

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный технологический
институт (технический университет)»,
Д.Т.Н.

Шевчик А.П. Шевчик

«17» мая 2022 г.



Отзыв

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» на диссертацию Ситкова Никиты Олеговича «Гетерогенно-интегрированная микрофлюидная биосенсорная система», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.27.01 – «Твердотельная электроника, радиоэлектронные компоненты, микро- и нанoeлектроника, приборы на квантовых эффектах»

Актуальность темы

Тема диссертации связана с разработкой гетерогенно-интегрированной микрофлюидной биосенсорной системы для обнаружения и идентификации белковых структур методами комплементарного молекулярного распознавания и оптического детектирования. К настоящему моменту биосенсорные системы стали одним из наиболее активно развивающихся междисциплинарных направлений науки и техники. Такие системы должны обеспечивать необходимую чувствительность и селективность, высокую скорость детектирования, малый объем пробы, быть малогабаритными и иметь низкую стоимость. Для обеспечения данного набора характеристик могут быть использованы комплексные подходы на основе интеграции технологий микроэлектроники, микрофлюидики и биотехнологий. Применение микрофлюидных технологий позволяет повысить точность контроля пробы и уменьшить количество реагентов. Многообразие технологий формирования микрофлюидных систем определяет широкий спектр материалов для их изготовления, что обеспечивает адаптивность микрофлюидики под задачи разработки гибридных аналитических микросистем на основе различных физико-химических принципов и технических решений. Кроме того, представляет существенный интерес разработка новых методов детектирования без использования специальных меток. Освещаемые в данной работе вопросы создания биораспознающего элемента на основе процесса комплементарного связывания белковых

структур является перспективным подходом к разработке и модификации характеристик биоселективных элементов.

В связи с вышесказанным, можно сделать вывод, что тема диссертационной работы Н.О. Ситкова является актуальной и обоснованной.

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна результатов заключается в следующем:

– Разработана и исследована конструкция гетерогенно-интегрированной микрофлюидной биосенсорной системы с одноразовым молекулярным микрофлюидным чипом, в котором обеспечивается комплементарное связывание пептидных распознающих элементов и целевых маркерных белков, и безметочное флуоресцентное детектирование с использованием твердотельного переизлучающего люминофора;

– Разработаны и исследованы технологические основы формирования гибридного биосенсорного чипа на основе пептидных аптамеров, реализованного с помощью комплекса интегрально-групповых процессов микротехнологии, обеспечивших работоспособность биочувствительного элемента и твердотельного флуоресцентно-спектрального модуля регистрации.

На основе принципов атомно-молекулярного дизайна исследован процесс создания пептидного биораспознающего элемента с заданными физико-химическими свойствами, обеспечившими его селективное комплементарное связывание с целевым белком-маркером.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации, подтверждается комплексными и системными исследованиями интегральных процессов формирования сенсорных микрофлюидных чипов, спектральной селекции конструктивно-функциональных материалов и селективности биораспознающего элемента с заданными физико-химическими свойствами на современном высокочувствительном оборудовании.

Результаты, полученные автором, апробированы на различных конференциях, а также опубликованы в 13 печатных работах, 2 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК, 2 – статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных, 8 – публикации материалов международных и российских конференций.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы Ситкова Н.О. состоит в возможности использования ее результатов для создания мультипараметрических биодиагностических систем на основе персонализированных одноразовых молекулярных чипов для детектирования белковых маркеров заболеваний.

Предлагаемое конструктивно-технологическое решение, основанное на использовании твердотельного люминофора для обеспечения процесса переизлучения флуоресценции белковых структур в область спектральной чувствительности КМОП-матрицы, позволило осуществлять регистрацию связывания искусственных пептидных распознающих элементов с целевыми белками-маркерами без использования специализированных меток.

Из содержания диссертационной работы следует, что ее результаты использованы при выполнении ряда НИР, а также в практической работе ООО «НПФ Верта». Результаты работы внедрены в учебный процесс при подготовке бакалавров по направлению 28.03.01 «Нанотехнологии и микросистемная техника» в рамках дисциплины «Основы биологии и биофизики» и магистров по направлению 28.04.01 «Нанотехнологии и микросистемная техника» СПбГЭТУ «ЛЭТИ» в рамках дисциплины «Бионаноинженерия и бионика».

Разработанные диссертантом конструкция и технология формирования гетерогенно-интегрированной биосенсорной системы на основе принципов капиллярного транспорта, биораспознавания и оптического детектирования связанных молекулярных диагностических маркеров на основе твердотельных оптоэлектронных приборов, может найти применение для создания новых средств биохимической экспресс-диагностики. Результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в следующих предприятиях: ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России, Институт аналитического приборостроения Российской академии наук, ФГБНУ «ИЭМ», Институт высокомолекулярных соединений РАН, ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова», ОАО «Авангард», АО НПП «Радар ммс», НИУ МИЭТ, АО «Микрон», ФТИ им. А.Ф. Иоффе, ФГБОУ ВО «ТУСУР», МИБКПЦ «Биокад», Герофарм.

Общая оценка диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена на актуальную тему. Разработанные конструкция и технология изготовления гетерогенно-интегрированной микрофлюидной биосенсорной системы реализованы и апробированы при создании лабораторного макета миниатюрной мобильной биодиагностической системы с персонализированным одноразовым молекулярным микрофлюидным чипом и оптоэлектронной системой флуоресцентно-спектрального детектирования. Важно, что наряду с публикацией результатов работы в зарубежных и российских журналах подана заявка на изобретение.

Материал диссертации в рамках поставленной задачи изложен логично и аргументированно. Текстовый и графический материал оформлен в соответствии с существующими нормами.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают содержание диссертации.

В качестве замечаний следует отметить:

1. При расчете топологии микрофлюидной системы в качестве ключевого параметра принято время адсорбции частицы белка 50 с, основанное на формуле (2.1) и данных табл. 2.2. Следовало бы оценить вероятность адсорбции частиц белка различных размеров. Кроме того, необходимо было выполнить оценку действия на адсорбированные частицы белка касательных напряжений, возникающих в потоке, способных оторвать частицы белка.
2. Приведенные на рис. 2.16 распределения скоростей даны в черно-белом виде и не дают представления о фактическом распределении. Следовало бы представить профили скорости в увеличенном масштабе, уделив внимание скоростям вблизи боковых стенок и углов канала. Кроме того, необходимо было учесть неньютоновские свойства крови, а также необходимость улавливания содержащихся в ней форменных элементов.
3. Фраза на с. 65 диссертации «Из рисунка 2.16 видно, что в рабочей области микрофлюидного чипа достигается постоянное значение скорости переноса жидкости» не имеет количественного обоснования, поскольку известна существенная неравномерность профиля скорости в ламинарном потоке. То же касается фразы на с. 66 «Специальная форма сопряжений между прямыми участками каналов обеспечивает однородность фронта потока по сечению и уменьшает длину застойных зон и эффекты, вызванные их наличием». Следовало бы сформулировать количественный признак однородности и показать, каким образом он достигался.
4. Селективность аптамеров проверяли на двух белках. В связи с этим возникает вопрос о реальной селективности на широком спектре белков.
5. В диссертационную работу, посвященную разработке прибора, было бы целесообразно включить раздел об оценке вероятности ошибок первого и второго рода.
6. В диссертации отсутствует раздел, посвященный методике расчета геометрических размеров, гидродинамических и других характеристик исследованных в работе микрофлюидных чипов, позволяющий создавать новые образцы чипов на основе полученных в результате выполненных исследований научно обоснованных решений.
7. В тексте диссертации встречаются опечатки и стилистические погрешности, например, фразы чеховского типа: «Взяв за основу размеры стандартного покровного стекла..., спроектирована топология микрофлюидной системы». Вместе с тем, количество опечаток не является чрезмерным.

Отмеченные недостатки не снижают общего высокого качества выполненной работы, ее научно-практической значимости и полезности.

Заключение

Диссертационная работа Ситкова Никиты Олеговича на тему: «Гетерогенно-интегрированная микрофлюидная биосенсорная система», представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.27.01 – «Твердотельная электроника, радиоэлектронные компоненты, микро- и нанoeлектроника, приборы на квантовых эффектах», является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны конструкторско-технологические решения, имеющие существенное значение для развития биосенсорной микросистемотехники.

Уровень диссертации полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ситков Никита Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.27.01 – «Твердотельная электроника, радиоэлектронные компоненты, микро- и нанoeлектроника, приборы на квантовых эффектах».

Доклад по теме диссертационной работы заслушан и одобрен на расширенном заседании кафедры оптимизации химической и биотехнологической аппаратуры ФГОУ ВО СПбГТИ (ТУ) (протокол № 17 от 17.05.2022).

Составленный отзыв утвержден на этом же заседании.

Заведующий кафедрой оптимизации
химической и биотехнологической
аппаратуры, д.т.н., профессор



Абиев Р.Ш.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)»