

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Январьова Єгора Борисовича**

на тему **«Біоінженерні підходи до оптимізації процесів отримання мікробних полімерів та сурфактантів»**

представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Галузь знань 16 – «Хімічна та біоінженерія»

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

1. Актуальність теми дисертаційної роботи.

Одержання біосурфактантів є надзвичайно перспективним напрямком у біотехнології, який пропонує екологічно безпечні та біодеградабельні альтернативи синтетичним поверхнево-активним речовинам, що традиційно виробляються з нафтохімічної сировини. Завдяки своїм унікальним властивостям та екологічній безпеці, біосурфактанти мають величезний потенціал для застосування в різних галузях: біоремедіації та екологічних технологіях, нафтовій, фармацевтичній, харчовій, агро- промисловостях. Їх перевагою є те, що вони легко розкладаються у природі і не накопичуються в навколишньому середовищі. Більшість біосурфактантів нетоксичні для людей та тварин, що особливо важливо для застосування в харчовій, фармацевтичній та косметичній промисловості. Деякі біосурфактанти, окрім поверхнево-активних властивостей, мають додаткові корисні властивості, такі як антимікробна, протибіоплівкова, імуномодуюча активності.

Незважаючи на значні переваги, широкомасштабне промислове виробництво біосурфактантів все ще стикається з певними викликами. Так, не зважаючи на використання дешевих субстратів, загальна вартість виробництва (особливо на етапах виділення та очищення) може бути вищою, ніж для синтетичних аналогів. Низька продуктивність деяких штамів мікроорганізмів може бути недостатньою для економічно вигідного виробництва, а інтенсивне піноутворення в процесі культивування мікроорганізмів вимагає спеціального обладнання.

Таким чином, розробка інтегрованих математичних підходів для моделювання процесів отримання біосурфактантів є актуальним завданням, що дозволяє значно покращити ефективність, економічність та масштабованість цих біотехнологічних процесів.

Метою дисертаційної роботи Январьова Є.Б. була побудова та валідація математичних моделей біосинтезу мікробних полімерів та біосурфактантів із застосуванням сучасних регресійних і оптимізаційних підходів, що враховують особливості середовищ, обмеження обсягу експериментальних даних і

економічні чинники, а також розробка методів багатокритеріальної оптимізації процесу з урахуванням економічних параметрів.

З огляду на вищевикладене, тема представленої до захисту дисертації є безперечно актуальною.

2. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення.

Загальний обсяг дисертації становить 200 сторінок. Дисертаційна робота складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків; містить 11 таблиць та 31 рисунок.

Структура роботи відзначається чіткою логічною продуманістю. Узагальнення за кожним розділом є достатньо обґрунтованими і логічно репрезентовані у підсумкових висновках.

У вступі окреслено актуальність теми дисертації, мету, завдання дослідження, продемонстровано зв'язок роботи з науковими програмами, темами, грантами, відзначено наукову новизну отриманих результатів, їх практичне значення та особистий внесок автора.

У першому розділі проаналізовано літературні джерела, у яких розглядаються питання щодо особливостей біотехнологічного процесу одержання мікробних полімерів та сурфактантів і значення моделювання таких процесів, що дає можливість прогнозувати поведінку біосистеми при зміні одного або декількох параметрів без проведення додаткових експериментів, та проводити економічний аналіз виробництва, знаходячи не лише технічно ефективні, а й економічно доцільні умови культивування.

У другому розділі подано формулювання загальної концепції дослідження, а також описано об'єкти та методи досліджень.

Об'єктами досліджень були три групи даних. Першу групу результатів щодо синтезу поверхнево активних метаболітів штамом *Bacillus subtilis* GSP16 отримано в виробничих умовах ТзОВ «Карпатол». Друга та третя група даних стосуються цільових продуктів, отриманих штамми *Pseudomonas aeruginosa* PS-17 та *Rhodococcus ruber* UCM Ac-288 відповідно, одержано за участі співробітників лабораторії відділення фізико-хімії горючих копалин ІнФОВ ім. Л.М. Литвиненка НАН України під керівництвом д.т.н., проф. Карпенко О.В.

Математичне моделювання здійснювалося за допомогою трьох підходів: 1-й - методологія поверхні відгуку (RSM), який реалізовано для класичного експериментального дизайну, 2-ий - регуляризована модель другого порядку на основі Ridge-регресії для даних, що не відповідають умовам класичного планування експерименту, та 3-ий Gaussian Process Regression (GPR), що дозволяє отримати не лише прогноз, але й оцінку невизначеності, з подальшим використанням критеріїв *desirability* та *expected improvement*.

Третій розділ присвячений маркетинговому аналізу світового та українського ринку біополімерів і сурфактантів та систематизовано основні підходи до підвищення ефективності їх виробництва.

У четвертому розділі представлена багатокритеріальна оптимізація виробництва сурфактантів штамом *Bacillus subtilis* GSP16, яка враховує одночасно економічну доцільність та біологічну ефективність процесу, що дало змогу визначити компроміс між максимізацією продукції та мінімізацією витрат.

У п'ятому розділі представлено із застосуванням сучасних математичних підходів два незалежних експерименти, що спрямовані на моделювання та оптимізацію мікробного синтезу біопродуктів, які дозволяють описати вплив технологічних факторів на вихід цільових метаболітів, а також визначити оптимальні умови культивування.

У шостому розділі представлено концептуальну технологічну схему промислового одержання біосурфактантів штамом *Pseudomonas aeruginosa* PS-17.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» як частину фундаментальних досліджень «Створення нових лікарських засобів фіто- та біопрепаратів» в межах комплексної науково-дослідної роботи ТБСФБ (державна реєстрація № 0119U101957).

3. Ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків.

Усі узагальнення та висновки, що наведені у дисертаційній роботі, ґрунтуються на матеріалах власних досліджень і відображають закономірності, які були виявлені шляхом аналізу отриманих автором результатів. Робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, які є адекватними до поставленої мети та визначених завдань. У роботі наведено 7 загальних висновків, які відповідають отриманим результатам.

4. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

Основні положення та результати дисертаційної роботи були апробовані на низці всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій. За результатами роботи опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях України за спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія; 4 тези доповідей – опублікованих на науково-практичних конференціях.

У ході роботи автором вперше:

- Вперше застосовано три типи моделей: методологія поверхні відгуку (RSM), регуляризованої поліноміальної Ridge-регресії та регресії на

основі гаусових процесів (GPR) — для оцінки відгуку біосинтезу цільових метаболітів на зміну вхідних параметрів середовища.

- Запропоновано застосування GPR-моделі для кількісного аналізу невизначеності у прогнозах та побудови карт очікуваного покращення (expected improvement), що раніше не використовувалось у дослідженні подібних біотехнологічних систем.
- Побудовано моделі з використанням функцій бажаності, які дозволяють проводити багатокритеріальну оптимізацію не лише з урахуванням продуктивності, а й вартості середовищ, що забезпечує кращу прикладну адаптацію результатів для умов реального виробництва.
- Проведено біоінженерну апробацію розроблених моделей на основі експериментальних даних, отриманих з використанням трьох штамів продуцентів — *B. subtilis* GSP16, *Pseudomonas sp.* PS-17 та *R. ruber* UCM Ac-288 — із подальшим порівнянням результатів оптимізації і визначенням ефективності кожного підходу.
- Запропоновано інтеграцію економічної моделі до загальної системи прогнозування, що дало змогу визначити компроміс між максимізацією продукції та мінімізацією витрат.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Дисертантом створено адаптивну біоінженерну методологію аналізу, моделювання та оптимізації процесів біосинтезу мікробних метаболітів, яка може бути ефективно використана як у науково-дослідних лабораторіях, так і при масштабуванні процесів до рівня промислових біотехнологій.

6. Відсутність (наявність) порушення академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи та публікацій аспіранта Январьова Єгора Борисовича порушень академічної доброчесності не виявлено. Елементи фальсифікації тексту у роботі відсутні.

7. Зауваження до дисертації.

Щодо зауважень та положень дискусійного характеру, то можна вказати на таке:

1. У роботі математичні моделі побудовано якісно, однак місцями бракує глибшого зв'язку між числовими результатами та їхньою біотехнологічною інтерпретацією. Наприклад, було б корисно наводити короткі висновки після кожного розділу з моделювання: що це означає для умов культивування, які саме параметри мають найбільший вплив, і як отримані закономірності можуть бути використані для покращення процесу

2. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються стилістичні помилки, невдалі вислови та неточності.

Загалом, вищезазначені зауваження жодним чином не применшують наукової та практичної цінності результатів дослідження і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Висновок щодо дисертації.

Дисертаційна робота Январьова Єгора Борисовича на тему «Біоінженерні підходи до оптимізації процесів отримання мікробних полімерів та сурфактантів», представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія є завершеною науковою працею і за актуальністю, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх науковим та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень повністю відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації» зі змінами та доповненнями та постанові Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022р. «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» зі змінами та доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її автор Январьов Єгор Борисович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 162 «Біотехнології та біоінженерія» у галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія».

Рецензент

доцент кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»
кандидат хімічних наук, доцент



Наталія МАРІНЦОВА

Підпис к.х.н., доцента Наталії Марінцової

«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар Національного університету
«Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ