей дополнительных экспериментальных исследований и основанной на оценке и сравнении скоростей на границе фаз с данными, вычисленными методом с явным выделением границы;

5) эффективное перемешивание реагентов на этапе формирования капель пиколитровых объемов в микрофлюидных устройствах достигается за счет использования асимметричных геометрий генераторов с фокусировкой потоков в системе пересекающихся каналов, при этом основное влияние на качество перемешивания оказывают отношение величин потоков дисперсной и непрерывной фаз и расстояние между точками присоединения боковых каналов к центральному вдоль его оси.

Кратко остановлюсь на содержании отдельных глав диссертации.

В первой главе выполнен анализ особенностей процессов конвективно-диффузионного массопереноса, характерных для микрообъемов жидкости. Приведены диапазоны изменения безразмерных критериев подобия, определяющих явления в микрофлюидных устройствах. Обоснован выбор уравнений Навье-Стокса и неразрывности для описания движения жидкости в микроканалах. Обоснован выбор закона Фика с конвективным членом для описания конвективно-диффузионного транспорта веществ. Обоснован выбор закона Фика с членом, учитывающим электрокинетическую составляющую, для описания электрокинетического управления пробой.

Также в первой главе для численного решения упомянутых выше дифференциальных уравнений в частных производных (в которых доминируют вязкостные члены, что свойственно ламинарным течениям в микрофлюидных устройствах) обоснован выбор метода конечных элементов. Приведена информация о выборе шага по пространству на основе сеточного числа Пекле и шага по времени на основе числа Куранта. Для проведения расчетных исследований выбрана САЕ-система инженерного анализа COMSOL Multiphysics, основанная на методе конечных элементов.

В завершении рассмотрены особенности физической реализации и моделирования процессов конвективно-диффузионного массопереноса веществ в микрофлюидных устройствах.

В последующих главах последовательно раскрываются вопросы: моделирования процесса электрофоретического разделения пробы на микрофлюидном чипе во 2 главе; перемешивания иммобилизованных реагентов на микрофлюидном чипе в 3 главе, перемешивания реагентов в микрофлюидных устройствах в 4 главе.

Вторая глава посвящена вопросам моделирования электрокинетического ввода пробы для электрофоретического разделения компонентов на микрофлюидном чипе.

Для определения точности решения конвективно-диффузионных задач выполнено исследование продольной и поперечной диффузии в микроканале в двумерной постановке для различных коэффициентов диффузии, шагов по пространству и по времени с применением линейных и квадратичных базисных функций. По результатам исследований сформулировано первое положение научной новизны и выработаны рекомендации для снижения ошибок решения конвективно-диффузионных задач.

Далее во второй главе приведены численные исследования процессов электрофоретического ввода пробы в двухмерной постановке (приведена постановка задачи, расчетная область, решаемые уравнения, граничные и начальные условия, физические параметры и параметры численного решения). Проведено сопоставление результатов моделирования с экспериментальными данными по распределению флуоресцеина в каналах микрофлюидного чипа при загрузке и вводе пробы. По результатам расчетных исследований различных схем загрузки пробы сформулировано второе положение научной новизны.

Третья глава посвящена моделированию перемешивания и высвобождения реагентов, иммобилизованных на микрофлюидном чипе. Выполнены расчетные исследования следующих процессов: пассивное перемешивание при растворении вещества с поверхности микрофлюидного чипа в трехмерной постановке; выход флавиномононуклеотида (FMN) из геля в осесимметричной постановке; активное перемешивание реагентов внутри камеры в двумерной постановке.

Для каждой из трех задач приведена постановка задачи, расчетная область, решаемые уравнения, граничные и начальные условия, физические параметры и параметры численного решения. При исследовании процессов пассивного и активного перемешивания выполнено исследование сеточной сходимости.

По результатам численных исследований отмечена недостаточная эффективность пассивного перемешивания.

При исследовании процессов выхода FMN из геля определена динамика выхода вещества и выработаны рекомендации для моделирования начального этапа перемешивания. Проведено сопоставление результатов моделирования с экспериментальными данными по скорости изменения концентрации FMN вблизи границы геля.

По результатам расчетных исследований активного перемешивания сформулировано третье положение научной новизны. Выполнена экспериментальная проверка результатов моделирования.

Четвертая глава посвящена перемешиванию реагентов в микрофлюидных устройствах в процессе формирования капель пиколитровых объемов в двумерной постановке (приведена постановка задачи, расчетная область, решаемые уравнения, граничные и начальные условия, физические параметры и параметры численного решения). Рассмотрены различные

методы моделирования многофазного потока. По результатам расчетных исследований сформулировано четвертое и пятое положение научной новизны. Проведена экспериментальная проверка результатов численного исследования.

Обоснованность и новизна научных результатов диссертационной работы.

Среди новых результатов следует отметить:

1) модификацию числа Куранта и сеточного числа Пекле, что позволяет при решении конвективно-диффузионных задач оперативно определять шаг времени метода конечных элементов, обеспечивающий уменьшение значения ошибки, связанной с нефизическими осцилляциями значений, при наименьших затратах расчетных ресурсов;

2) оценку величины дисперсии вводящейся пробы с использованием двумерной модели электрокинетического ввода в микрофлюидный чип для электрофоретического разделения, что позволило определить размеры каналов и величины управляющих потенциалов, обеспечивающих уменьшение дисперсии и улучшение разрешения при разделении компонентов пробы;

3) найденные условия (частоты воздействия и амплитуду колебаний расхода жидкости) для эффективного механического перемешивания реагентов в замкнутой реакционной камере микрофлюидного чипа (объемом двадцать микролитров);

4) предложенную процедуру нахождения параметра мобильности метода фазового поля, основанную на оценке и сравнении скоростей на границе фаз с данными, вычисленными методом с явным выделением границы;

5) оценку влияния геометрии каналов и расходов потоков дисперсной и непрерывной фаз на эффективность перемешивания растворенных реагентов на стадии формирования капель в асимметричных конструкциях микрофлюидных генераторов.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертационной работы подтверждается научными публикациями в изданиях (SCOPUS, Web of Science, ВАК и т.д.), соответствием расчетных и экспериментальных данных, результатами обсуждения работы на конференциях различного уровня (в том числе и международных).

Научная ценность и практическая ценность результатов диссертационной работы.

Научная ценность результатов работы заключается в разработанных физических и математических моделях процессов электрокинетического ввода жидкой пробы, пассивного и активного перемешивания компонентов в однофазных и двухфазных системах в микрофлюидных устройствах, а также модификации числа Куранта и сеточного числа Пекле, что позволяет расширить возможности проведения исследований в микрофлюидике (микрогидродинамике) численными методами.

Практическая значимость определяется:

1) установленными с помощью численного моделирования режимами эффективного управления стадиями анализа и инженерными расчетами конфигураций микрофлюидных чипов:

а) для электрофоретического разделения жидкой пробы;

б) для ферментативного анализа с пассивным перемешиванием реагентов в серпантинном канале и активным механическим перемешиванием в замкнутой камере;

в) для перемешивания реагентов на этапе генерации капель, имеющих пиколитровые объемы;

2) разработанной процедурой выбора параметра мобильности фазового поля, которая позволяет уменьшить время моделирования двухфазных потоков и повысить точность получаемых результатов.

По рецензируемой диссертации можно сделать следующие замечания:

1. На с. 14 автор утверждает «Отношение характерных времён диффузии и конвекции описывается числом Пекле», однако речь в данном случае идет о так называемом диффузионном коэффициенте подобия. В научной новизне также идет речь о сеточном числе Пекле, хотя опять же необходимо добавить «диффузионное».

2. В работе отсутствует описание реологии жидкостей, применяемых в микрофлюидике (нет обоснования допущения о ньютоновской жидкости), а также описание температурных режимов в микрофлюидных устройствах и их влияние на конвективно-диффузионные процессы (нет обоснования допущения об изотермичности процессов).

3. В уравнении неразрывности (1.1.2) отсутствует нестационарный член (далее по тексту во всей диссертации, где упоминается уравнение неразрывности, он также отсутствует), при этом система уравнений Навье-Стокса записана в нестационарном виде.

4. Отсутствует изображение расчетной сетки для всех расчетных областей во 2 и 3 главе, также не рассмотрено влияние расчетной сетки на результаты моделирования при исследовании процессов выхода FMN геля.

5. В 3 и 4 главах не обоснован выбор допущения об адекватности моделирования в двумерной постановке процессов активного перемешивания и перемешивания с помощью формирования микрокапель. Также не обосновано задание средней скорости жидкости на входе в расчетную область при исследовании пассивного перемешивания и при капельном перемешивании;

6. В четвертом положении, выносимом на защиту, предложена оригинальная процедура нахождения параметра мобильности метода фазового поля, обеспечивающего заданную точность расчета профиля скоростей и смещения границы раздела фаз. Однако заданная точность расчета будет ограничена точностью вычислительного метода с явным выделением границы раздела фаз.

7. К сожалению, в обзоре литературы не отражен уровень исследований других отечественных научных коллективов по исследуемой тематике. Отсутствуют ссылки на статьи и другие публикации автора.

8. Автор работы часто использует узкоспециализированную терминологию, которая явным образом не раскрывает сущность явления (пробка пробы на с. 5, воспроизводимый выход компонентов реакции - с. 37, латеральные координаты - с. 106, анализ - с. 34 и т.п.).

9. В работе часто встречаются сравнительные характеристики параметров (число Рейнольдса обычно мало на с. 14, большое увеличение объема - с.24, достаточно просто решить - с. 26, результаты изменяются незначительно - с. 31, ухудшился значительно сильнее - с. 59, является хорошей точкой – с. 61, которые легче заметить - с. 65, достаточно однородное распределение реагентов - с. 116, сильная неоднородность распределения - с. 121)

10. Многие термины некорректно переведены (шаг времени на с. 7 и далее, Лагранж-Эйлеров метод с. 7, параметр мобильности с. 127, капиллярное число с. 16, физико-химия поверхностей с. 19, диффузионный транспорт с. 21, пристенный слой с. 23, близость сетки геля к диффундирующим молекулам с. 24, простые геометрии с. 26, обратная дифференциация с. 32, миграционное расстояние с. 35, сила на единицу площади, обусловленная поверхностным натяжением с. 43, эволюция фазового поля с. 44, разрешение анализа с. 72, уравнения записываются на единицу площади с. 94, продуцируются значительные вихри с.103, концентрация полностью спадает с.107, водоподобная жидкость с. 118, серпантинный канал с. 125, коэффициент ошибки с.142)

11. Также в работе используется ненаучная терминология (игнорировалась диффузионная составляющая с. 50, процесс уширения пика с. 54, безусловно стабильная задача с. 110, путем вычисления между ними с. 110)

12. В работе отсутствует номенклатура сокращений и обозначений, некоторые переменные обозначаются одной и той же буквой.

Оформление диссертационной работы

Текст диссертации скорее напоминает отчет о проделанной работе, чем четко структурированную научную работу, что, по-видимому, связано с несколькими объектами исследований. Работа чрезмерно изобилует иллюстрациями. Имеющиеся терминологические неточности связаны с частым использованием неустоявшейся терминологии в отечественной технической литературе и несколько затрудняют чтение и осмысление результатов работы.

Автореферат и публикации отражают содержание работы.

Общее заключение

1. Тема диссертации актуальна.

2. Содержание диссертации в полной мере отражает постановку цели и задач, сущность выполненных разработок и полученные результаты.

3. Основные научные положения и результаты, выносимые соискателем на защиту, имеют научную новизну.
4. Результаты работы имеют практическую ценность.
5. Выводы по результатам работы обоснованы.

Указанные выше замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы Белоусова К.И., которая является законченным научным исследованием.

Выполненный анализ материалов, представленных на оппонирование, позволяет утверждать, что диссертация «Моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ при выборе конструкций и режимов функционирования микрофлюидных устройств» соответствует паспорту специальности: 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики, пунктам 2 и 8, и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей многоплановое исследование разветвленных гидравлических систем, сочетающее теоретический анализ с натурным и численным экспериментом, совокупность которых является решением важной научно-технической проблемы, что полностью отвечает п. 9 Положения ВАК РФ «О присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а её автор, Белоусов Кирилл Ильич заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики.

Официальный оппонент,
Доцент кафедры
«Вакуумной и компрессорной техники»
Московского государственного
технического университета имени Н.Э. Баумана,
к.т.н., доцент
Тел.раб.: +7-499-263-62-64

Тел. моб. +7-903-778-57-51

E-mail: ovbelova@yandex.ru

Почтовый адрес: 105005, Москва, 2-я Бауманская, д.5, стр.1

/Белова Ольга Владимировна/



Я ЗАТВЕРЖДАЮ
Начальника Управления Кадров
БЕЛОВА О.В.
ТЕЛ. 8-499-263-60-48