

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Цибульской Елены Олеговны «Численное и экспериментальное исследование процессов, протекающих в ротационном биореакторе при выращивании костной ткани», представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.1.9 – «Механика жидкости, газа и плазмы»

Диссертационная работа Цибульской Елены Олеговны посвящена исследованию возможностей новой конструкции биореактора (ротационного типа), предложенной для выращивания костных тканей. Новая конструкция нацелена на создание оптимальных физических условий для выращивания тонких слоев костной ткани на биоразлагаемых полимерных пленках и последующее формирование из них тканеинженерных имплантатов. Новый биореактор позволяет наращивать костную ткань из стволовых клеток стимулируя их потоком перемешивающейся жидкой питательной среды за счет явления механотрансдукции. Поскольку конструкция биореактора новая, отработка технологии выращивания биоматериала требовала решения множества частных задач, в том числе определения физических параметров воздействия питательного раствора для эффективного нарастания кости и оценки качества культивируемых костных тканей.

В данной диссертационной работе численные и экспериментальные методы исследования течений позволили описать поведение системы и предсказать результат до проведения дорогостоящих и сложных медицинских экспериментов. С помощью численного моделирования Цибульской Е.О. была описана схема течения питательной среды в объеме ротационного биореактора, определены зоны застоя и вихревого течения, установлены характерные величины механического воздействия потока жидкости на растущие клетки. Помимо исследования предложенной изначально геометрии биореактора в работе проведен анализ картин течения в перспективных модификациях ротационного биореактора, которые можно применять при дальнейшем совершенствовании технологии. Также в диссертационной работе уделяется особое внимание задаче анализа, выращенной в реакторе костной ткани. В качестве альтернативы стандартному гистологическому методу предложено применение лазерно-индуцированной флуоресцентной спектроскопии (ЛИФ), которая используется в механике при исследовании потоков. Анализ спектров флуоресценции биологических образцов можно применять неинвазивно без дополнительного окрашивания, что важно для процесса биотехнологии и упрощает подготовку образцов к исследованию. Новый разработанный алгоритм анализа спектров на основе метода главных

компонент подтвердил эффективность преобразования стволовых клеток в костную ткань в ротационном биореакторе. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Цибульской Е.О. представляется весьма **актуальной** и демонстрирует успешность оптимизации новой технологии методами механики.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 132 страницах и включает введение, четыре главы, заключение и список литературы, содержащий 129 наименований.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, описаны цель и задачи исследования, сформулированы и обоснованы новые научные результаты, обозначена научная и практическая значимость работы, приведены сведения об апробации результатов.

В первой главе представлен обзор литературы и изложено текущее состояние проблемы. Описаны основные разновидности тканеинженерных имплантатов и преимущества имплантатов на основе тонких полимерных пленок. Приведено сравнение биологических реакторов, применяемых для культивирования трансплантационных материалов, представлены достоинства и недостатки всех видов устройств. Обоснованы преимущества биореактора ротационного типа, предложенного для преобразования стволовых клеток в клетки кости, адгезированных на тонкой полимерной подложке, под воздействием касательного напряжения потока питательной среды. Рассмотрены методы механики, применяемые в биотехнологии, обосновано применение численного моделирования для определения уровня механической нагрузки на биоматериал в связи со сложной геометрией нового реактора. Метод ЛИФ представлен как альтернатива гистологическому исследованию для контроля нарастания костной ткани из стволовых клеток. Обоснована актуальность задачи расчета чистых спектров многокомпонентных образцов с неизвестным составом. В ходе обзора литературы сформулированы задачи и цель работы.

Во второй главе приведены результаты численного моделирования течения жидкости в новом биореакторе. В разделе изложены особенности конструкции реактора и его математическая модель. Поскольку геометрия ротационного биореактора близка к системе из двух вращающихся соосных цилиндрических поверхностей, автор предполагает, что течение в нем будет схоже с течением Куэтта-Тейлора. Моделирование проводилось при частотах вращения каркаса пленки 0,083–0,233 Гц, что по числу Тейлора соответствовало ламинарному течению с вихрями Тейлора. Верификация модели проходила сопоставлением с аналитическими решениями для плоского течения Куэтта и течения в зазоре между вращающимися соосными

цилиндрами. Валидация численного решения оптической визуализацией трассеров «лазерным ножом» подтвердила наличие двух предполагаемых вихревых структур. Приведены данные о распределении нагрузки потока по рабочей поверхности, на которой располагается биоматериал. Показано, что вихри вблизи рабочей поверхности приводят к неравномерному механическому воздействию потока на клетки. Анализ интегральной величины касательного напряжения показал, что в новом биореакторе можно создавать оптимальное для стимуляции стволовых клеток касательное напряжение (от 4 до 17 мПа). В медицинских экспериментах, проведенных с использованием данных результатов, успешно вырастили образцы костных тканей и подтвердили, корректность выводов.

В третьей главе описаны модификации модели ротационного биореактора, которые могут быть полезны в перспективе при оптимизации технологии. Дополнительно в начале главы приведены результаты тестового расчета для модели с увеличенным диаметром каркаса пленки. Изменение геометрии вызвало появление четырех вихрей вблизи рабочей области, что привело к ухудшению равномерности распределения механической нагрузки. Модификация в первой модели заключается в смене рабочей поверхности на внутреннюю поверхность вращающегося каркаса пленки. Такое изменение позволяет избежать расположения вихревого течения вблизи биоматериала. Во второй перспективной модели вращение каркаса пленки заменено на вращение внешнего корпуса. Благодаря устойчивости данного типа течения вблизи рабочей области не возникают вихри, поэтому данная модель позволяет создать наиболее равномерную нагрузку потоком на биоматериал. Третья модель предлагается для создания циклически меняющегося касательного напряжения. Для этого ось каркаса пленки была смещена на 20 % относительно радиуса внешнего корпуса. Для всех описанных моделей приведен анализ картин течения жидкости и распределения механической нагрузки по рабочей поверхности.

В четвертой главе исследованы особенности спектров флуоресценции костных тканей, выращенных в ротационном биореакторе. Для восстановления чистых спектров оптически тонких образцов автором предложен новый алгоритм последовательных приближений на основе метода главных компонент. В разделе подробно описаны этапы расчета алгоритма и его предварительное тестирование на спектральных данных оптических фантомов биологических тканей и спектрах, которые моделировались численно. Сравнение результатов с другими известными алгоритмами восстановления чистых спектров показало преимущества нового алгоритма и лучшую точность расчета спектров. С помощью нового алгоритма автором

было показано, что в спектр костной ткани вносят вклады четыре компонента. Автор связывает их с известными биологическими молекулами-флуорофорами и показывает, что по отношению вкладов компонент можно различать ткани, которые выращивались в ротационном биореакторе и культуральном планшете.

В заключении сформулированы основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Научная новизна результатов диссертационной работы:

- Впервые показано, что биореактор ротационного типа можно использовать для стимуляции стволовых клеток к преобразованию в костную ткань.

- Перспективные модификации конструкции ротационного биореактора позволяют развить технологию выращивания клеточного слоя на тонкой пленке: выращивать биоматериал при более однородных условиях либо воздействовать циклически изменяющимся потоком.

- Новый алгоритм анализа спектральных данных рассчитывает чистые спектры флуоресценции и возбуждения флуоресцирующих компонент оптически тонких образцов в случаях, которые невозможно восстановить стандартными алгоритмами восстановления чистых спектров.

Научная и практическая значимость работы:

- Результаты численного моделирования течения в ротационном биореакторе применялись при проведении экспериментов по культивированию костной ткани в рабочем образце ротационного биореактора.

- Модифицированные конструкции на основе ротационного биореактора перспективны при улучшении условий культивирования биоматериала. Асимметричная модель реактора позволяет реализовывать динамически меняющуюся нагрузку потока на клетки, что актуально для исследовательских целей.

- Новый алгоритм анализа спектров флуоресценции актуален при исследовании образцов с изначально неизвестным составом, поскольку в нем не используется априорная информация о составе тканей.

- Результаты спектрального анализа образцов костной ткани позволяют развить альтернативный метод оценки качества биоматериала, выращенного в биореакторе.

Достоверность полученных результатов, приведенных в диссертации, обеспечена использованием общепринятых подходов механики и оптики. Проводилась верификация и валидация результатов численного

моделирования течения. Результаты анализа спектров ЛИФ сопоставлялись с результатами стандартных гистологических исследований.

В качестве **замечаний** к работе можно отметить следующее:

- 1) на рисунке 2г обозначены верхняя и нижняя крышки у внутреннего цилиндра, но их в реальности нет;
- 2) на стр. 47 приведена таблица 1, в которой приведены числа Рейнольдса, но нигде не сказано, как они вычисляются, если в сосуде образуются вихри Тейлора;
- 3) нигде не говорится о времени счёта одного варианта и не определён критерий установления;
- 4) на стр. 45 поставлено начальное условие для определения давления «... и давление», но начальные условия для давления при решении уравнений Навье-Стокса не ставятся, кроме случая модели слабо сжимаемой жидкости.

Тем не менее, указанные выше замечания не влияют на общую положительную оценку работы и ее результатов.

Диссертационная работа Цибульской Елены Олеговны «Численное и экспериментальное исследование процессов, протекающих в ротационном биореакторе при выращивании костной ткани» представляет собой законченную научно-исследовательскую работу по актуальной тематике, выполненную на высоком современном методическом уровне. Полученные в работе результаты соответствуют поставленным целям и задачам. Тема и содержание диссертации соответствует научной специальности 1.1.9 – «Механика жидкости, газа и плазмы».

Список публикаций автора по теме диссертации включает 18 печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК. В них в полной мере отражены основные результаты. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Считаю, что представленная диссертационная работы полностью удовлетворяет требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Цибульская Елена Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.1.9 – «Механика жидкости, газа и плазмы».

Официальный оппонент

Захаров Юрий Николаевич, д. ф.-м. н., профессор, кафедры ЮНЕСКО по информационным вычислительным технологиям Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровского государственного университета»; 650043, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6.

Моб. тел.: +7-905-907- , e-mail: zaharovyn@yandex.ru

29 ноября 2021 г.

Захаров Ю. Н.



Председателю
диссертационного совета
24.1.125.01 (Д 003.035.02)
академику В.М. Фомину

ЛИЧНОЕ СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Захаров Юрий Николаевич, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Цибульской Елены Олеговны на тему: Численное и экспериментальное исследование процессов, протекающих в ротационном биореакторе при выращивании костной ткани на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.1.9 – механика жидкости, газа и плазмы.

О себе сообщаю:

Ученая степень, отрасли науки	д. ф.-м. н., физико-математические
Научные специальности, по которым защищена диссертация	05.13.18 - Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ
Ученое звание	профессор
Академическое звание	нет
Тел:	+7-905-907-71-71
E-mail:	zaharovyn@yandex.ru
Должность	Профессор кафедры ЮНЕСКО по информационным вычислительным технологиям
Подразделение организации	Кафедра ЮНЕСКО по информационным вычислительным технологиям
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет»
Ведомственная принадлежность орг.	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Адрес служебный: Почтовый индекс, город, улица, дом	650043, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6
Web-сайт организации.	https://kemsu.ru
Телефон организации.	8-(384)-258-38-85
E-mail организации.	rector@kemsu.ru

По теме рассматриваемой диссертации имею 55 научных работ, в том числе в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 работ):

№	Авторы	Название	Издательство, журнал, год, №, страницы	Вид, год
1	Онищенко П. С., Захаров Ю. Н., Борисов В. Г., Клышников К. Ю., Овчаренко Е. А., Кудрявцева Ю. А., Шокин Ю. И.	Моделирование гемодинамики в сосудистом биопротезе	Математическая биология и биоинформатика – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 15–28.	Статья, 2021
2	Y N Zakharov, A I Zimin, I S Nudner and M E Yashin	Mathematical modeling of a hydraulic flume for carrying out numerical experiments on coastal waves and erosion of cohesive soil	2020 J. Phys.: Conf. Ser. 1441 012182 doi.org/10.1088/1742-6596/1441/1/012182	Статья, 2020
3	Sofya Beizel, Yuri Zakharov, and Anton Zimin	Two Models of Surface Waves Propagation Generated by an Underwater Landslide Movement	Совместный выпуск ВЕСТНИК ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ Национальной инженерной академии Республики Казахстан и ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий 2020, №3, ч. I, стр. 82-93	Статья, 2020
4	Nudner I.S., Semenov K.K., Lebedev V.V., Khakimzanov G.S., Zakharov Y.N.,	Numerical model of the hydrowave laboratory for studying the interaction of sea waves with hydrotechnical structures	Comput. Technologies. 2019. Vol. 24, No. 1. P. 86 – 105 (In Russ)	Статья, 2019
5	Zakharov YN, Ivanov KS, Saltykov IE	Finite-Element Method in Tasks of Loose Soil Erosion.	Communications in Computer and Information Science, vol 998. pp. 228-235, Springer, Cham, doi.org/10.1007/978-3-030-12203-4_23	Статья, 2019
6	Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Батрагин А.В., Долгов Д.А., Захаров Ю.Н., Иванов К.С., Кудрявцева Ю.А., Шокин Ю.И., Барбараш Л.С.	Компьютерное моделирование течения жидкости через биопротез клапана сердца	Математическая биология и биоинформатика 2018. Т. 13. № 2. С. 337–347. doi: 10.17537/2018.13.337	Статья, 2018
7	Семёнов К.К., Нуднер И.С., Лебедев В.В., Захаров Ю.Н., Зимин А.И., Стуколов С.В.	Лабораторные и численные исследования волн цунами распространяющиеся по ровному дну	Фундаментальная и прикладная геофизика, 2017, т. 10, №4, С. 5 – 15. DOI 10.7868/S2073667317040013	Статья, 2017

Не являюсь членом экспертного совета ВАК

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело соискателя и их дальнейшую обработку.

07.10.2021 г.

Подпись

Подпись заверить

[