

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата технических наук, доцента Ключникова Андрея Ивановича на диссертационную работу Сафарова Руслана Рафиг оглы «Моделирование гидродинамики и массообмена в полуволоконном мембранном биореакторе (на примере культивирования клеток млекопитающих)», представленную на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий»

Актуальность темы диссертационного исследования. Разработка в области мембранных технологий – это уже инновационное направление, открывающее новые горизонты и возможности развития химико-технологических и биотехнологических процессов. Актуальность темы подчеркивается тем, что мембранная технология причисляется к технологии будущего – энерго- и ресурсосберегающей и экологически чистой. Уже сегодня на ее основе решаются многие крупномасштабные проблемы.

Большое внимание уделяется вопросам совершенствования аппаратурного оформления технологических процессов. Последние технические новации и значительное снижение стоимости полуволоконных мембран привели к росту популярности мембранных биореакторов. Об успешном развитии и применении данной технологии свидетельствует тот факт, что на отечественном рынке появляются новые типоразмеры полуволоконных мембранных реакторов, увеличивается производительность этих устройств, расширяется область применения.

Знание закономерностей, протекающих в мембранном биореакторе, безусловно, важно не только с позиций понимания процесса, но и в связи с необходимостью его расчета и подбора согласно предъявляемым требованиям, поэтому развитие математического моделирования для исследования сложнейших процессов в мембранных биореакторах остается актуальной задачей для всестороннего рассмотрения.

Структура и объём работы. Представленная на рецензию диссертационная работа, состоит из введения, 5-ти глав, заключения, включает в себя 182 страницы машинописного текста, 84 рисунка, 24 таблицы и список литературы из 131 наименования.

Во **введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, отражена научная новизна и практическая значимость выполненных исследований.

В **первой главе** приводятся сведения о биореакторах, предназначенных для культивирования суспензионного и адгезивного типов клеток млекопитающих, достаточно подробно представлена классификация таких биореакторов. Отдельное внимание уделено мембранным биореакторам для адгезивных культур клеток в качестве основного научного направления при исследовании явлений переноса массы и гидродинамики при культивировании клеток.

Представлены широко подходы к моделированию процессов роста клеток, безусловно важные с точки зрения биотехнологического процесса, и еще больше усложняющие явления массопереноса и гидродинамики. Это подчеркивает всю сложность моделирования таких систем, как мембранные биореакторы. Отдельное внимание уделено подходу по использованию методов вычислительной гидродинамики (CFD) для моделирования процессов, происходящих в мембранных биореакторах.

Во **второй главе** отражены методы и средства для проведения экспериментальных исследований процесса культивирования с использованием половолоконных мембранных биореакторов. Рассмотрены особенности роста клеток СНО, описана элементарная конструкция половолоконного мембранного биореактора, принцип действия и гидравлическая схема подключения его к сосудам с культуральной жидкостью.

Соискателем проведено исследование пористой структуры микрофильтрационного полисульфонового мембранного волокна, используемого в мембранном биореакторе. Были определены такие характеристики мембраны

как количество пор на единицу поверхности и средний диаметр пор, которые были в дальнейшем использованы для расчета по уравнениям математической модели.

Приводятся основные характеристики используемой питательной среды, методики культивирования клеток и идентификации компонентов в питательной среде, используемые приборы и материалы. Даны результаты экспериментальных исследований по культивированию клеток СНО в чашках Петри. Кроме того, в диссертации приведена разработанная соискателем принципиальная технологическая схема и лабораторная экспериментальная установка, установленная в Институте биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН.

В *третьей главе* показаны этапы создания математической модели. Приведены основные допущения при разработке математической модели. Даны уравнения математической модели, представляющие собой систему дифференциальных уравнений, включающих уравнения материального баланса и уравнения движения, которые записаны для внутриволоконного и межволоконного пространств мембранного биореактора с соответствующими начальными, граничными условиями. В качестве дополнительных соотношений используются выражения для учета перетока питательной среды через мембрану и процесса жизнедеятельности клеток. Разработанная математическая модель позволяет проводить расчет и исследование гидродинамики движения жидкости (питательной среды) и массообмена в мембранном биореакторе.

Изложен процесс построения расчетной сетки и ее адаптации применительно к выбранной конструкции биореактора. Представлен алгоритм адаптации расчетной сетки с целью достижения максимально возможной точности получаемого решения и независимости решения от топологии расчетной сетки. Кроме того, была построена электронная модель мембранного биореактора для визуализации процессов гидродинамики и массопереноса с учетом кинетики роста клеток.

В *четвертой* главе рассмотрено моделирование гидродинамики и массообмена в мембранном биореакторе с 20-тью полыми волокнами. Представлена кинетическая модель для роста клеток СНО, основанная на уравнении Ферхюльста, подобранная на основании экспериментальных данных, приведенных в главе 2. С учетом максимально возможного количества клеток, способных вырасти в данном биореакторе, и количества глюкозы, потребляемого одной клеткой, были определены необходимые потоки питательной среды, которые надо подавать на вход во внутриволоконное и межволоконные пространства. Проведен анализ процесса микрофльтрации через полые волокна, и учтено изменение проницаемости половолоконной мембраны в зависимости от ее заполнения клетками. Были построены эпюры распределения скорости и давления по аппарату.

Кроме того, были рассмотрены три способа подачи питательной среды во внутриволоконное пространство, позволяющие анализировать гидродинамическую обстановку. На основании расчета энергоэффективности разработанной технологической схемы был выбран вариант посуточного изменения расхода на вход во внутриволоконное пространство.

На основании расчетов и анализа гидродинамической обстановки в аппарате для межволоконного пространства был предложен прямоточный вариант подачи среды относительно внутриволоконного пространства. Полученные значения расходов подачи питательной среды во внутри и межволоконное пространства были использованы при постановке эксперимента в разработанной технологической схеме. Была установлена адекватность модели экспериментальным данным, относительная ошибка составила 10,5%, что является хорошим результатом для сложных биотехнологических процессов.

В *пятой главе* проведено масштабирование процесса культивирования клеток СНО в большем мембранном биореакторе, содержащем 60 волокон с учетом выбранных режимов для 20-ти половолоконного биореактора. На основании расчетов была проанализирована гидродинамика аппарата, получены значения расходов питательной среды, подаваемых на вход во внутриволоконное и межволоконное пространства биореактора.

Достоверность полученных результатов, основных выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации. Представленные в диссертации научные результаты представляются вполне надежными, поскольку для их получения использованы современные методы экспериментальных исследований и математической обработки опытных данных. Содержащиеся в работе научные положения согласуются с результатами экспериментальных исследований, выполненных по апробированным методикам. Выводы и рекомендации основаны на общепринятых теоретических закономерностях, апробированы в промышленных условиях и одобрены при выступлениях соискателя на научно-технических конференциях, поэтому их достоверность не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертации.

К числу новых и наиболее значимых научных достижений диссертанта следует отнести:

- математическую модель полволоконного мембранного биореактора, позволяющую исследовать гидродинамику движения жидкости во внутриволоконном и межволоконном пространствах модуля;
- исследования процесса микрофльтрации через полволоконную мембрану с учетом увеличения количества клеток на ее поверхности с возможностью получения эпюр распределения скоростей и давления в каждой точке мембранного биореактора;
- кинетические закономерности роста клеток СНО, полученные на основании модели Ферхюльста для описания процессов массопереноса в биореакторе;
- оценку применимости полученной математической модели полволоконного мембранного биореактора для проведения масштабирования процесса на мембранные биореакторы с различным количеством полых волокон;

- электронную модель, позволяющую визуализировать процессы гидродинамики, массопереноса и кинетики роста клеток в половолоконном мембранном биореакторе.

Практическая значимость и реализация результатов работы. Результаты диссертационного исследования представляют значительный практический интерес. По результатам научных исследований для практического использования диссертантом предложена программа расчета половолоконного мембранного биореактора для культивирования клеток млекопитающих, позволяющая:

- исследовать различные гидродинамические режимы работы половолоконного мембранного биореактора;
- выбирать наиболее оптимальный режим работы половолоконного мембранного биореактора с учетом энергозатрат;
- оценивать энергоэффективность половолоконного мембранного биореактора при различных способах подачи питательной среды во внутри-волоконное пространство;
- проводить анализ способа подачи питательной среды в межволоконное пространство половолоконного биореактора.

Кроме того, была создана технологическая схема процесса культивирования клеток млекопитающих в половолоконном мембранном биореакторе для проведения экспериментальных работ.

Замечания по диссертации.

1. Экспериментальные исследования по культивированию клеток следовало бы проводить с использованием методов математической статистики, а именно полного факторного эксперимента, целью которого является получение системы регрессионных уравнений, позволяющей рассчитать выходные параметры внутри выбранных интервалов варьирования входных факторов. Решение задачи оптимизации позволило бы выделить оптимальную область изменения входных факторов по основным выбранным крите-

риям посредством компромиссных решений, что позволило бы соискателю более ясно подходить к постановке задач CFD-моделирования.

2. Питательная среда представляет собой сложную многокомпонентную систему. Все ли ее компоненты одинаково проходят через поры мембраны? Как это учитывается в математической модели? Хотелось бы услышать разъяснения соискателя по данному вопросу.

3. Чем был обусловлен выбор материала мембран для проведения процесса культивирования клеток СНО в волоконном мембранном биореакторе?

4. Учитывалось ли в математической модели изменение гидродинамической обстановки в течение процесса, например, накопление осадка на поверхности мембраны, явление концентрационной поляризации?

5. В литературном обзоре диссертации не приведены аспекты моделирования по учету геометрических характеристик мембранного канала, типу и виду используемых мембран по классификации Брыка М. Т., свойствам культивируемых сред, концентрационной поляризации, гидродинамических критериев подобия Рейнольдса, Шервуда, Шмидта, Эйлера и т.д.

Замечания не носят принципиального характера и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы. Некоторые замечания носят характер предложений по направлениям дальнейших исследований.

Публикация основных результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие автореферата тексту диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Диссертационная работа Сафарова Руслана Рафиг оглы «Моделирование гидродинамики и массообмена в половолоконном мембранном биореакторе (на примере культивирования клеток млекопитающих)», представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий» является законченным научным исследованием, в котором сформулирован и реализован программный метод расчета половолоконного мембранного биореактора для культивирования клеток млекопитающих.

В диссертации изложены новые научно обоснованные технические и технологические решения. Диссертационная работа удовлетворяет требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. (№ 842) и паспорту специальности 05.17.08, по которой представлена к защите, а ее автор Сафаров Руслан Рафиг оглы несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий».

Официальный оппонент,
кандидат технических наук, доцент
кафедры «Машины и аппараты пищевых производств»
(специальность по диплому 05.18.12
«Процессы и аппараты пищевых производств»)
ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет
инженерных технологий»

А. И. Ключников

394036 Россия, г. Воронеж, пр. Революции
ФГБОУ ВО «ВГУИТ», кафедра «Машины и аппараты
пищевых производств»
тел. (4732) 55-38-96
E-mail: kaivanov@mail.ru

« 8 » 12

016 г.

