

"УТВЕРЖДАЮ"



Проректор по научной работе
ФГОБУ ВО "Санкт-Петербургский
государственный университет"

С.В. Микушев

" 29 " ноября 2019 г

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Тимощука Кирилла Игоревича «Методики исследования мягких объектов в атомно-силовой микроскопии», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

Тема представленной к защите диссертации, безусловно, является актуальной. В последнее время методы атомно-силовой микроскопии (АСМ) все чаще используется для исследования характеристик не только твердого тела, но и биологических объектов, в особенности животных клеток. Эффективность АСМ при исследовании таких объектов подтверждается большим количеством публикаций по этой теме. В биомедицине востребованы методики изучения индивидуальных клеток с помощью АСМ. Становление таких методик тормозит недостаточное понимание взаимосвязей между свойствами (геометрическими и механическими) и функциональным состоянием клеток, недостаточный уровень понимания характера взаимодействия АСМ-зонда с мягким объектом, а также неполнота информации об индивидуальном устройстве клеток.

Диссертационная работа Тимощука К.И. посвящена созданию новых методик атомно-силовой микроскопии, способствующих обеспечению адекватности измерения механических параметров (деформации, жесткости, модуля упругости) мягких объектов.

Работа состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы. Список литературы содержит 158 наименований.

Во *введении* изложены цели и задачи работы, обосновывается ее актуальность. Представлены сведения об апробации работы и описана практическая значимость полученных результатов.

В *первой главе* представлен подробный обзор работ по теме диссертации. Описана нативная клетка как объект исследования, особенности применения АСМ в исследовании механических параметров животных клеток, механические модели для анализа АСМ данных. Обсуждаются достоинства и недостатки имеющихся методов и моделей.

Во *второй главе* диссертации описаны достоинства и недостатки наиболее часто используемых режимов работы АСМ: контактного и бесконтактного (когда зондовый датчик касается исследуемого образца лишь кратковременными интервалами). Описан подробно атомно-силовой микроскоп Bruker Bioscope Catalyst, который специально оптимизирован для исследования биологических объектов и который использовался в диссертации. Описан также специальный квазистатический режим работы АСМ PeakForce QNM, разработанный для исследования биологических объектов. В данной главе представлены и **новые результаты**: введены понятия "скользящий" и "липкий" контакт, различающиеся вкладом нормальных и латеральных сил в изгиб консоли кантилевера. Предложены методики сортировки

мягких объектов по принципу «липкого-скользящего» контакта с АСМ-зондом, которые способствуют адекватной интерпретации результатов АСМ-измерений механических параметров мягких объектов.

В *третьей главе* работы описана **разработанная автором** диссертации методика обеспечения единства АСМ-измерений механических параметров клеток. Показано, что при определении эффективного модуля Юнга нативных клеток необходимо учитывать отношение длины зонда к длине консоли кантилевера, и что наличие или отсутствие зависимости модуля Юнга от этого отношения может служить критерием разделения клеток на "липкие" или "скользящие" по отношению к материалу зонда. Установлено, что при отсутствии информации об удельном вкладе латеральных и нормальных компонент силы взаимодействия АСМ-зонда с образцом, следует для изучения механических параметров образца выбирать АСМ-кантилеверы с минимальным отношением длины зонда к длине консоли кантилевера.

В *четвертой главе* диссертации описана также **новая** предложенная автором методика атомно-силовой микроскопии, повышающая достоверность измерения механических параметров биологических объектов. Проведена серия экспериментов, показывающая, что в среднем измеренный модуль Юнга нативных фибробластов практически не зависит от времени АСМ-сканирования, и практически не изменяется при повторном сканировании. Показано также, что в среднем измеренный модуль Юнга нативных фибробластов зависит от величины пиковой силы АСМ-индентирования и не зависит от положения фокуса лазерного луча на консоли АСМ-кантилевера.

В *пятой главе* работы с помощью разработанных автором методик получены практические результаты - проведено исследование действия

колхицина на некоторые нативные клетки, показано, что применение колхицина увеличивает модуль упругости и уменьшает деформацию нативных фибробластов.

В заключении представлены основные результаты работы.

Автореферат диссертации соответствует ее содержанию.

Работа представляет результаты, полученные на стыке наук - физики, механики и биологии. Полученные результаты работы **могут быть использованы** в АСМ-исследованиях сенсорных нейронов и эритроцитов, фибробластов или подобных типов клеток.

Рекомендации по использованию результатов диссертационного исследования.

Результаты данной работы могут быть полезны исследователям в области АСМ в Санкт-Петербургском государственном университете, Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном электротехническом университете «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), в компании НТ-МДТ СИ, Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Казанском (Приволжском) федеральном университете, Университете ИМТО, Физико-техническом институте им. А.Ф. Иоффе РАН, Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Константинова (ПИЯФ) НИЦ «Курчатовский институт» и др.

Среди мелких недостатков работы можно отметить следующее:

1. На рисунке 4.3 (стр.87) следовало бы сделать подписи на осях координат (как это сделано на других рисунках).

2. Параграф 4.2.4 работы посвящен выявлению оценки вклада фактора положения на консоли точки фокуса лазерного луча системы регистрации деформаций кантилевера. Описана серия экспериментов, но нет объяснений с какой погрешностью определяется эта точка фокуса.

3. В работе имеются опечатки и не очень удачные выражения. Например, в выводах главы 5 во фразе "...применение колхицина неожиданно увеличивает модуль Юнга..." не совсем уместно слово "неожиданно".

Работа доложена автором на заседании кафедры теоретической и прикладной механики 14 ноября 2019 г, протокол № 79.08/20-04-8.

Заключение

В целом диссертационная работа «Методики исследования мягких объектов в атомно-силовой микроскопии» представляет собой законченный научно-квалификационный труд. Материалы диссертации представлены в двенадцати печатных работах, четыре из которых включены в перечень ВАК, и были представлены в докладах на 8 международных и российских конференциях.

Автореферат не противоречит диссертации и отражает основное содержание работы.

Диссертация полностью отвечает требованиям, изложенным в пунктах с 9 по 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (ред. от 01.10.2018), а также пунктам 2 и 8 Паспорта специальности ВАК физико-математических наук по специальности 01.04.01 «Приборы и методы экспериментальной физики», а ее автор, Тимощук Кирилл Игоревич, достоин присуждения ученой степени кандидата физико-

математических наук по специальности 01.04.01 – Приборы и методы экспериментальной физики

Отзыв составлен профессором кафедры теоретической и прикладной механики федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», д.ф.-м.н Бауэр С.М.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании кафедры теоретической и прикладной механики математико-механического факультета СПбГУ, протокол № 79.08/20-04-9 от 28 ноября 2019 г.

Доктор физ-мат наук,
профессор

Бауэр Светлана
Михайловна

Заведующий кафедрой
теоретической и прикладной механики,
доктор физ-мат наук, профессор

Товстик Петр
Евгеньевич

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет", г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д.7/9; эл. почта: srbu@spbu.ru; Вэб-сайт: <http://spbu.ru>; ntk/ +7(812) 328-97-01

