

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Сафарова Руслан Рафиг оглы «Моделирование гидродинамики и массообмена в полволоконном 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 работы. Мембранные технологии успешно применяются для разделения жидких и газовых систем на компоненты. Автор данной работы применяет полволоконный мембранный аппарат в качестве биореактора для адгезивных культур клеток. Применение полволоконного мембранного биореактора позволяет достичь высокой плотности клеток и высокой объемной производительности при отсутствии сильного гидродинамического воздействия на клетки.

В связи с вышеизложенным **актуальность** диссертационной работы не вызывает сомнений.

Практическая ценность диссертации состоит в том, что в ней для культуры клеток СНО выявлены рациональные режимы работы биореакторов полволоконного типа различного масштаба; оценена энергоэффективность при различных способах подачи питательной среды во внутриволоконное пространство; проведен анализ способа подачи питательной среды в межволоконное пространство полволоконного биореактора.

Предложена технологическая схема процесса культивирования клеток млекопитающих в полволоконном мембранном биореакторе и апробирована на установке лабораторного масштаба. Разработано программное средство компьютерной поддержки моделирования и расчета полволоконного мембранного биореактора, позволяющее исследовать режимы работы, выбрать наиболее оптимальный с учетом энергозатрат.

К **научной новизне** можно отнести следующие результаты диссертационной работы:

- разработана математическая модель полволоконного мембранного биореактора, позволяющая прогнозировать распределения скоростей и давления жидкости во внутриволоконном и межволоконном пространствах аппарата, с учетом влияния увеличения числа клеток на поверхности мембраны на процесс микрофильтрации питательной среды;

- доказана применимость модели Ферхюльста для расчета кинетики роста клеток СНО;
- предложены прямоточный способ подачи питательной среды в межволоконное пространство и экспоненциальная зависимость подачи питательной среды во внутриволоконное пространство;
- доказана применимость и масштабируемость разработанной модели половолоконных мембранных биореакторов с различным количеством волокон.

Достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на комплексном применении современных физико-химических и математических методов анализа, удовлетворительном соответствии расчетных и экспериментальных данных. Достоверность результатов экспериментальных исследований обеспечивается применением стандартных методов измерения и сертифицированных измерительных приборов. Теория построена на известных фундаментальных научных положениях теорий явлений переноса, роста клеток и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации. Идея базируется на анализе и обобщении литературных и экспериментальных данных в области мембранных и биотехнологий.

Анализ основных положений диссертационной работы

Представленная на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – процессы и аппараты химических технологий диссертационная работа изложена на 182 страницах машинописного текста, содержит 84 рисунка, 24 таблицы. Список литературы включает 131 наименование.

Диссертация Сафарова Р.Р. состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы.

Во **введении** обосновывается актуальность темы диссертации, сформулирована цель работы, научная новизна, практическая ценность, изложены методология и методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе**, представляющей литературный обзор дано описание основных типов биореакторов как для суспензионных, так и для адгезивных культур клеток. В отдельный подраздел выделены мембранные биореакторы для адгезивных культур клеток. Во втором разделе литературного обзора рассматриваются математические модели биореакторов, причем большая его часть посвящена моделированию кинетики популяций клеток млекопитающих и меньшая часть моделированию гидродинамики и теплообмена в биореакторах.

По итогам проведенного анализа выбрано направление исследований и сформулированы основные задачи исследования.

Во **второй главе** автором описаны как схема лабораторной установки для культивирования клеток СНО в полволоконном мембранном биореакторе, так и ее конструктивные особенности. Пояснены используемые методы анализа, а также даны характеристики применяемого оборудования и материалов.

В экспериментальной части работы, в основном, уделено внимание исследованию пористости полволоконной мембраны и изучению кинетики роста клеток СНО в чашках Петри.

В **третьей главе** автором составлено математическое описание, отражающее гидродинамику потоков питательной среды и массообмен в межволоконном и внутриволоконном пространствах полволоконного биореактора. Рассмотрены особенности построения расчётной сетки полволоконного мембранного биореактора и её адаптации; разработан алгоритм адаптации расчётной сетки с целью достижения максимально возможной точности получаемого решения и независимости решения от топологии расчётной сетки; проанализированы численные методы решения системы уравнений, реализованные в программном пакете ANSYS Fluent, и приведен алгоритм расчёта.

В **четвертой главе** в результате обработки экспериментальных данных были определены кинетические параметры роста клеток, получены зависимости изменения расходов питательной среды на вход во внутриволоконное и межволоконное пространства полволоконного мембранного биореактора (20 волокон), и даны рекомендации по их численным значениям. С использованием пакета ANSYS Fluent исследована гидродинамическая обстановка в полволоконном биореакторе на разных этапах культивирования, проведен анализ гидродинамики на наличие застойных зон в межволоконном пространстве биореактора. Анализ результатов расчетов показал, что застойные зоны на различных этапах культивирования отсутствуют, что свидетельствует о благоприятной обстановке для роста клеточной культуры и отсутствия гидродинамических факторов, ингибирующих рост клеток.

В **пятой главе** с использованием составленного алгоритма реализации математической модели биореактора было проведено масштабирование процесса культивирования клеток СНО для полволоконного мембранного биореактора с 60-ю волокнами. Приводится рассчитанная кинетическая зависимость роста клеток. Определены расходы подачи питательной среды во внутриволоконное и межволоконное пространства биореактора.

Проанализирована гидродинамика аппарата с шестьюдесятью полыми волокнами.

При ознакомлении с диссертацией Сафарова Р.Р. возникли ряд вопросов и **замечаний**:

1. Обычно при продольном обтекании пучка труб в качестве определяющего размера в критерии Рейнольдса используется эквивалентный диаметр. Почему в данном случае для межволоконного пространства в качестве определяющего размера выбрано расстояние между волокнами?
2. На стр.125 по графикам рис.4.11 и 4.12 делается вывод о уменьшении со временем скорости потока и увеличении давления на выходе из внутриволоконного пространства. На самом деле вследствие уменьшения потока пермеата увеличивается поток ретентанта, что приводит к возрастанию скорости потока в выходном сечении, возрастанию гидравлического сопротивления и снижению давления в выходном сечении.
3. В соответствие с соотношениями 3.7 и 3.17 скорости потоков на входе в половолоконное и межволоконное пространство всегда одинаковы. Почему?
4. Цель работы сформулирована не конкретно.
5. Некорректно сформулировано допущение № 5, которое принято при разработке математической модели гидродинамики потоков и массообмена в половолоконном мембранном биореакторе (раздел 3.2). Как видно далее из уравнений модели проницаемость мембраны зависит не только от количества свободных от биомассы пор, но также от радиуса этих пор, их количества на единицу поверхности мембраны, пористости.
6. В диссертации имеются опечатки и пунктуационные ошибки.

Указанные замечания не влияют на общую положительную оценку работы.

Диссертационная работа Сафарова Р.Р. «Моделирование гидродинамики и массообмена в половолоконном мембранном биореакторе (на примере культивирования клеток млекопитающих)» соответствует паспорту специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий», формула которой включает в себя задачу создания эффективных технологических схем и производств, а область исследований содержит пункты: «Способы, приемы и методология исследования гидродинамики движения жидкости, газов ... в технологических аппаратах и технологических схемах, исследования массообменных процессов и аппаратов», «Приемы, способы и методология изучения нестационарных режимов протекания процессов в химической аппаратуре...».

Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть рекомендованы к использованию в научно-исследовательских, проектных

организациях и на предприятиях, занимающихся биотехнологическими процессами.

Основное содержание диссертации с достаточной полнотой отражено в 9 научных публикациях, в том числе три статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Автореферат правильно отражает основные положения диссертации.

Заключение по диссертации

Диссертация Сафарова Р.Р. является логически связанным завершённым исследованием, обладающим научной новизной и практической ценностью, в котором предлагаются технические и технологические решения, повышающие эффективность работы полуволоконного мембранного биореактора с позиций энергоэффективности и ресурсосбережения, разработана математическая модель полуволоконного мембранного биореактора, позволяющая прогнозировать распределения скоростей и давления жидкости во внутриволоконном и межволоконном пространствах аппарата, с учетом влияния увеличения числа клеток на поверхности мембраны на процесс микрофльтрации питательной среды. Диссертационная работа Сафарова Р.Р. соответствует требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Сафаров Руслан Рафиг оглы заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 – Процессы и аппараты химических технологий.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии
ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет»

доктор технических наук, профессор

А.Г. Липин

9.12.2016

Подпись А.Г. Липина заверяю:
Ученый секретарь ИГХТУ



А.А. Хомякова

Александр Геннадьевич Липин.
153000, Россия, г. Иваново, пр. Шереметев
Тел.: 8(4932)30-73-46(2-31), e-mail: piaxt@isuct.ru

7