

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

*кандидата біологічних наук, доцента, доцента кафедри електроніки,
робототехніки, моніторингу та технологій ІоТ Державного університету
«Київський авіаційний інститут»*

КЛЮЧКО ОЛЕНИ МИХАЙЛІВНИ

*на дисертаційну роботу аспіранта кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська
політехніка»*

ЯНВАРЬОВА ЄГОРА БОРИСОВИЧА

*на тему: «Біоінженерні підходи до оптимізації процесів отримання мікробних
полімерів та сурфактантів» подану на здобуття ступеня доктора філософії
за спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія у галузі знань 16 Хімічна
та біоінженерія*

Актуальність теми дослідження.

Сучасна біотехнологія орієнтована на розробку сталих технологічних рішень, що ґрунтуються на використанні мікроорганізмів та біологічних систем для отримання продуктів із високою доданою вартістю. Особливе місце серед них займають мікробні полімери та поверхнево-активні речовини (біосурфактанти), які завдяки своїй біорозкладаності, екологічній безпечності та стабільності в широкому діапазоні умов (рН, температури, вмісту солей) демонструють великий потенціал у фармацевтиці, харчовій промисловості, агросекторі, біоремедіації та інших галузях.

Незважаючи на високий науковий і практичний інтерес до зазначених сполук, промислове виробництво таких біопродуктів часто ускладнюється через чутливість процесів ферментації до змін середовища, високу собівартість субстратів і потребу в індивідуальній оптимізації умов для кожного штаму-продуцента. Проведення великої кількості лабораторних експериментів із метою підбору ефективного складу середовища та режимів культивування є затратним як у часовому, так і в економічному аспектах.

У цьому контексті особливої актуальності набуває застосування біоінженерних підходів, що базуються на математичному моделюванні, регресійному аналізі та інструментах машинного навчання. Вони дають змогу

здійснювати кількісний аналіз і прогнозування поведінки біосистем, виявляти критичні фактори впливу на вихід продукту, а також проводити багатокритеріальну оптимізацію з урахуванням не лише біотехнологічних, а й економічних параметрів.

Запропонована у дисертації Январьова Є. Б. інтеграція емпіричного моделювання, оптимізаційних алгоритмів та економічного аналізу у процес проектування біопроцесів є своєчасною, відповідає стратегічним викликам галузі та відкриває шляхи до більш ефективного й адаптивного управління мікробним синтезом полімерів і біосурфактантів.

Зв'язок з науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» в межах науково-дослідної роботи ТБСФБ № 0119U101957 «Створення нових лікарських засобів фіто- та біопрепаратів».

Структура та зміст дисертації.

Дисертація оформлена згідно з чинним Наказом «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», затвердженим МОН України, № 40 від 12.01.2017 (із змінами від 12.07.2019 р.).

Робота викладена державною мовою на 200 сторінках друкованого тексту, з яких обсяг основного тексту - 145 сторінок, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (178 найменувань) та п'яти додатків, містить 11 таблиць та 31 рисунок. Стисло інформацію про основні результати проведеного дослідження описано в анотації українською та англійською мовами.

Вступ містить усі необхідні структурні складові та повністю відповідає існуючим вимогам.

Перший розділ містить огляд літературних джерел з питань мікробного синтезу біосурфактантів і біополімерів, включаючи класифікацію цільових продуктів, умови їх отримання та сучасні біоінженерні підходи до оптимізації процесів біосинтезу. Огляд побудовано з дотриманням наукової послідовності, з урахуванням ключових джерел за тематикою дослідження.

У другому розділі представлено опис експериментальної бази, об'єктів дослідження, аналітичних методів визначення метаболітів, а також інструментів математичного і статистичного моделювання. Добре розкрито процес підготовки даних, побудови моделей і методи оцінки їх точності. Рівень викладення відповідає сучасним вимогам до міждисциплінарних досліджень у біотехнології та біоінженерії.

Третій розділ містить маркетинговий аналіз ринку біосурфактантів, обґрунтування потреби в оптимізації їх виробництва, а також оцінку ситуації в Україні. Це доповнює технічне дослідження прикладною складовою й демонструє розуміння ринкових контекстів.

У четвертому розділі представлено моделювання біосинтезу біосурфактантів штамом *Bacillus subtilis* GSP16 з використанням методології поверхні відгуку та багатокритеріальної оптимізації, яка включає оцінку економічної складової. Побудовані контурні діаграми, поверхні відгуку та оптимізаційні стратегії демонструють високу аналітичну якість дослідження.

П'ятий розділ описує застосування альтернативних математичних підходів, таких як Ridge-регресія та регресія на основі гаусових процесів для моделювання процесів синтезу продуктів мікроорганізмами *Pseudomonas* sp. PS-17 та *Rhodococcus ruber* UCM Ac-288. Окрема увага приділена оцінці невизначеності прогнозів і побудові карт очікуваного покращення, що є актуальним та інноваційним для подібних досліджень.

Шостий розділ присвячено опису принципової технологічної схеми виробництва біопродуктів, що підсумовує прикладну частину дисертації та демонструє її практичну орієнтацію.

Загальні висновки логічно підсумовують результати кожного з етапів дослідження, є узагальненими та відповідають поставленим завданням. Вони чітко відображають досягнення в межах наукової новизни та прикладної значущості.

Вважаю, що завдання, поставлені у дисертаційній роботі Январьова Є. Б. реалізовані повною мірою і на належному рівні. Робота представлена логічно, з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.

Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені в дисертаційній роботі, ґрунтуються на використанні достатнього обсягу інформаційного, дослідницького та експериментального матеріалу. Застосування сучасних біоінженерних підходів дало змогу врахувати специфіку об'єкта дослідження та підвищити ефективність аналізу складних біотехнологічних процесів. Достовірність отриманих результатів підтверджується використанням сучасних методів математичного моделювання та узгодженістю між експериментальними даними й результатами моделювання.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Дисертантом вперше реалізовано інтегрований підхід до моделювання процесів мікробного біосинтезу біосурфактантів і полігідроксиалканоатів на основі промислових та лабораторних експериментальних даних із використанням сучасних статистичних і машинних методів — зокрема, регуляризованої поліноміальної Ridge-регресії та регресії на основі гаусових процесів.

Особливістю роботи є не лише побудова моделей для прогнозування цільових біотехнологічних показників, але й їх застосування для кількісної оцінки невизначеності (що є нетиповим для подібних досліджень), що дозволяє ефективно планувати подальші експерименти та знижувати ризики недоотримання результату в промислових умовах.

Дисертантом вперше реалізовано побудову інтегрованої функції бажаності для багатокритеріальної оптимізації умов мікробного синтезу біопродуктів, що дозволяє одночасно враховувати продуктивність процесу та вартість компонентів середовища. Такий підхід забезпечує кращу адаптацію результатів до реалій виробництва та підвищує економічну доцільність.

Запропоновано метод поєднання результатів регуляризованого моделювання з оптимізаційними алгоритмами, що дозволяє визначати компромісні умови для одночасної максимізації кількох метаболітів (наприклад, біомаси, рамноліпідів, екзополісахаридів) у системах з багатофакторною взаємодією.

Окремої уваги заслуговує використання карт очікуваного покращення на основі гаусових моделей, що дало змогу ідентифікувати найбільш перспективні ділянки у просторі факторів для подальшого експериментального дослідження.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.

Отримані автором результати мають теоретичне та практичне значення у галузі біотехнології та біоінженерії, зокрема в контексті моделювання та оптимізації процесів мікробного синтезу біологічно активних речовин.

Автором запропоновано цілісний біоінженерний підхід, що охоплює побудову, перевірку та використання моделей синтезу рамноліпідів, екзополісахаридів, полігідроксикарбоанглікозів та біомаси. Розроблені моделі дозволяють прогнозувати вихід цільових метаболітів залежно від умов культивування, зменшувати кількість експериментів, здійснювати багатокритеріальну оптимізацію з урахуванням вартості компонентів середовища, а також кількісно оцінювати прогнозовану невизначеність.

Практична цінність роботи підтверджується впровадженням результатів у діяльність виробничого підприємства ТЗОВ «КАРПАТОЛ», наукових підрозділів ІнФОВ ім. Л.М. Литвиненка НАН України та у навчальний процес профільних кафедр Львівської політехніки та ЛНУВМБ ім. С. З. Гжицького.

Розроблені програмні модулі на базі Python-бібліотек можуть бути застосовані до інших біотехнологічних задач, що забезпечує їхню гнучкість та можливість масштабування для використання у промислових умовах.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах.

Результати дисертації викладено у 7 наукових працях, що відповідають темі роботи серед них 3 статті у фахових наукових виданнях України. Матеріали дисертації представлені на вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференціях, за якими опубліковано 4 тези доповідей. Матеріал, наведений у публікаціях відображає зміст дисертації та узгоджується з результатами.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

У цілому робота виконана та оформлена належним чином. Однак варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. У переліку скорочень (стор. 22) для аббревіатури CCD подано некоректне формулювання: "центральної композитний дизайн", що, ймовірно, є друкарською помилкою. Коректним варіантом має бути "центральної композитний дизайн".

2. У змісті дисертації (стор. 21) двічі зазначено "ДОДАТОК В" (стор. 172 та 181 відповідно), що є технічною помилкою. Один з пунктів, ймовірно, мав би бути позначений іншою літерою (наприклад, "ДОДАТОК Д") згідно з алфавітним порядком.

3. Для кращого розуміння практичної адаптації моделі до різних виробничих умов доцільно було б продемонструвати, як змінюються оптимальні умови при зміні співвідношення між економічними та біотехнологічними критеріями, при варіації параметра α у функції бажаності. Це дозволить показати гнучкість моделі під різні стратегії підприємства — від орієнтації на максимальний вихід до фокусування на мінімальній вартості.

4. У розділі, присвяченому регуляризованому моделюванню за допомогою Ridge-регресії, всі вихідні змінні (абсолютно суха біомаса, рамноліпіди, екзополісахариди) моделюються окремо. Водночас, за умови потенційної кореляції між цими метаболітами, доцільно було б розглянути використання узагальнених багатовивідних моделей, наприклад, Multivariate Ridge, які дозволяють будувати єдину систему залежностей та потенційно покращити точність прогнозування.

5. У роботі зрідка зустрічаються одруківки, невдалі формулювання.

Усі зазначені зауваження не мають принципового характеру, не ставлять під сумнів наукову новизну чи самостійність автора, а мають рекомендаційний зміст і можуть стати підґрунтям для розвитку тематики в подальших роботах.

Крім того, у процесі рецензування дисертаційної роботи виникли запитання:

У розділі, присвяченому багатокритеріальній оптимізації, всі цільові показники об'єднуються з однаковими ваговими коефіцієнтами. Як би Ви пояснили вибір саме такого підходу? Чи розглядалася можливість змінювати ваги залежно від прикладного контексту, наприклад, коли один із метаболітів (наприклад, рамноліпіди) має вищу економічну або технологічну цінність?

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Январьова Єгора Борисовича «Біоінженерні підходи до оптимізації процесів отримання мікробних полімерів та сурфактантів» є завершеною науковою працею з актуальною темою, значним обсягом проведених досліджень, науковою новизною, беззаперечною практичною цінністю, чітким ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків. Результати дисертаційного дослідження не містять ознак плагіату та повною мірою викладені в опублікованих наукових працях. Зважаючи на актуальність, науково-практичну значимість, новизну, об'єм та рівень досліджень дисертаційна робота «Біоінженерні підходи до оптимізації процесів отримання мікробних полімерів та сурфактантів» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 із змінами і доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її автор Январьов Єгор Борисович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 162 «Біотехнології та біоінженерія».

Офіційний опонент

доцент кафедри електроніки,
робототехніки, моніторингу та
технологій IoT
Державного університету
«Київський авіаційний інститут»
кандидат біологічних наук, доцент

Олена КЛЮЧКО

Григорій Ключко
Професор з наукової діяльності
трансферу технологій

С. О. Тютюн