



МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого»
(ФГАОУ ВО «СПбПУ»)

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
член-корреспондент РАН



В.В. Сергеев

В.В. Сергеев 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию 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**

Актуальность тематики диссертации. Диссертация К. И. Белоусова посвящена отработке методики численного моделирования конвективно-диффузионного переноса примесей в микрофлюидных устройствах различных типов, а также применению разработанной методики для моделирования физических явлений и процессов с целью выбора оптимальных конфигураций и режимов работы этих устройств. С учетом востребованности и перспективности методов анализа жидких проб с применением электрофоретического разделения и проведением специфических реакций на микрофлюидной платформе, а также ввиду необходимости совершенствования такого рода микрофлюидных устройств для повышения их быстродействия и точности анализа, тема диссертации безусловно является актуальной.

Структура и общая характеристика работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав и заключения. Общий объем диссертации составляет 175 страниц, включая 28 таблиц, 93 рисунка и список цитируемых источников из 202 наименований.

Во **введении** обоснована актуальность и практическая значимость темы диссертации, указаны цели и конкретные задачи исследования, сформулированы основные новые научные результаты работы и положения, выносимые на защиту, приводится список научных

конференций, на которых были представлены результаты работы, описывается личный вклад К. И. Белоусова в диссертационное исследование.

Первая глава диссертации, по сути, является обзорной. В ней освещены принципы функционирования некоторых микрофлюидных устройств, выписаны известные математические модели протекающих в этих устройствах процессов, перечислены основные критерии подобия и их значения, типичные для рассматриваемых устройств, дано общее описание численных методов интегрирования дифференциальных уравнений в частных производных, а также некоторых специфических численных схем и методов из «арсенала» многоцелевого пакета программ COMSOL Multiphysics, с помощью которого проводились расчеты по теме диссертации.

Вторая глава посвящена моделированию электрокинетического ввода пробы для её последующего разделения методом электрофореза на микрофлюидном чипе, а также вопросам точности численного решения конвективно-диффузионных задач. В **первой части** главы приведены результаты обширных методических расчетов для модельных задач продольной и поперечной диффузии примеси в однородном несущем потоке, на основании анализа которых выработаны рекомендации по выбору численной схемы и шагов по времени и пространству, обеспечивающих требуемую точность моделирования при минимальных вычислительных затратах. Во **второй части** представлены результаты моделирования электрокинетического ввода пробы в сепарационный канал микрофлюидного чипа через инжектор «двойной крест» для различных схем и условий загрузки с целью выбора конфигурации, обеспечивающей наименьшую дисперсию пробки пробы. Задача решена в рамках двумерной модели, учитывающей эффект поперечного массопереноса в каналах. По результатам расчетов, наименьшая дисперсия пробки получена при использовании схемы «простой крест» с малой шириной каналов, повышенными относительно перекрестия каналов запирающими потенциалами на этапе загрузки пробы и пониженными при вводе пробы в сепарационный канал.

Третья глава посвящена моделированию перемешивания и высвобождения реагентов, иммобилизованных на микрофлюидном чипе. В **первой части** представлены результаты численного моделирования пассивного перемешивания реагентов в серпантинном канале при растворении высушенного реагента с поверхности чипа в отдельной предкамере или непосредственно в серпантинном канале; в обоих случаях эффективность перемешивания оказалась неудовлетворительной. Во **второй части** проведена настройка модели растворения иммобилизованного в крахмальном геле реагента путём сравнения экспериментальных и модельных данных. В **третьей части** исследован вариант активного механического

перемешивания реагентов внутри камеры за счет создаваемых пьезомембраной колебаний расхода. Рассмотрены режимы синусоидального изменения расхода с различными частотами, а также импульсный режим с изменяющейся частотой. По результатам расчетов сделан вывод о большей эффективности перемешивания с использованием режима импульсных колебаний расхода с нарастающей частотой, что качественно согласуется с опытными данными.

Четвертая глава посвящена моделированию процесса перемешивания растворенных реагентов на этапе формирования пиколитровых капель в асимметричных конструкциях микрофлюидных генераторов. В **первой части** проведено сравнение трех методов расчета течений с границей раздела фаз, реализованных в пакете программ COMSOL Multiphysics; для последующего моделирования формирования пиколитровых капель выбран метод фазового поля. Во **второй части** исследовано влияние параметра мобильности метода фазового поля на получаемое решение; для выбора «оптимального» значения параметра мобильности применительно к условиям рассматриваемой задачи проведено сравнение с данными «эталонных» расчетов на подвижной сетке, отслеживающей положение межфазной границы на начальном этапе формирования капли. В **третьей части** в рамках двумерного приближения исследовано влияние положения боковых каналов и соотношения расходов фаз на качество перемешивания реагентов в процессе формирования капли, выявлены соответствующие закономерности, сделаны выводы предпочтительных параметрах генератора. Полученные результаты качественно согласуются с данными измерений.

В **заключении** диссертации перечислены основные результаты работы.

Научная новизна результатов работы состоит в том, что (1) в рамках двумерной модели, учитывающей эффект поперечного массопереноса в каналах, исследован процесс формирования пробки пробы при электрокинетическом вводе аналита в микрофлюидный чип для электрофоретического разделения и оценена величина дисперсии пробки для различных схем и условий загрузки; (2) проведено моделирование процесса активного механического перемешивания реагентов в замкнутой реакционной камере микрофлюидного чипа, определены условия эффективного перемешивания для обеспечения воспроизводимых результатов ферментативного анализа; (3) в двумерном приближении выполнено моделирование процесса перемешивания растворенных реагентов на этапе формирования пиколитровых капель в асимметричных конструкциях микрофлюидных генераторов, исследовано влияние геометрии каналов и расходов дисперсной и непрерывной фаз на эффективность перемешивания.

Научная и практическая значимость результатов работы. Научная значимость работы состоит в том, что в ней, на основе последовательного применения современных методов численного интегрирования дифференциальных уравнений в частных производных, проведено исследование сложных физических явлений и процессов в микрофлюидных устройствах различных типов. На основании анализа полученных данных выявлены основные особенности функционирования исследованных устройств, даны обоснованные оценки их эффективности, выбраны оптимальные конфигурации и режимы работы. Также, исходя из результатов проведенных методических расчетов, даны рекомендации по выбору параметров численных схем и математических моделей, обеспечивающих необходимую для практических приложений точность моделирования при минимальных вычислительных затратах.

Использование результатов и выводов диссертации. Результаты исследования использованы при разработке конкретных устройств для проведения электрофоретического разделения компонент пробы, ферментативного анализа на месте забора пробы, генерации капель с ускоренным перемешиванием реагентов на этапе их формирования. Полученные в диссертации результаты, выводы и рекомендации могут быть использованы в российских образовательных и научных организациях, участвующих в разработке и совершенствовании микрофлюидных устройств (в первую очередь, Институт аналитического приборостроения РАН), а также проводящих исследования данной направленности и осуществляющих подготовку специалистов соответствующего профиля (Сибирский федеральный университет, Академический университет РАН, Университет ИТМО, Московский государственный университет, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт цитологии РАН и др.).

В качестве **замечаний** по диссертации можно отметить следующее.

1) Использование коэффициента корреляции (222.1) приводит автора к излишне оптимистичным выводам о степени соответствия расчетных и экспериментальных данных. Например, при обсуждении рис. 432.2, исходя из высокого значения коэффициента корреляции $R=0.98$, автор делает вывод о хорошем согласии результатов моделирования с экспериментальными данными, хотя, как видно на рис. 432.2, они местами отличаются в два раза! В такой ситуации следовало бы говорить лишь о качественном согласии результатов и о правильном моделировании основных тенденций реального процесса (что, с учетом применяемых упрощений, безусловно можно считать хорошим результатом).

2) Оценка степени соответствия расчетных и экспериментальных изображений на рис. 222.1 и 222.2 выполнена без исключения из рассмотрения «пустых» областей вне каналов и

без точного совмещения границ каналов, что непредсказуемым образом влияет на значение коэффициента корреляции и, соответственно, снижает степень достоверности приведенной оценки. Более последовательным было бы непосредственное сравнение одинаково нормированных полей яркости по картинам изолиний и/или профилям в характерных сечениях каналов.

3) Из текста диссертации неясно, как именно проводилось сравнение эффективности различных вариантов активного перемешивания реагента с помощью колебаний расхода жидкости (разд. 3.3). В частности:

3.1) Какой параметр сохранялся для вариантов с разной частотой синусоидальных колебаний расхода – амплитуда колебаний (максимальный расход) или объем жидкости, вбрасываемой в камеру за один импульс (полупериод)?

3.2) Что понимается под «амплитудой расхода» при импульсном изменении расхода с возрастающей частотой? Если это объем жидкости в импульсе, то почему на рис. 331.2, при длительности прямоугольных импульсов 0,05с и амплитуде 80мкл/с, «амплитуда расхода» равна 2мкл, а не 4?

3.3) Судя по рис. 331.7, повышение «амплитуды расхода» с 1,5 до 2мкл влияет на эффективность перемешивания гораздо сильнее, чем переход от синусоидальных колебаний к импульсным. Почему же тогда не были проверены варианты с синусоидальными колебаниями увеличенной амплитуды? Без такой проверки вывод автора о том, что «использование импульсного сигнала переменной частоты от 1 до 10 Гц обеспечивает лучшее перемешивание», выглядит недостаточно убедительным.

4) Почти все данные представлены в диссертации в размерном виде, что затрудняет перенос результатов и выводов исследования на условия, отличные от рассмотренных.

Высказанные замечания относятся, главным образом, к представлению материала на страницах диссертации и не меняют общего положительного впечатления о выполненной К. И. Белоусовым работе, которая представляет собой завершённое научное исследование, актуальное по тематике, целям и задачам, и содержит ряд существенных новых научных результатов, имеющих также и практическое значение. Работа прошла широкую апробацию на российских и международных научных конференциях, ее результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, включая издания, индексируемые в международных наукометрических базах Scopus и Web of Science. Автореферат диссертации правильно отражает ее содержание и основные результаты.

На основании сказанного можно заключить, что диссертация К. И. Белоусова «Моделирование конвективно-диффузионного массопереноса веществ при выборе конструкций и режимов функционирования микрофлюидных устройств» удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (ред. от 01.10.2018), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кирилл Ильич Белоусов, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики.

Настоящий отзыв обсужден на научном семинаре Высшей школы прикладной математики и вычислительной физики Института прикладной математики и механики ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» 13 ноября 2019 г., протокол № 3/ГГТ.

Зайцев Дмитрий Кириллович

профессор ВШПМиВФ ИПММ СПбПУ,

д.ф.-м.н. (05.13.18), доцент

тел. (812) 552-6621, email: aero@phmf.spbstu.ru

Смирнов Евгений Михайлович

профессор ВШПМиВФ ИПММ СПбПУ,

д.ф.-м.н. (01.02.05), профессор

тел. (812) 552-6621, email: aero@phmf.spbstu.ru

29.11.2019

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

Ул. Политехническая, 29, Санкт-Петербург, 195251

<https://www.spbstu.ru>

тел. (812) 775-05-30, e-mail: office@spbstu.ru