УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
Университета ИТМО
д.т.н., профессор
_____ В.О. Никифоров
«__» _____ 20__ г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский университет ИТМО»
Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Диссертация: «Разработка микрофлюидных устройств на основе конструктивно заданной пространственно-временной организации взаимодействия».

Соискатель: Арабули Константин Вахтангович.

Диссертация выполнена: физический факультет, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Диссертация подготовлена в аспирантуре: да.

Период подготовки в аспирантуре: с 01.09.2022 по н.в.

Группа научных специальностей: 1.3. Физические науки.

Научная специальность: 1.3.2. Приборы и методы экспериментальной физики.

Наименование организации, в которой осуществлялась подготовка в аспирантуре: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Структурное подразделение: физический факультет.

Научный руководитель: Зюзин Михаил Валерьевич, доктор физико-математических наук.

Место работы научного руководителя: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Структурное подразделение: физический факультет.

Должность: ведущий научный сотрудник.

Соискатель окончил магистратуру: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Направление: 12.04.03 Фотоника и оптоинформатика.

Год окончания: 2022.

В период подготовки диссертации соискатель Арабули Константин Вахтангович работал в: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

Структурное подразделение: физический факультет.

Должность: младший научный сотрудник.

По итогам рассмотрения принято следующее заключение:

1. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Личный вклад автора состоит в формулировании подхода к разработке микрофлюидных устройств на основе конструктивно заданной пространственно-временной организации взаимодействия и в его экспериментальной реализации в трех

разработанных приборных конфигурациях: устройстве микрофлюидного синтеза наноразмерного карбоната кальция с возможностью загрузки функциональных соединений, микрофлюидном устройстве для одномоментной активации и трансдукции Т-лимфоцитов, микрофлюидной проточной измерительной системе для анализа относительной влажности газовой среды. Автор также участвовал в проведении и интерпретации данных сканирующей и просвечивающей микроскопии, термогравиметрического анализа, проточной цитометрии; большая часть in vitro экспериментов была выполнена автором, включая оценку эффективности трансфекции, цитотоксичности и интернализации. Проведение оптических экспериментов и обработка соответствующих данных выполнены совместно с соавторами. Автор участвовал в подготовке текстов научных статей, основанных на полученных результатах, и лично представлял данные исследования в виде устных докладов на научных конференциях.

2. Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов обеспечивается комплексным применением независимых методов структурной, оптической и биологической характеризации, включая сканирующую и просвечивающую электронную микроскопию, рентгеновскую дифракцию, рентгеновскую фотоэлектронную спектроскопию, термогравиметрический и дифференциально-сканирующий калориметрический анализ, спектроскопию фотолюминесценции, проточную цитометрию и функциональные клеточные тесты. Количественные зависимости получены при варьировании геометрических и режимных параметров разработанных устройств и сопоставлены с результатами независимых методов измерения. Для сравнительного анализа клеточных групп использовалась статистическая обработка экспериментальных данных; для ряда ключевых экспериментов число повторов составляло $n = 5$, для калибровки прототипа датчика влажности - $n = 3$.

3. Новизна, научная и практическая значимость.

Научная новизна диссертации отражена в следующих пунктах:

- Предложен и экспериментально апробирован подход к созданию микрофлюидных устройств различного функционального назначения, основанный на выборе геометрических параметров функциональных зон с учетом характерных пространственных и временных масштабов реализуемых процессов и конструктивном задании последовательности зон, характерных расстояний взаимодействия, рабочих объемов и продолжительности процессов. Возможность применения подхода показана для проточного синтеза, статической клеточной инкубации и оптической регистрации параметров газовой среды.
- Разработано микрофлюидное устройство для синтеза и функционализации $CaCO_3$ с последовательным пространственным разделением зон смешивания прекурсоров, формирования частиц и введения стабилизирующего или функционализирующего компонента. Такая организация позволяет конструктивно задавать последовательность стадий соосаждения, время пребывания реагентов в реакционной области и момент ограничения дальнейшего роста частиц. В одном устройстве реализованы получение частиц $CaCO_3$ размером 66±15 нм в рамках 5-минутного цикла и их загрузка DOX, Cy5-BSA, FITC-BSA и pDNA-GFP, включая совместную двойную загрузку FITC-BSA и Cy5-BSA.
- Разработано микрофлюидное инкубационное устройство, обеспечивающее одновременную активацию и лентивирусную трансдукцию Т-лимфоцитов в течение 24 ч за счет конструктивного ограничения пространства взаимодействия клеток, активирующих частиц и лентивирусного вектора. Экспериментальное варьирование геометрии позволило выбрать конфигурацию с высотой инкубационной области 150 мкм и площадью 10 $см^2$.
- Разработана микрофлюидная оптическая система определения относительной влажности, в которой 3D-печатная газовая кювета обеспечивает пространственную

интеграцию чувствительного элемента $CsPbBr_3@CaCO_3$ с элементами возбуждения и регистрации фотолюминесцентного сигнала. Установлено, что изменение фотолюминесценции $CsPbBr_3@CaCO_3$ при воздействии влажной среды связано с фазовым превращением $CsPbBr_3 \rightarrow CsPb_2Br_5$ внутри пористой матрицы $CaCO_3$. На основе выявленного механизма реализована обратимая регистрация относительной влажности в диапазоне 15-60% ОВ с временем отклика менее 4 с и временем восстановления менее 2 с.

Научная значимость результатов диссертационной работы заключается в развитии подходов к проектированию микрофлюидных устройств на основе конструктивно заданной пространственно-временной организации взаимодействия. Экспериментально обоснована взаимосвязь геометрических параметров функциональных зон, характерных пространственных и временных масштабов процессов массопереноса и условий взаимодействия компонентов. Показана применимость предложенного подхода для разработки устройств различного функционального назначения, включая проточный синтез наночастиц, модификацию Т-лимфоцитов и оптическую регистрацию параметров газовой среды.

Практическая значимость результатов работы заключается в разработке и экспериментальной реализации трех микрофлюидных устройств: системы проточного синтеза и функционализации наночастиц CaCO3 размером 66 ± 15 нм в рамках 5-минутного технологического цикла; инкубационного устройства для одноэтапной активации и трансдукции Т-лимфоцитов в течение 24 ч с эффективностью трансдукции 27 ± 8% при MOI = 3; оптической системы измерения относительной влажности в диапазоне 15–60% с временем отклика менее 4 с и восстановления менее 2 с. Разработанные устройства могут применяться в качестве экспериментальных платформ для получения функциональных наноматериалов, совершенствования протоколов клеточной инженерии и измерения параметров газовых сред.

4. Ценность научных работ.

Ценность научных работ соискателя заключается в разработке и экспериментальном обосновании подхода к созданию микрофлюидных устройств, в которых геометрические параметры функциональных областей используются для задания пространственных и временных условий протекания физических процессов. В работе предложено рассматривать микрофлюидное устройство как функционально организованную систему, в которой последовательность рабочих зон, характерные расстояния переноса, рабочие объемы и продолжительность взаимодействия определяются конструкцией устройства и режимом его эксплуатации. Такой подход позволяет связать проектирование микрофлюидных устройств с характерными масштабами процессов, определяющих ее функциональное назначение.

На основе предложенного подхода разработаны и исследованы три приборные конфигурации. Для устройства проточного синтеза CaCO3 установлена связь между расходами реагентов, гидродинамическими условиями и временем пребывания в реакционной области. Реализованная последовательность зон смешивания, формирования частиц и введения функционализирующих соединений позволила получать частицы размером 66 ± 15 нм с возможностью последующей загрузки низкомолекулярных соединений, белков и плазмидной ДНК. Для устройства модификации Т-лимфоцитов показано, что конструктивное ограничение высоты инкубационной области до 150 мкм сокращает характерное расстояние диффузионного переноса лентивирусных частиц, что позволило реализовать одноэтапный 24-часовой протокол активации и трансдукции клеток. Для оптической системы определения влажности разработана 3D-печатная газовая кювета с пространственно совмещенными функциональными зонами взаимодействия газовой среды с чувствительным материалом CsPbBr3@CaCO3 и регистрации фотолюминесцентного сигнала. Реализованная измерительная система обеспечивает регистрацию относительной влажности с

чувствительностью 5.93 мВ/% ОВ в диапазоне ниже 30% ОВ и 0.78 мВ/% ОВ в диапазоне 30–60% ОВ.

Полученные результаты представляют ценность для развития методов проектирования и экспериментального исследования микрофлюидных устройств, в которой функциональные характеристики определяются согласованным выбором геометрии рабочих областей и режимов эксплуатации.

5. Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных соискателем работах. Краткая характеристика опубликованных соискателем работ.

Основное содержание диссертации опубликовано в 9 печатных работах, включая 4 работы в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus/WoS и 5 работ, опубликованных в иных изданиях.

Публикации в научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования:

1. Arabuli, K. V., Kopoleva, E., Akenoun, A., Mikhailova, L. V., Petrova, E., Muslimov, A. R., Senichkina, D. A., Tsymbal, S., Shakirova, A. I., Ignatiev, A. I., Lepik, K. V., & Zyuzin, M. V. On-chip fabrication of calcium carbonate nanoparticles loaded with various compounds using microfluidic approach // Biomaterials Advances. - 2024. - Vol. 161. - 213904.

2. Markelov, V., Arabuli, K. V., Gaponenko, I., Sergeev, V., Shakirova, A., Lepik, K. V., Kulagin, A. D., & Zyuzin, M. V. Scalable and ultrafast CAR-T cell production using microfluidics Lab on a Chip. - 2025. - Vol. 25. - No. 12. - P. 3005-3015.

3. Talianov, P. M., Mikushina, D. D., Rzhevskiy, S., Arabuli, K. V., Zelenkov, L. E., Khubezhov, S., Logunov, L. S., Gets, D. S., Peltek, O. O., Zyuzin, M. V., & Makarov, S. V. Template-Assisted Synthesis of CsPbBr3 Nanocrystals with a Humidity-Induced Fluorescent Response: Mechanism and Sensing Applications // The Journal of Physical Chemistry Letters. - 2025. - Vol. 16. - No. 17. - P. 4205-4213.

4. Cherednikova, A., Labuntsov, V., Arabuli, K., Mikhailova, L., Gagarinova, D., Dolzhenko, E. I., Tomyshev, K., Zuev, D., Bogdanov, A., Zyuzin, M., & Kokhanovskiy, A. A thermally and mechanically stabilized plasmonic optical fiber sensor for real-time biomarker monitoring // Photonics and Nanostructures-Fundamentals and Applications. - 2026. - Vol. 71. - 101567.

Публикации в иных изданиях:

1. Арабули К.В., Акеноун А., Ажаму Г., Зюзин М.В. Разработка технологий синтеза наноразмерного карбоната кальция с возможностью загрузки чувствительных биомолекул на единой микрофлюидной платформе // Тезисы докладов Второй ежегодной всероссийской молодежной конференции по методам и приборам для анализа биологических объектов «АналитБиоПрибор-2023». - 2023. - С. 92-95.

2. Markelov, V. V., Arabuli, K. V., Gaponenko, I. N., Sergeev, V. S., Senichkina, D. A., Potanin, A. A., Laushkina, V. O., Zyuzin, M. V., Shakirova, A. I., Lepik, K. V., & Kulagin, A. D. Studying efficiency of T-cell transduction in microfluidic systems for creation of T-lymphocytes with chimeric antigen receptor // Cellular Therapy and Transplantation. - 2023. - Vol. 12. - No. 3, suppl. - Proceedings of the XVII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting "Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy", Saint Petersburg, September 14-16, 2023.

3. Маркелов В. В., Арабули К. В., Гапоненко И. Н., Сергеев В. С., Сеничкина Д. А., Потанин А. А., Лаушкина В. О., Зюзин М. В., Шакирова А. И., Лепик К. В., Кулагин А. Д. Оптимизация геометрических условий трансдукции Т-клеток с использованием микрофлюидных систем // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2024. - Т. 17. - № S1. - С. 16-17. - EDN WTRZCU.

4. Markelov, V. V., Arabuli, K. V., Gaponenko, I. N., Sergeev, V. S., Korotaeva, A. V., Popova, M. O., Zyuzin, M. V., Shakirova, A. I., Lepik, K. V., & Kulagin, A. D. Ultra-fast CAR-T manufacturing using microfluidic devices: enhanced transduction and favorable T cell phenotype // Cellular Therapy and Transplantation. - 2024. - Vol. 13. - No. 3, Supplement. - P.

150. - Proceedings of the XVIII Raisa Gorbacheva Memorial Meeting "Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy", Saint Petersburg, September 19-21, 2024.

5. Markelov, V., Gaponenko, I., Arabuli, K., Sergeev, V., Korotaeva, A., Shakirova, A., Popova, M., Moiseev, I., Zyuzin, M., Lepik, K., & Kulagin, A. Next-day CAR-T manufacturing: improving transduction efficiency and cell phenotype with microfluidic systems // Bone Marrow Transplantation. - 2025. - Vol. 60, Suppl. 1. - P. 332-333. - Abstract P175. - The 51st Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 30 March-2 April 2025, Hybrid Meeting.

В опубликованных работах отражены основные результаты диссертационного исследования. В работе (Arabuli et al., 2024) представлены конструкция микрофлюидного устройства и методика получения частиц $CaCO_3$ размером 66±15 нм в рамках 5-минутного цикла с последующей загрузкой функциональных соединений. В работе (Markelov et al., 2025) описано микрофлюидное инкубационное устройство с высотой канала 150 мкм и реализован одноэтапный 24-часовой протокол активации и трансдукции Т-лимфоцитов с эффективностью 27±8% при MOI = 3. В работе (Talianov et al., 2025) установлен механизм влажностного фотолюминесцентного отклика $CsPbBr_3@CaCO_3$, связанный с фазовым превращением $CsPbBr_3 \rightarrow CsPb_2Br_5$, и реализован прототип датчика с временем отклика менее 4 с и восстановления менее 2 с в диапазоне 15-60% ОВ. В работе (Cherednikova et al., 2026) представлен термически и механически стабилизированный плазмонный оптоволоконный сенсор для мониторинга биомаркеров.

Апробация результатов научного исследования подтверждена 5 публичными докладами на всероссийских и международных конференциях.

Пункты паспорта научной специальности 1.3.2. Приборы и методы экспериментальной физики, которым соответствует диссертация: 3, 7.

Соискатель Арабули Константин Вахтангович подготовил диссертацию «Разработка микрофлюидных устройств на основе конструктивно заданной пространственно-временной организации взаимодействия», соответствующую критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата технических наук по научной специальности 1.3.2. Приборы и методы экспериментальной физики.

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по научной специальности 1.3.2. Приборы и методы экспериментальной физики.

Заключение было принято на заседании комиссии по итоговой аттестации и подготовке заключений организации на диссертации структурного подразделения: физико-технический мегафакультет, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО».

На заседании присутствовало – 5 чел.

Результаты голосования: «за» - 5 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 1 от «24» апреля 2026 г.

Председательствующий
(доктор физико-математических наук,
профессор) Белов П.А.

Согласовано
(декан физического факультета,
кандидат физико-математических наук)



Мельчакова И.В.

Свидетельство об окончании аспирантуры
АСП № 260009.
Выдано: 2026 г.

Подпись _____ / _____
Сотрудника УПНКВК ОТЛ ИТМО