

## ОТЗЫВ

официального оппонента д.ф.-м.н., доцента Дамдинова Баира Батуевича о диссертационной работе Крохмаль Алисы Александровны на тему «Позиционирование объектов с помощью акустической радиационной силы в задачах биофабрикации», представленной на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.7. Акустика.

Работа Крохмаль А.А. посвящена развитию методов манипулирования биологическими объектами и их сборки в единый конгломерат заданной формы с помощью акустической радиационной силы в практических приложениях биофабрикации. Актуальность работы обусловлена созданием жизнеспособного и функционального органоида, в котором в качестве строительных блоков использованы тканевые сфериды (сферические конгломераты живых клеток размером порядка сотен микрон) или близкие по структуре к человеческой кости керамические гранулы. Акустические методы позиционирования биологических частиц позволяют быстро и безопасно осуществить их сборку, а выбор геометрии ультразвукового преобразователя и рабочей частоты позволяет регулировать форму и размер результирующего объекта, что и продемонстрировано в диссертационной работе Крохмаль А.А.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и библиографии. Общий объем работы составляет 121 страницу, включая 36 рисунков, 1 таблицу и 122 библиографические ссылки.

Во **введении** изложены актуальные вопросы позиционирования объектов с помощью акустической радиационной силы для целей биофабрикации. Обоснована востребованность исследуемой проблемы, приведен обзор литературы, сформулированы цели работы и описано ее краткое содержание по главам.

В **первой главе** рассмотрены теоретические основы манипулирования частицами малого волнового размера в акустическом поле, в том числе в стоячих плоских и цилиндрических полях. Приведено аналитическое описание условия левитации частиц в вертикально направленном плоском поле, а также условие перемещения частицы в узел или пучность стоячей волны. Также рассмотрен способ численного моделирования методом конечных элементов реального акустического поля, создаваемого полым цилиндрическим пьезоэлектрическим преобразователем. Несколько разделов посвящено экспериментальному подтверждению приведенных теоретических результатов.

**Вторая глава** посвящена рассмотрению вопроса воздействия акустического пучка на рассеиватель большого волнового размера. Для расчета акустической радиационной силы, действующей на упругий сферический рассеиватель, был создан алгоритм, основанный на методе углового спектра, проведена

оценка точности и времени численного расчета. Также в качестве инструмента расчета на языке Python 3 А.А. Крохмаль был реализован сервис с графическим интерфейсом, позволяющий по акустической голограмме оценить величину акустической радиационной силы. Была предложена, обоснована результатами численного расчета и экспериментально реализована конфигурация звукового поля, позволяющая удерживать крупный объект в поперечном направлении относительно распространения пучка.

**В третьей главе** диссертационной работы рассмотрены методы биофабрикации в поле постоянного магнита на основе действия магнитофоретической силы. Растворение солей парамагнетика в растворе, в который помещены тканевые сфероиды или керамические гранулы, позволяет усилить величину магнитофоретической силы и осуществить сборку частиц в единый конгломерат. С помощью компьютерного моделирования была проведена оценка времени сборки частиц, а также найдены основные параметры, влияющие на скорость их движения. Проанализированы эксперименты по биофабрикации в магнитном поле в земных условиях и в условиях невесомости на станции МКС.

**Четвертая глава** посвящена вопросам биофабрикации трубчатых структур из тканевых сфероидов путем комбинированного использования акустического и магнитного полей. Совмещение феномена левитации сфероидов посредством магнитофоретической силы в магнитном поле и воздействия акустической радиационной силы в стоячем цилиндрическом поле по направлению к узловым областям позволило собрать конгломерат в виде кольца в поле постоянных магнитов. Использование более мощного электромагнита Биттера с более однородной структурой магнитного поля позволило реализовать левитационную сборку тканевой трубки толщиной в несколько слоев сфероидов, а также уменьшить концентрацию солей парамагнетика по сравнению с экспериментом в поле постоянного магнита. Биологический анализ полученного конгломерата подтвердил его жизнеспособность, а также сохранение функциональной активности клеток.

**В заключении** приведены основные результаты диссертации, список работ автора по материалам диссертации и библиографический список.

Диссертационная работа хорошо апробирована публикациями в ведущих изданиях и докладами на известных конференциях, в том числе 6 публикаций в рецензируемых научных журналах, удовлетворяющих Положению о присуждении ученых степеней в МГУ имени М.В. Ломоносова. Все результаты получены автором лично или при его определяющем участии. Вклад автора в научных трудах [А6] составлял от 1/2 до 1/3; в научных трудах [А4, А5] от 1/4 до 1/5. Работа была поддержана рядом научных фондов, в том числе РФФИ, Фонд «Базис» и др.

В качестве основных **достоинств работы** можно выделить следующие:

1) Разработанные методы манипулирования частицами с помощью ультразвуковой стоячей волны позволяют осуществлять сборку тканевых сфероидов или керамических гранул в единый конгломерат в состоянии левитации. Такой подход обеспечивает максимальный доступ клеток конгломерата к питательному раствору, поддерживая тем самым высокую жизнеспособность.

2) В ходе исследований был реализован программный комплекс по расчету акустической радиационной силы, который был использован для оценки силы воздействия ультразвукового пучка сложной структуры на сферический рассеиватель. Подобное ПО является полезным и практичным инструментом для точного расчета радиационной силы от произвольного ультразвукового пучка, информация о структуре которого может быть получена экспериментально методом акустической голографии.

3) Тканевые конгломераты в форме трубки демонстрируют свою жизнеспособность в результате акустической биофабрикации: это видно как в процессе сращения отдельных сфероидов в единую ткань в ультразвуковом поле, так и посредством биологических исследований.

4) Проведенный совместный эксперимент на Международной Космической Станции, который показал, что в условиях невесомости возможна более эффективная сборка конгломерата из тканевых сфероидов без уменьшения жизнеспособности клеток.

Результаты диссертации обладают **новизной**. Так, впервые проведены эксперименты по биофабрикации тканевых конгломератов в виде трубки в стоячем ультразвуковом поле. Впервые для целей биофабрикации была осуществлена левитационная сборка сфероидов посредством комбинации акустического и магнитного полей.

**Достоверность** результатов диссертации связана с использованием апробированных современных методов математического моделирования и экспериментальных методов исследования. Приведенные в работе результаты и выводы не противоречат современным концепциям, установившимся в акустике и тканевой инженерии, имеющих прямое отношение к теме диссертации.

При этом необходимо отметить, что диссертационная работа не лишена недостатков.

1) В главе 2 стоило более подробно обосновать выбор конфигурации звукового поля для поперечного удержания рассеивателя. Желательно пояснить, каким образом можно варьировать ширину акустической ловушки и как это соотносится с размером рассеивателя.

2) При численном моделировании в главе 4 недостаточно подробно описана численная модель, характеризующая акустическое и магнитное поля.

3) Также в тексте диссертации встречаются некоторые описки, например, на стр. 16 во втором защищаемом положении пропущен предлог «на» («...ловушки, основанные использованием...»), на стр. 44 допущена опечатка (дважды написано рис. рис.16).

Указанные замечания и отмеченные неточности не снижают положительную оценку диссертации, которая выполнена на высоком уровне.

Оценивая работу в целом, можно заключить, что диссертация является законченным научным исследованием в области воздействия интенсивных акустических волн на среды и находящиеся в них объекты. Автореферат соответствует тексту диссертационной работы.

Считаю, что диссертация «Позиционирование объектов с помощью акустической радиационной силы в задачах биофабрикации» соответствует специальности 1.3.7. Акустика и требованиям Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор — Крохмаль Алиса Александровна — заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.7. Акустика.

Официальный оппонент:

доктор физико-математических наук, доцент,

профессор кафедры общей физики

Института инженерной физики и радиоэлектроники

Сибирского федерального университета (ИИФиРЭ СФУ)

Дамдинов Баир Батуевич

24.11.2022 г.

660041, г. Красноярск, Свободный проспект, д. 79

Телефон: +7 (391) 206-21-13, e-mail: bdamdinov@sfu-kras.ru

Подпись профессора Б. Б. Дамдинова заверяю:

Начальник Общего отдела СФУ

Чиргалан Татьяна Владимировна