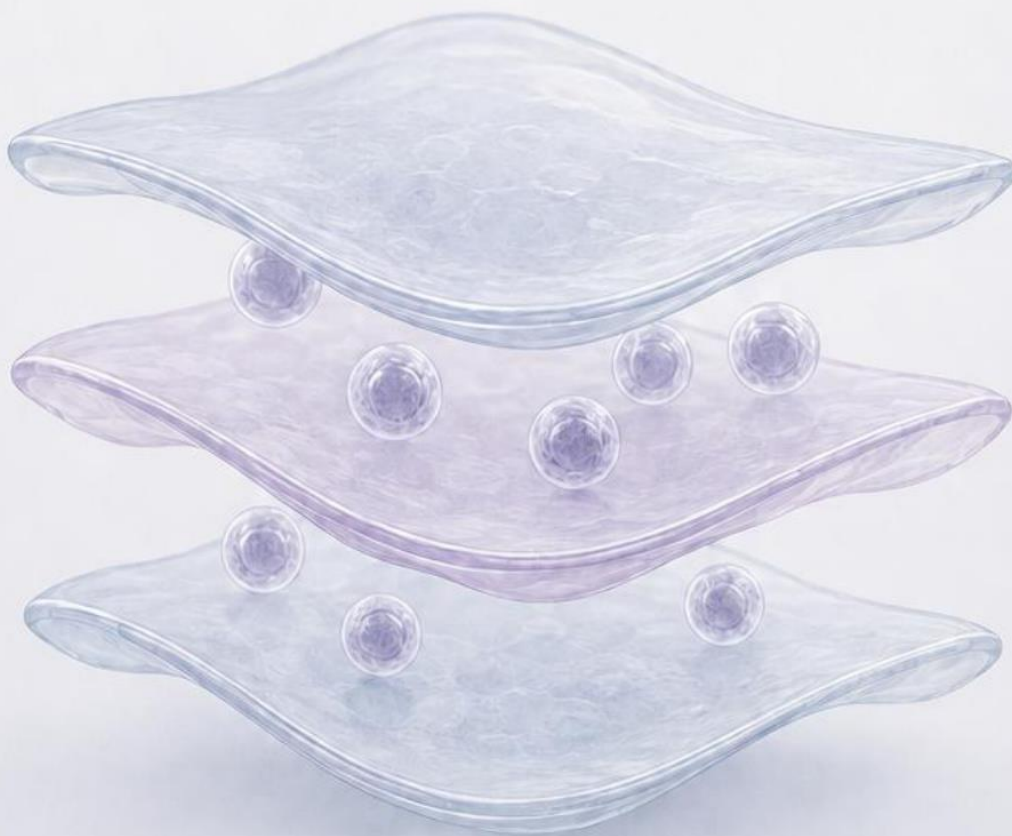


И.Ю. Голованов Д.Д. Даянова Д.А. Некрасов А.С. Соколов

Биопечать в современных процессах химической технологии и биотехнологии

Монография



Москва 2026 г.

УДК 602
ББК 28.087
Г 61

Рецензенты:

Беренгартен Михаил Георгиевич – профессор кафедры «Аппаратурное оформление и автоматизация технологических производств имени профессора М.Б. Генералова», Московский политехнический университет, кандидат химических наук, профессор;

Шумова Надежда Вадимовна – доцент кафедры Процессы и аппараты химических технологий имени Гельперина Н.И., МИРЭА – Российский технологический университет, кандидат технических наук.

Голованов, Иван Юрьевич
Даянова, Дияна Дамировна
Некрасов, Дмитрий Анатольевич
Соколов, Андрей Сергеевич

Г 61 **Биопечать в современных процессах химической технологии и биотехнологии.** Монография – М.: Мир науки, 2026 г. – Сетевое издание. Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/64MNNPM26.pdf> – Загл. с экрана.

ISBN 978-5-908197-03-8
DOI: 10.15862/64MNNPM26

В монографии представлены современные методы, области применения, основные ограничения и перспективные направления развития технологии биопечати.

Монография предназначена для обучающихся и работников учреждений, связанных с разработкой аппаратного оформления биопечати в областях химической технологии, биотехнологии и смежных научно-практических направлений.

Издание распространяется под лицензией Creative Commons CC BY 4.0

ISBN 978-5-908197-03-8

© Голованов Иван Юрьевич
© Даянова Дияна Дамировна
© Некрасов Дмитрий Анатольевич
© Соколов Андрей Сергеевич
© ФГАОУ ВО «Московский
политехнический университет», 2026 г.
© ООО Издательство «Мир науки», 2026 г.

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Биопечать в биотехнологии	5
1.1. Биопечать как направление современной биотехнологии	5
1.2. Клеточные и биоматериальные компоненты	5
1.3. Технологии нанесения клеточного материала	6
1.4. Питание клеток и формирование сосудистой сети	6
1.5. Тканевые объекты и области их использования	7
1.6. Требования к применению биопечати и ее дальнейшее развитие	9
1.7. Выводы по главе 1	10
Глава 2. Технологические операции и аппаратное обеспечение биопечати.....	11
2.1. Последовательность операций и движение материалов	11
2.2. Подготовительные операции при получении биочернил.....	11
2.3. Дозирование биочернил и устойчивость уложенной нити	12
2.4. Формирование сетчатой структуры гидрогеля	13
2.5. Тепло- и массоперенос при масштабировании	13
2.6. Контроль технологических операций и серийный выпуск	18
2.7. Выводы по главе 2.....	21
Глава 3. Биофизические аспекты экструзионной биопечати	22
3.1. Физические закономерности формирования клеточных объектов	22
3.2. Течение и деформация биочернил.....	22
3.3. Гидродинамика экструзии.....	23
3.4. Кинетика сшивки гидрогелей и фазовые переходы в движущейся и осевшей нити	23
3.5. Клеточная механика и ранний ответ на микроокружение после печати.....	24
3.6. Поступление веществ в объем объекта.....	25
3.7. Выводы по главе 3.....	25
Глава 4. Аппараты для объемного культивирования клеток	27
4.1. Назначение и требования	27
4.2. Биореакторы, оснащенные мешалками.....	28
4.3. Биореакторы колонного типа, газлифтные и насадочные системы	33
4.4. Перфузия и мембранное разделение в биореакторах	41
4.5. Аппаратурные решения для выращивания объемных тканей	45
4.6. Управление процессом и переход к большему масштабу	49
4.7. Выводы по главе 4.....	53
Заключение	54
Список литературы	55

Введение

При биопечати получают объект, который после формования продолжает изменяться: клетки взаимодействуют с матрицей, сохраняют или утрачивают свою активность, образуют тканеподобные структуры. Одной точности воспроизведения цифровой модели для оценки такого объекта недостаточно. Нужно установить, поступают ли к клеткам кислород и питательные вещества и пригодны ли условия культивирования для их дальнейшего развития. Эти вопросы связывают биопечать с биотехнологией, химической технологией, материаловедением, теплофизикой и биофизикой. При выборе оборудования состав биочернил, режим нанесения и способ закрепления материала рассматривают совместно с условиями выращивания объекта.

Переход от единичного лабораторного образца к воспроизводимому выпуску требует проследить весь путь материала. Он начинается с получения клеток и приготовления полимерной основы. Затем следуют дозирование, укладка слоев, закрепление структуры и ее созревание. Контроль на этих стадиях решает разные задачи. Ошибка дозирования меняет геометрию, неблагоприятные условия формования повреждают клетки, а нарушения при культивировании ограничивают развитие уже напечатанного образца. Поэтому пригодность объекта для исследований и практического применения оценивают по результатам всего технологического цикла.

В монографии обобщены сведения о биопечати, необходимые для решения задач химической технологии и биотехнологии. Предмет рассмотрения – зависимость технологической схемы и устройства биореактора от потребностей клеток. В анализ включены свойства клеточного сырья, операции формования, перенос массы и теплоты, а также увеличение производительности. Для аппаратов объемного культивирования разобраны конструктивные решения.

Монография состоит из четырех глав. Сведения о биочернилах, формировании и васкуляризации клеточных объектов собраны в первой главе, где также описаны области применения биопечати. Подготовка компонентов, реология, сшивание и контроль операций рассматриваются во второй главе вместе с переносом массы. В третьей главе изложена биофизика экструзионной биопечати. Четвертая глава содержит обзор аппаратов для объемного культивирования – их устройство и условия эксплуатации используются для обоснования выбора оборудования.

Ключевые слова: биотехнология, химическая технология, трехмерная биопечать, гидрогели, биочернила, клеточные конструкции, биореакторы, культивирование клеток.

Глава 1. Биопечать в биотехнологии

1.1. Биопечать как направление современной биотехнологии

Биопечать представляет собой управляемое размещение живых клеток, биологически активных веществ и биосовместимых материалов для получения пространственно организованной конструкции. В отличие от обычного изготовления полимерных изделий, результат оценивают одновременно по геометрической точности и по биологическим показателям. Клетки должны перенести подготовку суспензии, дозирование, механическое воздействие и закрепление материала, после чего сохранить способность к росту и образованию межклеточных связей. Сочетание инженерного формообразования с управлением клеточным поведением определяет биопечать как самостоятельное направление тканевой инженерии [1, 2].

Технологический цикл начинается с выбора клеточного источника и построения цифровой геометрии, продолжается приготовлением биочернил и завершается созревaniem объекта в контролируемой среде. Напечатанный объект не является конечным продуктом сразу после формирования. Его структура изменяется вследствие набухания, сшивания, уплотнения матрицы, миграции клеток и синтеза собственного внеклеточного вещества. Поэтому биотехнологическая ценность метода состоит в возможности задать начальное пространственное распределение компонентов и направить дальнейшее самоорганизованное развитие ткани.

1.2. Клеточные и биоматериальные компоненты

Клеточный компонент выбирают с учетом назначения конструкции, доступности материала, способности к размножению и устойчивости к технологическим нагрузкам. Для сложных тканей используют несколько популяций, размещая их в функционально различных областях. Перед печатью требуется контролировать чистоту культуры, жизнеспособность, плотность суспензии и однородность распределения клеток. Избыточная концентрация повышает межклеточное взаимодействие, но в то же время ухудшает перемешивание, изменяет течение материала и ускоряет расход кислорода.

Материальная основа биочернил должна создавать водонасыщенное микроокружение, пропускать питательные вещества и одновременно удерживать заданную форму. Этим требованиям отвечают гидрогели на основе альгината, желатина, коллагена, гиалуроновой кислоты, полиэтиленгликоля и их производных. Поскольку вязкость, предел текучести, скорость восстановления структуры и жесткость влияют на разные стадии процесса [3-5], свойства гидрогеля оценивают до печати, во время прохождения через формирующий канал и после стабилизации.

Особую группу составляют материалы из децеллюляризованного внеклеточного матрикса. После удаления клеток в них сохраняется часть белков и биохимических сигналов исходной ткани. Такие системы способны лучше воспроизводить естественное микроокружение, но при этом требуют строгого контроля остаточной клеточной примеси, стерильности, вариативности состава и механической прочности. Их применение свидетельствует о том, что биочернила целесообразно рассматривать не как пассивный наполнитель, а как регулируемую биохимическую среду [6, 7].

Клетки и матрица взаимно изменяют друг друга. Полимерная сетка задает исходную жесткость и доступное пространство, а клетки сокращают, разрушают и замещают ее собственными белками. Если матрица слишком стабильна, она препятствует миграции и формированию контактов. Если разрушение происходит быстрее, чем образование новой ткани, объект теряет форму. Матрица должна уступать место новой ткани по мере ее образования, поэтому сроки деградации подбирают под созревание выращиваемой культуры.

1.3. Технологии нанесения клеточного материала

Основные способы печати различаются тем, как материал переносится и закрепляется в заданной точке. При экструзии из сопла выходит непрерывная нить, подачу создает давление воздуха, ход поршня либо вращение шнека. Можно перерабатывать вязкие композиции с большим содержанием клеток, но необходимо учитывать сдвиговую нагрузку. Струйная головка наносит отдельные капли с высокой скоростью. Для нее критичны вязкость и устойчивое образование капель. Лазерный перенос позволяет размещать малые объемы клеточного материала без сопла. При световом послойном отверждении нужные участки формируются за счет закрепления фоточувствительной композиции. Требования к разрешению во всех случаях соотносят со свойствами биочернил и переносимостью воздействия клетками [8-11].

Рабочий режим сопла проверяют по состоянию клеток и по форме нанесенной нити [12]. Тонкое отверстие повышает разрешение, но усиливает воздействие на суспензию. Наряду с давлением повреждение мембран зависит от продолжительности прохождения канала, его геометрии, резкости сужения, контакта со стенкой и температуры. Поэтому размеры сопла и скорость укладки назначают после выбора состава биочернил. Приемлемый режим должен обеспечивать одновременно сохранность клеток и устойчивость материала после выхода из канала.

Программа печати задает траектории головки для каждого слоя, шаг нитей и порядок подачи разных материалов. Ее исходной основой служит цифровая геометрия объекта. Фактическую ширину нити затем определяют опытным путем: на нее, помимо отверстия сопла, влияют расход, скорость перемещения и набухание биочернил. По этой причине настройку не заканчивают вводом размеров модели. Из рабочей партии материала печатают калибровочные образцы, измеряют их и вносят поправки в программу.

1.4. Питание клеток и формирование сосудистой сети

Кислород поступает в тонкий клеточный слой с поверхности преимущественно за счет диффузии. С увеличением толщины этот путь удлиняется: в центре образца возникают дефицит кислорода и накопление метаболитов. Таким образом, перенос вещества ограничивает допустимые размеры объекта. При проектировании одновременно задают размеры пор, количество клеток и расходуемого ими кислорода, а для протяженных образцов предусматривают подвод циркулирующей питательной среды.

Для преодоления диффузионного ограничения формируют каналы, заселяют объект эндотелиальными клетками или используют временный удаляемый материал. Напечатанные каналы могут быть подключены к перфузионному контуру сразу после стабилизации. Другой подход основан на создании условий, при которых клетки самостоятельно формируют капиллярноподобную сеть. Наиболее перспективно сочетание заранее заданных транспортных

магистралей с последующим биологическим ремоделированием мелких сосудистых ветвей [13-16].

После формирования канала необходимо превратить его из пустой полости в устойчивый сосудистый элемент. Для этого внутреннюю поверхность заселяют клетками сосудистой выстилки, обеспечивают мягкий поток среды и постепенно повышают нагрузку. До прочного прикрепления клеток интенсивный поток способен удалить их со стенки. При полном отсутствии движения, напротив, недостает механического сигнала для ориентации. Расход повышают по стадиям, проверяя закрепление клеток и прочность формирующегося сосудистого элемента.

1.5. Тканевые объекты и области их использования

Биопечатный объект позволяет изучать заболевания, действие лекарственных веществ или взаимодействие клеток с материалами. Для сравнения опытов воспроизводят не только размеры объекта, но и распределение клеток внутри него. Трехмерная культура создает характерные для объекта перепады концентраций кислорода, компонентов питания и сигнальных молекул. Образец при этом должен допускать наблюдение и отбор проб, иначе возникающие внутренние изменения трудно оценить.

В работах, ориентированных на клиническое применение, изучаются кожные, костные, хрящевые и другие мягкотканые конструкции. Для поврежденной кожи показано ускорение заживления после нанесения собственных клеток пациента. Костным и хрящевым образцам дополнительно требуется несущая основа: клетки размещают в каркасе, воспринимающем механическую нагрузку. При создании конструкций для паренхиматозных органов основная нерешенная задача связана с их кровоснабжением. В связи с этим ближайшее практическое применение связано не только с полной заменой органа, но и с локальными имплантатами, моделями для испытаний и персонализированными терапевтическими решениями [17, 18].

При использовании биопечатного объекта для испытания лекарственных веществ важно различать влияние самого препарата и ограничения переноса внутри объекта. Медленное проникновение может создавать видимость устойчивости клеток, хотя действующее вещество просто не достигло центральной области. Поэтому объект должен иметь охарактеризованную проницаемость, а отбор проб следует проводить в разные моменты времени. Возможность управляемо воспроизводить такие градиенты является одновременно преимуществом пространственного объекта и источником дополнительных требований к проверке метода.

Динамический тканевый объект должен воспроизводить не только состав среды, но и режим ее обновления. В автоматическом проточном аппарате четыре независимые термостатируемые камеры объединены с раздельной подачей и отводом жидкости, а дополнительный насос периодически вводит питательный компонент [19]. В такой системе биопленка на стоматологических образцах была тоньше, чем при неподвижном культивировании. Результат показывает, что при создании модели ткани скорость перфузии и периодичность поступления вещества следует задавать как самостоятельные условия опыта, поскольку они изменяют формирование объекта даже при одинаковом исходном составе среды.

Особое направление образуют биогибридные системы временной поддержки функций печени, в которых физико-химическое удаление токсичных соединений сочетают с метаболической работой культивируемых клеток. В таких системах биореактор связывает

контур перфузии крови или плазмы с клеточной камерой, а носитель должен сохранять высокую плотность клеток, доступ кислорода и возможность отвода продуктов обмена. Обзор развития этих аппаратов показывает, что выбор между статическим и динамическим культивированием определяется не только жизнеспособностью клеток, но и безопасностью разделения клеточной части [20].

Миниатюрный биореактор может быть создан непосредственно на основе клетки-носителя. При разработке эритроцитов-биореакторов для удаления аммония внутрь клеток вводили глутаматдегидрогеназу. Сопоставление гипоосмотических способов ввода показало, что проточный диализ дает возможность включить приблизительно втрое больше фермента, чем гипоосмотический диализ, при незначительном изменении свойств эритроцитов. Применение глутаматдегидрогеназы бактериального происхождения, не склонной к агрегации при повышении концентрации, увеличивало удельную активность фермента в эритроцитах приблизительно в восемнадцать раз. Этот пример показывает, что функциональность клеточной системы обуславливается в то же время проницаемостью мембраны, способом загрузки, агрегативной устойчивостью фермента и сохранностью клетки [21].

В устройстве для выращивания отдельных тканеинженерных образцов [22] применен прозрачный сосуд с герметичными крышками. Приток и отток среды организованы по самостоятельным трубкам, а образец закреплен между центральными элементами. Несколько таких камер позволяют вести параллельные опыты при одной внешней программе подачи среды. Прозрачность облегчает наблюдение, а предусмотренная фиксация дает возможность заменить конструкцию с меньшим числом ручных операций. При смене образцов остается существенным условие: извлечение и установка не должны повреждать формирующуюся ткань.

Два привода биореактора [23] создают разные движения: первый вращает герметичную рабочую камеру, второй через преобразующий механизм перемещает узел крепления образцов возвратно-поступательно. Их совместная работа воспроизводит комбинированное механическое воздействие. Внутреннюю камеру можно заменить, а переходники поршня позволяют подобрать рабочее пространство под длину и диаметр конструкции. Наличие двух приводов требует раздельного контроля скорости вращения и амплитуды хода. Кроме того, проверяют герметичность сборки и условия обтекания каждого установленного образца.

Перфузионное созревание особенно важно для хрящевых конструкций, поскольку плотная матрица замедляет доставку питательных веществ к клеткам. При культивировании тканеинженерного хряща на микрочастицах децеллюляризованной ткани направленный поток среды усиливал размножение клеток и образование ими собственного межклеточного вещества по сравнению со статическим режимом [24]. Этот результат подтверждает, что способ подвода среды следует выбирать одновременно с составом и размером носителя, а не после изготовления конструкции.

Созревание биопечатного хрящевого заместителя требует перфузии и контактной нагрузки. В одном из патентов на биореактор линейный привод перемещает над многоместной подложкой вращающиеся инденторы, сочетая нормальное сжатие с тангенциальным воздействием [25]. Камера остается закрытой при одновременной работе с несколькими образцами. Это дает возможность задавать механическое воздействие в соответствии со стадией образования внеклеточной матрицы.

Чтобы костная ткань формировалась в промежутке между разделением, вокруг него необходимо длительно поддерживать жидкую среду. В устройстве [26] края отдельных частей помещают в полую трубку из костного цемента, а рабочую полость уплотняют эластичными

воронками. Питательный раствор заменяют по двум линиям с инфузионными соединениями, сохраняя замкнутость пространства регенерации. Внешний фиксатор принимает нагрузку, необходимую для стабилизации кости. При переносе этого принципа на биопечатные костные конструкции опорный узел и линии подачи среды следует проектировать отдельно. Первый воспринимает механическую нагрузку, вторые обеспечивают смену раствора. Смещение трубок при обслуживании не должно деформировать растущую ткань.

Аппарат по патенту [27] предназначен для культивирования матрицы вместе с участком поврежденной ткани, остающимся связанным с организмом. Ткань вводят в прозрачную камеру через манжету с уплотнением. Сверху и снизу съемные пневмоакустические форсунки подают подогретую стерильную смесь воздуха и питательной среды. Распыление образует тонкий жидкий слой, через который осуществляются питание и газообмен. Излишек жидкости выходит через штуцеры, а теплоизолирующий чехол уменьшает влияние окружающей температуры. Для крупного объекта существенны отвод конденсата и герметичность. Доступ для манипуляций должен сохраняться без нарушения стерильности.

В закрытом сосуде с газопроницаемым основанием кислород достигает культуры через дно. При этом нет необходимости заметно перемещать основной объем среды. На культуре лимфоцитов такая схема обеспечила накопление клеточной массы при меньшем числе вскрытий сосуда [28]. Ее применение на подготовительной стадии биопечати позволяет реже перемещать материал в другие емкости. Вместе с числом переносов уменьшаются возможности случайного загрязнения и внесения различий в условия выращивания отдельных партий.

В биореакторе [29] аэратор и клетки размещены в разных емкостях. Две сообщающиеся камеры выполнены из вложенных боросиликатных труб. В первой перемешивается и аэрируется среда, во второй находятся диализная мембрана и матриксы с клетками. Растворенные вещества проходят через мембрану, поэтому культура в меньшей степени подвергается непосредственному действию пузырьков. При использовании этого решения для подготовки биочернил проверяют достаточность и равномерность обмена веществ. Перепад давления и стерильность межкамерных соединений также ограничивают выбор рабочего режима.

Прозрачная камера устройства [30] охватывает ограниченную область ткани. Мягкое уплотнение отделяет ее от внешней среды, а специальный канал служит для подачи жидкости. Через стенку можно наблюдать за объектом. Для персонализированной биопечати интерес представляет возможность согласовать контур камеры с анатомической формой участка. Подачу и отвод среды при таком исполнении организуют в замкнутом контуре, чтобы обслуживание жидкостных линий не вызывало смещения ткани.

1.6. Требования к применению биопечати и ее дальнейшее развитие

Спецификация биопечатного объекта должна охватывать как материалы, так и операции изготовления. Для операций задают вязкость, концентрацию клеток, продолжительность сшивания и погрешность позиционирования. Для результата устанавливают допустимую долю погибших клеток. Биологическая оценка охватывает происхождение культуры, стерильность, сохранение ее свойств и нежелательные иммунные реакции. В многокомпонентном изделии эти проверки осложняются взаимозависимостью стадий: локальная корректировка может изменить свойства всей конструкции. Прослеживание таких последствий необходимо при регулировании биопечатных материалов и оборудования [31].

В качестве дальнейших направлений рассматриваются стандартизация биочернил, автоматизированный контроль, перфузионное выращивание и согласование печати с последующим созреванием ткани [32].

Для клеточного объекта условия транспортировки входят в число факторов, определяющих сохранность материала. При транспортировке клеточного объекта существенны вибрация, колебания температуры и перерывы в поступлении питательной среды. Поэтому доставку в другую лабораторию или клинику следует включать в проверяемую технологическую последовательность. Один из возможных вариантов – выполнять печать, созревание и перевозку в одном закрытом контейнере. Он позволяет сохранить условия микроокружения и сократить число ручных переносов, способных повлиять на состояние объекта.

1.7. Выводы по главе 1

Биопечать задает расположение клеток и биоматериалов, после чего конструкция продолжает формироваться за счет биологических процессов. Поэтому результат зависит от всей последовательности: выбора клеток и гидрогеля, нанесения материала, его закрепления и созревания. Наиболее трудно совместить сохранность клеток при прохождении формирующего канала, достаточное снабжение внутренних областей объекта и воспроизводимость свойств биологических компонентов.

Практическому использованию нужны серии объектов, сохраняющих заданные свойства от партии к партии. Этого добиваются подбором биочернил под конкретную ткань, устройством каналов для перфузии и единым порядком контроля. Получение таких серий создает основу для более широкого применения биопечатных объектов.

Глава 2. Технологические операции и аппаратное обеспечение биопечати

2.1. Последовательность операций и движение материалов

Входными потоками при биопечати служат полимерные растворы, клеточные суспензии, питательная среда, сшивающие вещества и вспомогательные реагенты. На выходе получают пространственно организованный клеточный объект. Между этими состояниями материал проходит ряд операций с изменением состава, температуры, вязкости и степени образования полимерной сетки. Меняются и условия массопереноса. Технологическая схема должна отражать эти переходы и задавать проверяемые условия каждой стадии. При движении по линии материал защищают от загрязнения, а время нахождения клеток вне пригодной для них среды ограничивают.

Подготовительная стадия включает растворение и гидратацию полимера, удаление воздуха и стерилизацию способом, который сохраняет свойства компонентов. Затем вводят клетки, загружают биочернила в печатающую систему, формируют и закрепляют образец для культивирования. При проектировании устанавливают, какие параметры отдельной стадии определяют результат следующей. Подобный выбор оборудования с учетом свойств и состава среды с учетом возможностей аппарата применяется в проектировании биореакторов [33] и подходит для биопечати.

Между операциями свойства промежуточного материала продолжают изменяться. Полимерный раствор структурируется, клетки потребляют питательные вещества, а свет и температура влияют на активность инициатора. Для каждого промежутка между стадиями устанавливают предельную продолжительность. Еще один параметр проектирования – удерживаемый объем в резервных емкостях и трубках. Его сокращение уменьшает потери дорогостоящих клеток и вероятность поступления в головку материала, состав которого изменился за время ожидания.

2.2. Подготовительные операции при получении биочернил

Для полимерной основы задают состав растворителя, содержание полимера и порядок добавления остальных компонентов. Интенсивность смешения подбирают так, чтобы раствор стал однородным, но длинные макромолекулы не разрушались под механической нагрузкой. Температура должна обеспечивать растворение и предотвращать преждевременное гелеобразование. Для природных полимеров существенны различия между партиями, в связи с этим наряду с массовой долей необходимо контролировать молекулярные и реологические характеристики. Подходы к молекулярному проектированию печатаемых гидрогелей связывают химическое строение с текучестью, скоростью восстановления и конечной прочностью [34].

Клетки вводят после получения однородной и биосовместимой основы. Смешение должно распределять их по объему без образования плотных агрегатов и без значительного насыщения воздухом. В промышленной схеме важны закрытые соединения между емкостями, сокращение числа ручных операций и возможность отбора проб. В производстве рекомбинантных микроорганизмов результат ферментации рассматривают вместе с последующими мембранным концентрированием, очисткой и сушкой. Опыт такой организации процесса [35] применим и к биопечати: характеристики полученной культуры должны соответствовать условиям приготовления биочернил и дальнейшего формирования.

Изменение рецептуры среды может заметно повлиять на повторяемость культивирования. Так, при промышленном выращивании пастерелл подбор сочетания белковых компонентов, дрожжевого экстракта и цистеина сократил длительность процесса. Высокая концентрация клеток с сохраненными иммуногенными свойствами достигалась не менее чем в четырех циклах из пяти [36]. Для клеточного сырья биопечати этот пример указывает на необходимость проверять каждое изменение рецептуры. Помимо скорости роста, оценивают различия между сериями, функциональное состояние культуры и то, как клетки переносят смешение с полимерной основой.

Режим обработки биологического сырья способен менять соотношение микроорганизмов в сообществе. Так, по примеру [37] можно выделить сведения об обработке промежуточного материала, которые следует учитывать и в биопечати: размеры частиц, предшествующие механические воздействия и продолжительность хранения. Они характеризуют не только текучесть, но и возможное изменение биологического состава.

Предобработка в вихревом слое ферромагнитных частиц совмещает нагрев, измельчение и гомогенизацию субстрата. При непрерывной анаэробной биоконверсии она дала прирост удельного выхода биогаза на 14% при той же органической нагрузке, а при повышенной нагрузке устойчивость процесса также улучшилась [38]. Применительно к подготовке биочернил этот опыт показывает недостаточность одной оценки размера частиц. Требуется установить, как обработка меняет реологию и доступность питательных компонентов и сохраняется ли устойчивость последующего биологического превращения.

Способ стерилизации выбирают с учетом того, какие изменения допустимы для каждого компонента биочернил. Тепловая обработка может менять молекулярную массу полимеров. Для фильтрации ограничения задают размеры частиц и вязкость. Облучение и химические агенты способны оставлять продукты, неблагоприятные для клеток. Поэтому применяют, в частности, отдельную стерилизацию растворов с последующим соединением в закрытом тракте. При проверке режима измеряют микробиологическую чистоту и убеждаются, что материал сохранил реологические и биологические свойства.

2.3. Дозирование биочернил и устойчивость уложенной нити

При прохождении канала биочернила должны течь под действием заданной нагрузки, а после укладки – удерживать положение и восстанавливать структуру. Недостаточная вязкость ведет к растеканию слоя. Чрезмерная вязкость, напротив, вынуждает повышать давление и тем самым увеличивает риск повреждения клеток. Наличие предела текучести помогает неподвижному слою сохранять форму. Поэтому для дозирования и укладки полезно сочетание сдвигового разжижения с восстановлением структуры после прекращения деформации [39, 40].

Дозатор перемещает дисперсную среду непрерывно либо отдельными порциями. Расход зависит от давления и температуры, длины и диаметра канала, а также от текущего состояния биочернил. При наличии клеток к этому добавляются оседание суспензии, накопление клеток около стенок и временное расслоение. Плавное изменение сечения, уменьшение застойных участков и поддержание температуры помогают воспроизводить подачу. Положение поршня не заменяет измерения подачи: движение привода и выход материала могут расходиться. Для обратной связи используют фактический расход.

В тракте термочувствительных биочернил температура должна контролироваться от питающей емкости до выхода сопла. Холодный участок повышает вязкость и способен

остановить подачу, а избыточный нагрев ускоряет разжижение либо сшивание. В результате даже при постоянном давлении расход со временем меняется. Для его проверки взвешивают нанесенный материал или измеряют контрольную нить. Обнаруженное отклонение устраняют до продолжения печати, чтобы ошибка подачи не распространилась на геометрию всего объекта.

2.4. Формирование сетчатой структуры гидрогеля

Способ фиксации выбирают по составу нанесенного материала. Альгинат образует сетку при контакте с солями кальция, а для термочувствительных смесей задают цикл нагрева или охлаждения. Если состав допускает фотополимеризацию, его облучают на требуемой длине волны. Во всех случаях скорость закрепления должна соответствовать скорости печати. При запаздывании реакции уложенные слои теряют форму. Если же материал отвердевает слишком рано, соседние участки хуже соединяются между собой, а свойства конструкции по толщине могут различаться.

Образование полимерной сетки сопровождается переносом реагента, появлением активных частиц и превращением функциональных групп. По завершении обработки в геле могут сохраняться как исходные вещества, так и остаточные продукты реакции. Для оценки совместимости с клетками нужны сведения о дозе инициатора, длительности обработки и степени очистки. Средней прочностью образца такую оценку ограничить нельзя: участки с разной плотностью сшивок отличаются жесткостью и проницаемостью, создавая неодинаковое окружение для клеток.

Поверхностная подача сшивающего реагента удобна в исполнении, однако закрепление в этом случае идет от наружных слоев к центру. Расчет времени обработки должен охватывать весь путь фронта реакции. Другой вариант – заранее распределить инициатор в объеме, он пригоден лишь при отсутствии вредного действия до активации. При двухступенчатой обработке сначала фиксируют поверхность, после чего доводят сшивание в более мягком режиме. Наружный слой при этом должен пропускать реагент внутрь и не превращаться в хрупкую оболочку.

2.5. Тепло- и массоперенос при масштабировании

Пока перфузия не организована, кислород и питательные компоненты поступают в напечатанный образец преимущественно путем диффузии, так же выводятся и продукты обмена. Ее интенсивность определяется размерами молекул, водосодержанием и устройством полимерной сетки. Движению крупных биологически активных молекул мешают пространственные ограничения и взаимодействие с полимером. Поэтому, как следует из моделей диффузии в гидрогелях [41], переносные характеристики необходимо устанавливать для исследуемого вещества в выбранной матрице. Значения, полученные для воды, непосредственно использовать нельзя.

Укрупнение клеточной конструкции одновременно удлиняет диффузионный путь и увеличивает общий расход кислорода клетками. Компенсировать это позволяют перфузионные каналы, сокращение промежутков между ними и циркуляция питательной среды. В модели ткани с параллельными каналами распределение кислорода связано с расходом, геометрией каналов и клеточной плотностью [42]. При выращивании клеточной массы в аппарате кислород поступает в жидкость из газовой фазы. Результаты исследований газлифтных,

насадочных и перемешиваемых биореакторов [43, 44] показывают зависимость массопереноса и удельного расхода энергии от устройства аппарата и режима движения фаз.

Форма пор и каналов задает как пути поступления питательных веществ, так и механические условия роста ткани. В работе [45] вычислительной моделью с высвобождением факторов роста из стенок пор сопоставлены прямые, синусообразные и градиентно-периодические каналы. В прямом канале начальный рост был быстрее. Для синусообразного получены более высокие пиковые значения энергии и более вытянутые клетки. Градиентно-периодический вариант давал промежуточный результат. Следовательно, при выборе архитектуры каркаса одной средней проницаемости недостаточно: необходимо учитывать локальные нагрузки и изменение скорости роста.

Мембранное разделение применяют для обновления среды, отделения клеток и сохранения нужных компонентов в системе. Результат определяют площадь и проницаемость мембраны, степень ее загрязнения и условия обтекания. Совмещение разделения с биологической стадией сокращает промежуточные операции, но требует вести массовый баланс и наблюдать за состоянием мембранного узла [46]. При созревании биопечатных образцов такая схема позволяет непрерывно заменять среду, ограничивая потери клеток и сигнальных молекул.

Удержание биомассы в мембранном биореакторе позволяет уменьшить его объем и получить высокое качество разделения. Эксплуатационные ограничения прежде всего связаны с загрязнением мембран: возрастают затраты энергии и объем обслуживания, усиливается зависимость от подготовки поступающего потока. Для клеточных конструкций это нужно учитывать уже при проектировании. Заранее задают допустимый режим обтекания, способы восстановления проницаемости и условия замены модуля с сохранением стерильности [47].

Материальный баланс мембранной стадии должен учитывать вещества, возвращаемые с жидкими потоками после обработки осадка или концентрата. В предложенном способе обработки сточных вод возврат жидкой фазы после обезвоживания организован так, чтобы снизить перенос кондиционирующего полимера к мембранам и предотвратить их закупоривание [48]. Для биотехнологической линии общий принцип состоит в раздельном контроле растворенных добавок, клеточной фазы и возвращаемой среды, поскольку скрытое накопление вспомогательного вещества способно изменить проницаемость и свойства объекта.

Математическое описание аппарата должно связывать гидродинамическое время пребывания, перенос субстрата и изменение клеточной популяции. Для закрепленной биомассы модель объединяет конвективный перенос, молекулярную диффузию и биохимическое превращение, после чего по расчетным зависимостям выбирают управляемые параметры процесса [49]. Кинетическая модель дополнительно учитывает распределение по массе, рост, деление и гибель клеток [50]. Аналитическое описание проточного культивирования связывает скорость подачи питательной среды с концентрацией микроорганизмов и скоростью роста объекта [51]. Совместное применение этих подходов позволяет переходить от регулирования отдельных показателей к управлению состоянием культуры во всем объеме объекта.

Для проточного аппарата идеального смешения изменение популяции можно описывать через распределение клеток по массе. В балансе отдельно учитываются рост, деление, естественная гибель, внутривидовая конкуренция и непрерывный вынос живых и погибших клеток [52]. Расчет дает возможность проследить, как время пребывания меняет массовое

распределение клеток. Использовать такую модель для управления можно после определения скоростей роста и гибели именно той культуры, которая находится в аппарате.

Для двух популяций в одном проточном аппарате составляют отдельные балансы. В каждый включают прирост живых клеток, естественную гибель, действие конкурирующей популяции и вынос потоком. Модель идеального смешения [53] связывает содержание живых и погибших клеток с подачей питательного вещества. Устойчивое сосуществование требует согласования времени пребывания с ростом обеих популяций при одной остаточной концентрации лимитирующего вещества. Если это условие не выполняется, одна популяция постепенно вымывается. Изменяя время пребывания, тем самым воздействуют и на биологический состав объекта.

Уменьшение концентрации клеток в выходящей жидкости еще не доказывает прироста закрепленной биомассы. Часть клеток могла перейти на носитель, а затем вновь отделиться. Поэтому модель колонного аппарата с псевдоожиженным слоем [54] содержит свободную и иммобилизованную фракции, процессы прикрепления, отделения и дробления клеточного материала. Коэффициенты определяли по изменению концентраций во времени при нескольких расходах, полученное описание проверяли в опытах. При увеличении размеров аппарата такое разделение позволяет отличить действительный рост биомассы от перераспределения клеток между носителем и жидкостью.

В моделях анаэробного сбраживания [55] решают три связанные задачи: рассчитывают движение потоков и время пребывания, находят распределение температуры и описывают превращения субстрата. Биохимическая часть может учитывать реакции как в жидкости, так и на частицах. Для прогноза состояния микробного сообщества также рассматривается машинное обучение. Схожая последовательность пригодна при расчете биопечати: сначала задаются перенос массы и теплоты, затем они связываются с клеточным ответом. Сопоставлять с экспериментом нужно итоговый отклик системы: достоверность одного из рассчитанных полей само по себе не служит проверкой всей связанной модели.

В работе [56] многофакторный эксперимент строили с опорой на кинетику роста метаногенов и выделения газа. Варьировали температуру, состав исходного сырья и введение активатора, учитывая их совместное действие. По поверхности отклика сравнивали мезофильный и термофильный режимы и определяли, при каких сочетаниях факторов газообразование остается устойчивым. Для переноса этих сочетаний на больший объем нужны независимые опыты, в которых следует исследовать также состав остатка.

Для расчета большого аппарата с мешалкой и барботажом в работе [57] использовано разделение рабочего объема на сообщающиеся зоны. В одной преобладает смешение, в другой – отвод теплоты, в третьей – циркуляция. Обмен между ними описывают расходами жидкости и газа, а состояние каждой зоны – балансами субстрата, кислорода и биомассы. Значения коэффициентов находят по данным опытной установки. Проверка такого представления показала, что при изменении объема связи между зонами могут оставаться прежними, а численные параметры необходимо определять заново. Поэтому перенос лабораторного режима на крупный аппарат требует проверки местных условий массопереноса.

При расчете колонного биореактора существенную роль играет объемный коэффициент массопередачи кислорода. Его предложено находить по первому моменту отклика системы на ступенчатое изменение входного воздействия, одновременно учитывая продольное перемешивание газовой и жидкой фаз и запаздывание измерительного прибора [58]. После определения коэффициента расчетное распределение кислорода по высоте сопоставляют с

натурными измерениями. Такой порядок отделяет погрешность прибора от динамики самого аппарата и позволяет использовать результат для регулирования.

Расчетная модель перемешивающего аппарата должна учитывать не только среднее поле скоростей, но и локальные зоны циркуляции, турбулентности и застоя. Вычислительное исследование аппарата с двумя турбинными мешалками показало, что геометрическую модель и расчетную сетку необходимо проверять до сопоставления режимов вращения, а распределение кинетической энергии следует рассматривать во всем рабочем объеме. Расчет дает возможность выявить участки слабого перемешивания и области, где клетки могут подвергаться избыточной механической нагрузке, еще до выбора рабочего режима [59].

При моделировании аэрлифтного аппарата необходимо описывать возвратные течения наряду с основной циркуляцией. В биореакторе-осветлителе [60] рассмотрена зона вихревого движения под наклонным козырьком: восходящий поток поддерживает биомассу, а часть жидкости возвращается к нисходящей струе. Направления скорости и линии тока, полученные расчетом, согласовались с наблюдениями на физической модели. Перегородка здесь не только разделяет рабочий объем, но и формирует течение. Ее положение и геометрию следует учитывать в гидродинамическом расчете.

Форма корпуса влияет на допустимую циркуляцию в аэрлифтном биореакторе с освещением. В исследовании [61] при одинаковой восходящей скорости в зоне освещения цилиндрический вариант обеспечивал примерно в три или четыре раза более интенсивную циркуляцию, чем прямоугольный. Это отношение не является постоянным и меняется вместе с размерами и гидродинамическими условиями.

Достоверность численного расчета зависит от выбора способа описания турбулентного движения. Сопоставление нескольких моделей для аэрлифтного биореактора-осветлителя показало, что некоторые из них создают физически неправдоподобное направление потока или искажают границу водоворотной зоны [62]. Наиболее близкий к эксперименту результат дала квадратичная модель, связывающая напряжения с кинетической энергией турбулентности и скоростью ее рассеяния. Следовательно, расчетную схему необходимо проверять по измеряемым признакам течения до того, как использовать ее для изменения геометрии аппарата.

Тепловой режим необходимо оценивать уже при предварительном выборе формы и размеров аппарата. Сравнение биореакторов с различными температурными режимами показывает, что потери теплоты определяются температурой окружающей среды, рабочей температурой, производительностью, продолжительностью процесса и отношением поверхности корпуса к его объему [63]. Для биопечати и последующего созревания это означает, что лабораторный и промышленный аппараты нельзя считать тепловыми аналогами только на основании одинаковой температуры среды: требуется отдельно оценивать площадь теплообмена, изоляцию и неравномерность температуры.

Размер малого анаэробного аппарата связан с тем, сколько полученного газа придется расходовать на обогрев. В тепловой баланс входят теплоемкость сырья, температура окружающей среды и потери теплоты через стенки. Одной заданной температуры сбраживания для выбора климатического исполнения недостаточно. Согласно расчетам для разных климатических зон, чем холоднее и продолжительнее отопительный период, тем больше минимальный объем, обеспечивающий автономную работу в течение всего года [64]. Для объема менее 5 м³ особенно выражена нелинейная зависимость тепловой эффективности от размеров аппарата.

Эллипсоидный корпус, рассмотренный в работе [65], имеет суженную горловину и сравнительно небольшую наружную поверхность. Форма днища препятствует накоплению осадка. Такая геометрия определяет условия циркуляции субстрата и потери теплоты через корпус. При ее расчетной оценке течение в циркуляционном контуре описывают совместно с переносом теплоты и растворенных компонентов. По полученному полю скорости можно заранее выявить области слабого теплообмена. Следовательно, важно установить, охватывает ли циркуляция весь рабочий объем аппарата.

Для аппарата с барботажом [66] площадь внутреннего теплообменника выбирают с учетом расхода газа и интенсивности биологического превращения. В тепловом балансе, помимо биологического тепловыделения, присутствуют работа газового потока, потери через корпус и теплоотвод к теплоносителю. Для клеточных конструкций это особенно важно, поскольку повышение подачи газа может улучшить перемешивание, но одновременно изменить испарение, температуру и механическую нагрузку.

При проектировании системы обогрева биореактора геометрию змеевика необходимо связывать с движением теплоносителя и изменением температуры среды во времени. Математическая модель позволяет совместно определять диаметр и длину трубы, число витков и температуру теплоносителя, учитывая, что часть поверхности трубы не участвует в теплообмене с рабочей средой [67]. Этот принцип важен при масштабировании камер созревания биопечатных объектов, где одинаковая средняя температура не гарантирует одинакового распределения теплоты.

Регулирование температуры можно описывать двумя противоположно действующими каналами теплообмена. Математическая модель связывает расход теплоносителя в рубашке с тепловой емкостью субстрата, температурой окружающей среды и текущим отклонением температуры в аппарате [68]. Раздельное описание нагрева и охлаждения позволяет заранее оценить требуемый диапазон подачи теплоносителя и согласовать работу исполнительных элементов. Для практической настройки модель необходимо проверять по переходным процессам после загрузки свежего сырья и после изменения внешних тепловых условий.

Тепловая инерционность трубчатого нагревателя определяется совместным действием теплопроводности стенки и конвективной теплоотдачи. Модель, основанная на решении нестационарной задачи теплопроводности, связывает постоянную времени с толщиной стенки, теплопроводностью, плотностью, теплоемкостью и коэффициентами теплоотдачи [69]. Расчетные области позволяют выбрать материал и толщину, уменьшающие запаздывание при нагреве среды. При настройке регулятора эти параметры необходимо дополнять экспериментально определенным запаздыванием датчика и изменением теплоотдачи при перемешивании.

Низкоинерционное изменение температуры можно организовать без погружного нагревателя. В модуле температурной системы два элемента Пельтье размещены между воздушными теплообменниками с вентиляторами, а одна рабочая сторона соединяется с трубой жидкостного теплообменника [70]. Противоположное расположение элементов позволяет перераспределять тепловой поток, а параллельные пластины направляют воздух через одинаковые зазоры. Для камеры созревания биопечатных объектов такое решение полезно возможностью быстрой корректировки режима, однако элементы следует размещать не только у теплообменника, но и около образцов, поскольку малая инерционность исполнительного узла не гарантирует однородность температуры во всем объеме.

Компьютерное моделирование распределения температуры и влажности в биореакторе показывает, что параметры подаваемого воздуха должны устанавливаться взаимосвязанно. В

исследованном аппарате нагрев материала до рабочего состояния занимал около пятнадцати минут, а влажность по основной части объема удерживалась в диапазоне 30-40% [71]. Для клеточного культивирования расчетное поле следует использовать при выборе мест подачи среды и установки датчиков, после чего модель необходимо подтверждать измерениями во всем рабочем объеме.

Средняя скорость не описывает полностью работу проточного биореактора. Неравномерность течения в аппарате меняет время пребывания среды и условия питания клеток в отдельных его участках. Для секционного биореактора показано, что стабилизаторы и выравнивающие элементы приближают поток к режиму равномерного вытеснения [72]. При организации перфузии необходима проверка расхода в отдельных каналах и выявления участков, по которым среда минует основную рабочую область.

При охлаждении аппарата необходимо различать замедление обмена веществ и потерю адаптированных клеток. В биореакторе с прикрепленной культурой анаэробного окисления аммония отделившуюся биомассу возвращали внутренней рециркуляцией. Это сохраняло работу при последовательном изменении температуры [73]. Для клеточного культивирования такой опыт указывает на роль удержания жизнеспособного материала. Возврат в рабочую зону должен осуществляться без повреждения клеток, а его результат следует оценивать отдельно от временного снижения метаболической активности.

Исследование анаэробного биореактора показало, что изменение кратности загрузки влияет на устойчивость превращения даже при сопоставимом общем поступлении сырья [74]. Для клеточных культур предпочтительную частоту обновления среды следует устанавливать по скорости потребления питательных веществ и накопления метаболитов, поскольку редкие крупные порции создают более выраженные переходные состояния, чем частые малые подачи.

Последовательность смены условий может быть частью самого способа культивирования. Для консорциума молочнокислых бактерий и дрожжей сначала готовят посевной материал и питательную среду, затем поддерживают совместный рост без интенсивной подачи воздуха, и затем аэрируют культуральную среду для наращивания дрожжевой составляющей [75]. Если подобное чередование режимов используют для клеток и поддерживающих микроорганизмов, критерий переключения определяют заранее. Им должно служить измеряемое изменение состояния культуры.

2.6. Контроль технологических операций и серийный выпуск

Сведения о качестве собирают на протяжении всей технологической цепочки. Для исходной загрузки это состав и чистота полимеров, состояние клеточной культуры и пригодность реагентов. Во время биопечати оценивают давление, температуру, перемещения головки и параметры шивания. После формирования объекта измеряют геометрию, проницаемость и механическую устойчивость, проверяют однородность и жизнеспособность клеток. История нескольких партий позволяет заметить направленное изменение процесса раньше, чем отдельный показатель превысит допустимую границу.

Ферментный электрохимический датчик связывает избирательное взаимодействие с определяемым веществом и каталитическую реакцию. Это позволяет измерять состав среды в ходе технологической операции. Чувствительность определяется закреплением фермента, доступом к активному центру и условиями переноса электронов к электроду [76]. Использование такого датчика в линии биопечати позволяет организовать непрерывный

контроль состава. При этом требуется проверить биосовместимость его материалов и убедиться, что само измерение не влияет на клетки и свойства биочернил.

Температурная компенсация кислородного датчика в одноразовом аппарате зависит от того, насколько чувствительный узел контактирует со средой. В решении [77] съемный интерфейс размещает кислородопроницаемую мембрану и термочувствительный элемент внутри гибкого контейнера, не нарушая герметичность стенки. Ребра улучшают теплообмен, а фиксатор удерживает узел на заданной глубине. Благодаря этому уменьшается ошибка температурной компенсации. При проверке подобной системы нужно контролировать не только стерильность стыка, но и одинаковое положение измерительного элемента при повторных установках.

Клеточная система отвечает на воздействие с запаздыванием, причем зависимости между параметрами часто нелинейны. Методы интеллектуального управления позволяют учитывать эти связи и измерительный шум [78], однако их результат ограничен качеством датчиков и достоверностью модели. При организации серийного выпуска также рассматривают закрытые одноразовые системы: они сокращают время подготовки оборудования и вероятность перекрестного загрязнения. Решение о применении одноразовой системы принимают с учетом производственного объема, стойкости ее материалов в рабочей среде и всех связанных с эксплуатацией расходов [79].

В работе [80] подготовку сырья проводят и внутри действующего аппарата: субстрат периодически обрабатывают ультразвуком. Частота включений и продолжительность воздействия становятся параметрами управления наряду с температурой, кислотностью, длительностью сброса и составом газа.

Углеродную электропроводящую ткань в исследовании [81] использовали одновременно как носитель биопленки и как элемент электрофизического воздействия. На ней наблюдали усиление удаления органических веществ и метанообразования, причем выраженность эффекта менялась вместе с состоянием культуры. Дополнительный прирост выхода газа получали при периодическом пропускании постоянного тока. При чрезмерном воздействии снижались доля метана и степень разложения субстрата. Поэтому материал электродов и длительность включения следует подбирать вместе с органической нагрузкой и перемешиванием. Контроль общего газовыделения при этом дополняют анализом состава газа.

В цифровом двойнике материальные балансы могут сочетаться с нечетким описанием Сугено. В работе [82] модель использует шесть входов, характеризующих потоки воды и ила, концентрации субстрата и кислорода, а также количество биомассы. Выходы описывают удаление загрязнений и активность процесса. Нечеткие правила представляют нелинейные связи при неполной определенности входных данных. Для применения в биопечатном производстве управляющие решения такой модели необходимо сопоставлять с измерениями среды. По данным реального культивирования уточняют аналитическую базу.

При кластеризации выделяют характерные режимы и удаляют избыточные условия, сохраняя требуемую точность расчета [83]. Сокращение условий аналитической базы уменьшает время вычислений и упрощает проверку модели оператором. При внедрении необходимо отдельно контролировать ошибку на данных, которые не использовались при настройке, чтобы уменьшить риск переобучения.

Цифровое описание аппарата должно хранить сведения в форме, пригодной для сопоставления разных конструкций. В разработанной базе данных характеристики биореакторов разделены на связанные группы, описывающие материал корпуса, теплообмен, стерилизацию, способ перемешивания, рабочий объем, насосы и измерительные средства [84].

Пользовательский интерфейс обеспечивает поиск, сортировку и обновление записей без знания языка запросов. Для технологии биопечати такой паспорт целесообразно дополнить допустимой механической нагрузкой, типом клеточной конструкции, способом перфузии и подтвержденным диапазоном стерильной эксплуатации, чтобы выбор аппарата опирался на сопоставимые проверяемые признаки.

Управление биореактором целесообразно строить по измеряемому отклонению показателей продукта от заданного состояния. Для установки по производству биогумуса предложен переход от простого поддержания отдельной переменной к выбору последовательности управляющих воздействий по математической модели объекта [85]. В колонном аппарате для синтеза аминокислот концентрацию продукта на выходе стабилизируют по разности сигналов водородного показателя среды на входе и выходе, изменяя подачу исходного вещества с учетом величины отклонения [86]. В обоих случаях выбор воздействия определяется показателем продукта. Параметры работы насоса или привода служат средством его изменения, но сами по себе не характеризуют достигнутое качество.

Влагосодержание пористого субстрата регулируют двумя потоками с противоположным действием. Вода пополняет запас влаги, а воздух усиливает испарение. В модели [87] изменение массы воды связано с расходами обоих потоков – по балансу определяются сигналы исполнительным механизмам. Их согласование позволяет избежать взаимного противодействия регуляторов. Для клеточного объекта такой расчет также должен совместно учитывать поступление жидкости и удаление влаги. Особенно существенно это при питании через распыленную среду.

Для фармацевтического биореактора рассмотрена система регулирования с двумя контурами. Внутренний контур с малой инерционностью подавляет возмущения, возникающие непосредственно в технологическом процессе, а внешний контур корректирует режим при изменении внешних условий [88]. В линии биопечати такое разделение позволяет поручить быстрому контуру стабилизацию температуры, расхода и давления, а более медленному контуру – коррекцию заданий по показателям качества клеточной конструкции. При этом действие внешнего контура должно ограничиваться заранее проверенными диапазонами, чтобы запаздывание биологического ответа не приводило к чрезмерной коррекции.

Валидация производственного процесса включает подтверждение точности дозирования, однородности смешения, эффективности санитарной обработки и устойчивости программного управления. Проверка должна охватывать наихудшие допустимые условия, включая минимальный и максимальный объем загрузки, предельную вязкость и продолжительную работу. Для одноразовой системы дополнительно контролируют герметичность, совместимость с биочернилами и отсутствие выделения нежелательных веществ. Результаты измерений связывают с конкретной партией клеток и материалов, обеспечивая прослеживаемость.

Продолжительная работа закрытого аппарата требует способов очистки внутренних узлов без разборки стерильного или герметичного контура. В анаэробном биореакторе газожидкостный сепаратор очищают направленным газовым потоком, который создает турбулентное омывание и удаляет отложения без вскрытия корпуса [89]. Для оборудования биопечати аналогичный принцип полезен как требование к самоочищающимся участкам, однако интенсивность промывочного потока должна быть отделена по времени и траектории от зоны, содержащей живые клетки.

2.7. Выводы по главе 2

Химико-технологическое рассмотрение биопечати объединяет приготовление многокомпонентного материала, его транспортирование, дозирование, сшивание и последующее культивирование. Критические параметры связаны между собой: изменение концентрации полимера одновременно влияет на смешение, давление экструзии, формоустойчивость, проницаемость и клеточный ответ. Поэтому оптимизация отдельной операции без учета всей технологической цепочки может ухудшить итоговый результат.

Для масштабирования необходимы закрытые поточные схемы, измерение фактических параметров, контроль массового баланса и воспроизводимые методы оценки качества. Наиболее перспективным является объединение печати с перфузионным культивированием и автоматическим регулированием, при котором состав среды и режим переноса массы изменяются в соответствии со стадией созревания объекта.

Глава 3. Биофизические аспекты экструзионной биопечати

3.1. Физические закономерности формирования клеточных объектов

Биопечать позволяет создавать индивидуальные биологические объекты для задач регенеративной медицины [1, 7]. При выборе оборудования и гидрогелей необходимо учитывать физические ограничения формования. Для расчета движения биочернил в сопле нужны реологические характеристики и описание потока. После нанесения на первый план выходит диффузионное снабжение клеток внутри каркаса. Связав эти процессы с измеряемыми величинами, можно назначить параметры опыта и заранее оценить пределы выбранного режима.

Рассмотрение начинается со свойств биочернил, от которых зависит их движение по каналу. Далее прослежены переход материала из золя в гель и изменение условий для клеток после укладки нити. Для каждого этапа экспериментальные сведения сопоставлены с аналитическим описанием. Такая последовательность позволяет перейти от наблюдаемого поведения материала к величинам, используемым при инженерном расчете биопечати.

3.2. Течение и деформация биочернил

Клетки в биочернилах распределены в гидрофильной полимерной среде – матрице или растворе, способном образовать гидрогель. От поведения этой мягкой дисперсной системы под нагрузкой зависят подача через сопло, укладка нити и соединение слоев. У композиций с альгинатом, желатином, коллагеном либо гиалуроновой кислотой вязкость часто снижается по мере увеличения скорости сдвига [40, 90]. Клеточная добавка 10^6 - 10^7 кл/мл повышает эффективную вязкость на 30-80% относительно состава без клеток. Это связывают с объемным исключением, при этом тип реологического поведения сохраняется [91].

После прекращения подачи уложенная нить должна сопротивляться деформации. Эту способность связывают с динамическим пределом текучести материала. Если он выражен, для описания используют уравнение Гершеля-Балкли: к степенной зависимости напряжения от скорости сдвига добавляется постоянная составляющая, соответствующая пределу текучести. Предел текучести характеризует минимальное напряжение, необходимое для начала течения, и именно он отвечает за формоустойчивость экструдированной нити. Экспериментально предел текучести определяют с помощью осцилляционных тестов по пересечению модуля накопления и потерь в амплитудной развертке. Для альгинат-желатиновых смесей, используемых в печати хрящевых материалов, его значения варьируют в диапазоне 20-500 Па в зависимости от концентрации полимера и степени предварительного сшивания ионами кальция [92].

Тиксотропные свойства, то есть способность материала восстанавливать свою структуру после снятия нагрузки, имеют принципиальное значение для послойной печати. Кинетика восстановления структурной сетки гидрогеля характеризуется временем релаксации. Для успешной печати необходимо, чтобы это время было мало по сравнению с интервалом укладки следующего слоя, но достаточно велико, чтобы избежать мгновенного растекания нити. Типичные значения времени релаксации для желатиновых чернил составляют от единиц до десятков секунд [93], что совместимо с типичной скоростью печати 10-50 мм/с.

С точки зрения микромеханики клетка интерпретируется как деформируемая капсула, обладающая вязкоупругой кортикальной оболочкой. В поле сдвигового течения степень деформации клеточной мембраны определяется капиллярным числом – безразмерным отношением вязких напряжений к упругим силам мембраны. Для эукариотических клеток модуль упругости мембраны составляет порядка 10^{-3} - 10^{-2} Н/м [94]. Когда капиллярное число превышает критическое значение (порядка единицы), происходит необратимое повреждение клетки. Это обстоятельство накладывает верхнее ограничение на допустимые скорости сдвига в печатающей головке.

3.3. Гидродинамика экструзии

При экструзии биочернил через сопла (конические или цилиндрические) диаметром 100-1000 мкм возникают существенные градиенты скорости. Внутри капилляра образуется профиль скоростей, характерный для течения Пуазейля, с поправкой на неньютоновские свойства материала. У степенной жидкости связь расхода с перепадом давления нелинейна: при заданной геометрии канала расход зависит от отношения перепада давления к коэффициенту консистенции. Размеры сопла также существенно влияют на подачу. Поэтому для управления потоком необходимо учитывать геометрию канала и реологические параметры конкретного состава биочернил.

Продолжительность прохождения клетки через сопло приблизительно определяют делением объема канала на объемный расход. Для радиуса 200 мкм, длины 10 мм и подачи 10 мкл/с получается около 0,13 с. За этот промежуток материал проходит область, где пристеночные сдвиговые напряжения могут достигать 10^2 - 10^3 Па. Повреждение зависит от удельной механической энергии, рассеянной за время движения клетки. Для клеток в альгинатных гидрогелях описано снижение жизнеспособности до 70-80% при интегральной удельной энергии порядка 10^4 Дж/м³ [12, 95]. При расчете важно различать траектории: клетки у стенки проходят участки с наибольшими напряжениями и дают основной вклад в повреждение популяции. Гибридные модели компьютерного моделирования и Лагранжа-Эйлера применяют для сопоставления с экспериментом и выбора формы сопла. В частности, плавный конфузорный переход вместо резкого сужения уменьшает пиковую нагрузку [96].

При высокой клеточной концентрации требуется учитывать сжимаемость двухфазной среды. Когда объемная доля клеток превышает значение примерно равное 0,3, жидкость может фильтроваться через клеточный матрикс. В результате клетки локально накапливаются у стенок, а подача становится неустойчивой. Микромеханическое описание смеси на основе теории Био предсказывает поперечное изменение концентрации клеток. Величина этого градиента связана со скоростью сдвига и упругим модулем клеточных агрегатов. Экспериментально это явление фиксируется послойным гистологическим анализом застывшей области внутри сопла после аварийной остановки печати [97].

3.4. Кинетика сшивки гидрогелей и фазовые переходы в движущейся и осевшей нити

Для обеспечения точности геометрии и надежной адгезии к нижележащим слоям чернила должны переходить в гель практически мгновенно после экструзии. В современной практике доминируют два подхода: ионная сшивка (на примере системы альгинат-кальций) и фотополимеризация (система фотоинициатора под воздействием ультрафиолетового или синего излучения). В обоих случаях скорость процесса определяется диффузией, что позволяет моделировать его с помощью уравнений реакции-диффузии. В частности, при

ионном сшивании процесс лимитируется скоростью проникновения двухвалентных катионов из внешней среды (ванны или аэрозоля) в структуру нити. В условиях быстрой кинетики связывания фронт гелеобразования продвигается по закону квадратного корня из времени: толщина сшитого слоя пропорциональна корню из произведения эффективного коэффициента диффузии на время. Для проникновения кальция в альгинат приводится эффективный коэффициент диффузии порядка 10^{-10} - 10^{-9} м²/с [98]. Контакт с аэрозолем длительностью около 0,1 с позволяет сшить лишь наружные 1-10 мкм материала. Полученная оболочка уже удерживает каплю, хотя внутренний объем еще не закреплен полностью. Гелеобразование продолжается по мере поступления ионов из окружающего раствора или соседних волокон.

При фотосшивании образование полимерной сетки связано с потоком света и концентрацией радикалов. В глубине материала освещенность меньше, чем на поверхности. По закону Бугера-Ламберта-Бера это ослабление имеет экспоненциальный вид и зависит от концентрации фотоинициатора и его молярного коэффициента поглощения. Поэтому степень превращения меняется по толщине нити. Управляя таким распределением, можно получать участки с различной заданной жесткостью [99].

Цельность напечатанного объекта зависит от того, успевают ли соседние слои соединиться. Контакт новой нити с частично закрепленной подложкой рассматривают как соприкосновение двух вязкоупругих цилиндров. Отрицательное капиллярное давление в области их сопряжения вызывает растекание и увеличение зоны соединения. Условием качественной адгезии является соотношение, при котором время слияния меньше времени гелеобразования. Для ньютоновской жидкости рост площади контакта линейен по времени и определяется поверхностным натяжением и вязкостью (модель Френкеля). Однако для вязкоупругих материалов данная модель требует усложнения, так как необходимо учитывать мгновенную упругую реакцию и эффекты ползучести. Исследования чернил на базе «Pluronic F127» демонстрируют, что введение клеточного компонента приводит к росту эффективной вязкости и замедлению коалесценции нитей. Для нивелирования этих эффектов необходимо корректировать параметры процесса, в частности снижать скорость экструзии или варьировать температурный режим [100].

3.5. Клеточная механика и ранний ответ на микроокружение после печати

Выжившие после экструзии клетки в первые часы после печати находятся в аномальном микроокружении: они погружены в гидрогель, модуль упругости которого может варьироваться от десятков паскалей (мягкие фибриновые гели) до десятков килопаскалей (сшитые гели). Эта механическая среда контрастирует с привычной для большинства типов клеток жесткостью нативного внеклеточного матрикса, составляющей для мягких тканей порядка 0,1-10 кПа. Клетки активно зондируют жесткость субстрата через интегриновые контакты и сократительный аппарат актомиозинового кортекса; этот процесс лежит в основе механочувствительности и определяет выбор дифференцировочной программы [101, 102].

В одном из механических описаний клетка представлена активным гелем, который стремится изменить собственную форму и создает дипольные напряжения. Деформации препятствует упругая матрица, поэтому существенным параметром расчета становится соотношение ее жесткости и жесткости клетки. В рамках этого приближения жесткое окружение почти не деформируется: клетка остается округлой и слабо закрепляется. Слишком податливая среда, напротив, допускает чрезмерное растяжение, вплоть до сопровождающегося

апоптозом. Для фибробластов в рассматриваемых данных благоприятные условия выживания соответствуют примерно 1-10 кПа [103].

При слиянии сфероидов перемишка между ними постепенно расширяется, образуя общую ткань. Процесс сопоставляют с вязким спеканием, движущими силами которого выступают эффективное межклеточное поверхностное натяжение и сокращение клеточного кортекса. В гипотезе дифференциальной адгезии вязкость ткани связывают с перестройкой контактов между клетками. Для двух сфероидов одинакового радиуса используют модифицированную модель Френкеля-Эшелби: на ранней стадии она дает линейное увеличение площади контакта со временем. Приведенный для диаметра 200-500 мкм срок полного объединения составляет 24-72 часа [104, 105].

3.6. Поступление веществ в объем объекта

Для образца толщиной свыше 100-200 мкм требуется оценка снабжения клеток кислородом и питательными веществами. Если сосуды отсутствуют, их доставка через гидрогель идет путем молекулярной диффузии. Кислородный баланс можно рассчитать, приняв одинаковую скорость метаболического потребления во всем объеме объекта. Тогда стационарное распределение концентрации задается уравнением диффузии с равномерным стоком. При плотности 10^7 кл/мл, коэффициенте диффузии кислорода в геле $1,5-2,5 \times 10^{-9}$ м²/с и поверхностной концентрации примерно 0,2 мМ из такого расчета получают характерную глубину проникновения порядка 200-500 мкм. В этих условиях при толщине объекта более 500 мкм ее центральная часть без перфузионных каналов испытывает гипоксию. Дальнейшее увеличение размеров может приводить к некрозу [106].

Одним из методов биофабрикации является создание перфузируемой сети каналов, обеспечивающих транспорт нутриентов к клеткам. Математическое описание данного процесса базируется на анализе диффузионного профиля вокруг цилиндрического канала. Применение модели Крога в цилиндрических координатах позволяет получить логарифмическое распределение концентрации субстрата с максимумом в межканальном пространстве. Для количественной оценки достаточности перфузионной сети используют безразмерный критерий Дамкелера, который представляет собой отношение характерного времени диффузии к времени метаболического потребления. При значении критерия выше единицы клетки расходуют кислород быстрее, чем он восполняется диффузией – возникает гипоксия. Для метаболически активной ткани приводится предельный интервал между каналами 200-300 мкм. Он сопоставим с расстояниями между капиллярами в организме [107].

Полимерная сетка гидрогеля создает размерные препятствия для переноса цитокинов, факторов роста и других макромолекул. В модели Огстона эффективная диффузия экспоненциально замедляется при увеличении гидродинамического радиуса молекулы относительно размера ячейки. Поэтому одна матрица по-разному пропускает вещества разных размеров. У комплексов радиусом более 10 нм коэффициент диффузии может уменьшаться на порядок [41]. Это необходимо принимать во внимание при проектировании биочернил с функцией депонирования ростовых факторов.

3.7. Выводы по главе 3

Эффективность биопечати напрямую зависит от контроля физических процессов на каждом этапе производства. Реологические свойства биочернил определяют выживаемость клеток при экструзии, процессы сшивки и фазовые переходы отвечают за структурную

целостность объекта, а клеточная механика и диффузия ограничивают возможности роста и функциональности объекта. Будущее отрасли объясняется созданием многомасштабных вычислительных систем, объединяющих молекулярные, мезоскопические и макроскопические уровни анализа. Формирование биофизики биопечати как междисциплинарной области – ключевое условие для масштабирования лабораторных разработок до уровня клинического применения.

Глава 4. Аппараты для объемного культивирования клеток

4.1. Назначение и требования

Аппарат для объемного культивирования должен поддерживать клетки в среде и обеспечивать управляемый обмен массой и энергией. В рабочую камеру подводят кислород и питание, из нее удаляют метаболиты. Температуру и кислотность удерживают в заданных пределах. Конструкция также должна обеспечивать защиту от загрязнения и смешение, допустимое для выбранной культуры. Требования различаются по типу клеток. Животные клетки чувствительны к сдвиговым нагрузкам и колебаниям растворенного кислорода. Для микробной суспензии обычно допустимо более интенсивное перемешивание, однако газоперенос может ограничивать рост. К этим условиям могут добавляться особенности прикрепленного или иного способа роста, характеристики носителя и требуемый объем производства [108, 109].

Сначала устанавливают, в каком виде культура будет находиться в аппарате: в суспензии, в агрегатах, на микроносителях, каркасе или в гидрогеле. От этого зависят допустимые механические нагрузки, движение жидкости и требуемая интенсивность массопереноса. Далее выбирают способы стерильной загрузки, пробоотбора и выгрузки, а также очистки оборудования или замены его одноразовой части. Для выращивания цельного тканевого объекта особенно существенно сохранить заданную геометрию. В таком случае вместо перемешивания самого объекта можно организовать прохождение среды через него.

Газораспределение в горизонтальном аппарате [110] устроено с помощью проницаемых плоских трубок, помещенных в рабочую полость. Под давлением газа они расширяются и принимают исходную форму после прекращения подачи. За счет распределения аэрации по объему предполагается ослабить местное действие пузырьков на чувствительные эукариотические клетки. Корпус снабжен теплообменной рубашкой, а газовые коммуникации – фильтрами и управляемыми клапанами. Применение этой схемы для мягких объектов требует проверки равномерности кислородного снабжения и зазоров между объектом и подвижными стенками трубок.

При периодическом выращивании среда постепенно меняет состав вместе с ростом культуры. Достоинством такого режима остается простота управления. Недостающий компонент можно вводить с подпиткой. Непрерывный приток свежей среды облегчает поддержание постоянства состава, но требует удержания клеток в системе и надежной длительной работы аппарата. При выращивании ткани возможна комбинация режимов: образцы печатают партиями, а затем культивируют с непрерывной или повторяющейся по циклам перфузией. В исследовании [74] разделение суточного количества субстрата на несколько порций уменьшало колебания активности культуры и делало процесс устойчивее. Этот принцип применим к программируемому питанию клеточных систем, если режим дозирования согласован с потреблением компонентов среды.

Подачу свежей среды в малый проточный культиватор можно организовать без отдельного дозирующего насоса. В запатентованной конструкции герметичный сосуд с питательной средой соединен гибкой трубкой с сосудом выращивания, а нагрев находящегося над жидкостью воздуха вытесняет заданную порцию среды [111]. Дополнительный сосуд принимает отработанную жидкость. Такой принцип прост, но точность подачи зависит от

температуры, сжимаемости газа и сопротивления трубки, поэтому расход необходимо проверять во всем рабочем диапазоне.

Многососудная компоновка позволяет вести подготовку сырья и культивирование как согласованную линию. В запатентованном аппарате рабочие среды распределяются между не менее чем двумя сосудах с водяными рубашками [112]. Стерильная зона отделена от узлов подготовки. Параллельные сосуды дают возможность чередовать загрузку и выгрузку без остановки всей линии, но требуют подтверждения одинаковой дозы, температуры и продолжительности обработки в каждом сосуде.

Внешний циркуляционный контур позволяет обрабатывать среду вне камеры культивирования. Примером служит анаэробный ферментер [113]: насос возвращает жидкость в закрытый сосуд после многократного прохождения через электростатический активатор. В системе культивирования клеток в такой внешний контур можно поместить узел подогрева, оксигенатор либо ячейку для измерений.

4.2. Биореакторы, оснащенные мешалками

Вращающаяся мешалка создает жидкостный поток, в который поступает газ из распределителя. Пузырьки дробятся, а неоднородности состава среды сглаживаются. Распространение этой конструкции связано с возможностью регулировать смешение и переходить к большим рабочим объемам. При подборе режима учитывают расход газа и компоновку мешалок: их тип, количество, взаимное расположение по высоте и зазоры относительно стенок. Усиление перемешивания улучшает кислородный обмен, но может повреждать клетки и повышать пенообразование. Поэтому при численном сравнении мешалок [44] учитывают структуру потока, газоперенос и потребляемую мощность.

В крупном перемешиваемом аппарате равномерность газожидкостного обмена повышают сочетанием нескольких рабочих органов на общем валу и мембранного распределителя газа в нижней части корпуса. Конструкция с несколькими рабочими органами, лопасти которых образованы половинами продольно разрезанной трубы, направляет поток вдоль высоты и уменьшает вероятность изолированных зон [114]. Для клеточных культур число рабочих органов и геометрию лопастей следует выбирать по допустимой механической нагрузке.

Равномерность подачи нагретого газа через вращающийся рабочий орган можно повысить изменением внутренней геометрии полых трубок. В запатентованной конструкции диаметр последовательных участков уменьшается от вала к периферии, а расстояние между отверстиями подбирается для выравнивания гидравлического сопротивления [115]. Это уменьшает различие потоков между центральной и краевой зонами аппарата. Расчет распределения газа необходимо дополнять проверкой с реальной вязкостью среды и допустимой механической нагрузкой на клетки.

При культивировании клеток на микроносителях перемешивание и газообмен можно организовать внутри одного вращающегося узла. Полый цилиндрический рабочий орган с магнитным приводом содержит четыре цилиндра с сетчатыми стенками, через которые газ поступает в жидкость, а каплеобразующее устройство распределяет свежую среду [116]. Газовую подачу регулирует электропневматическая система. Через расположенные в мешалке сетки газ поступает непосредственно к потоку с микроносителями. Размер ячеек и частоту вращения согласуют так, чтобы носители не оседали на сетках и не получали ударов, опасных для закрепленных клеток.

Подведенная к мешалке мощность расходуется неодинаково. Одни потоки поддерживают циркуляцию и образование межфазной поверхности, а в других областях энергия рассеивается без пользы для массопереноса. Поэтому при подборе режима сопоставляют удельное энергопотребление с продуктивностью культуры и фактической картиной течения. Допустимым считают такое усиление переноса, при котором сохраняется приемлемая для клеток механическая нагрузка [117].

Для дисковых перфорированных мешалок [118] слишком малое расстояние между ними снижало энергетическую эффективность переноса кислорода. В рассмотренной компоновке рекомендован интервал, превышающий диаметр мешалки: тогда каждый ярус формирует свою область циркуляции. Для плотной аэробной культуры это существенно. Простое повышение оборотов при неудачном расположении рабочих органов увеличит механическое воздействие, но не устраним взаимное нарушение потоков.

Биореактор для микроводорослей [119] сочетает барботаж с планетарно движущимися рамными мешалками на полом валу. Движение рам удерживает биомассу во взвешенном состоянии и усиливает турбулизацию. Свет поступает от внутреннего источника и перераспределяется отражающей поверхностью корпуса, избыток теплоты снимается охлаждающим потоком. Для оценки этой схемы складывают затраты на аэрацию, привод, освещение и охлаждение. Полученный энергетический выигрыш имеет смысл лишь при нагрузке, которую выращиваемая культура переносит без повреждения.

Плавный осевой поток, ограничение частоты вращения и микроносители применяются при культивировании чувствительных клеток. Однако перенос геометрически подобного аппарата на больший объем меняет время смешения, распределение пузырьков и локальное рассеяние энергии. Пилотное выращивание рекомбинантных дрожжей [35] также показывает, что параметры культивирования нужно согласовать с последующими мембранным концентрированием и очисткой. Альтернативное сочетание смешения и аэрации реализуют тангенциальные эжекторы во внешнем циркуляционном контуре [120].

Периодический биореактор может поочередно служить приемной емкостью, зоной биологической обработки и отстойником. После осаждения из него сливают жидкость и удаляют часть биомассы, сохраняя оставшуюся культуру для новой загрузки. Опыт эксплуатации [121] показывает, что это помогает обрабатывать неравномерно поступающую нагрузку, если кислород измеряется надежно и операции выполняются в нужном порядке. При стадийном созревании объектов аналогичная организация возможна при защите от загрязнения на переходах между циклами.

В аппарате [122] неоднородная вязкая масса движется внутри неподвижного цилиндра под действием ленточного винта на вращающемся валу. Подача сырья, ввод воздуха и разгрузка расположены вдоль корпуса. Перемещение винтом позволяет согласовать скорость прохождения материала с длительностью обработки и аэрацией, не вращая весь сосуд. В клеточном производстве винтовая схема может быть полезна прежде всего на операциях подготовки исходных материалов и носителей. Прежде чем помещать в такой аппарат клеточный объект, необходимо определить деформации, возникающие при его контакте с винтом.

Расчет размеров вращающегося барабана в работе [123] основан на двух составляющих затрат: восполнении тепловых потерь и преодолении опрокидывающего момента загруженной массы. Аналитический минимум получен при длине, примерно равной диаметру. Требуемую вместимость определяют отдельно, исходя из суточной подачи, времени обработки и доли заполненного объема. Соотношение длины и диаметра используют как исходный ориентир,

уточняя его с учетом плотности материала, угла естественного откоса и выбранной теплоизоляции.

В устройстве непрерывного действия [124] операции распределены по длине аппарата. Сначала сырье проходит ультрафиолетовую обработку и попадает в загрузочную камеру. Затем винтовая поверхность продвигает массу, одновременно перемешивая ее, а снизу поступает воздух. На выходе скребок снимает обработанный продукт. Для клеточного производства здесь представляет интерес разнесение по отдельным зонам санитарной обработки, перемещения, аэрации и разгрузки. При соединении этих зон требуется предотвратить вторичное загрязнение материала после обработки.

В биореакторе [125] до поступления сырья обеззараживают ультрафиолетовым излучением. В рабочем объеме медленно вращающийся винтовой орган перемешивает массу и подает ее к разгрузочному шнеку, воздух вводят снизу.

В конструкции [126] твердые органические материалы перемещаются внутри неподвижного цилиндра за счет вращения винтового вала. Начальный участок винтовой поверхности имеет увеличенный шаг для приема сырья, а последующие, более короткие участки обеспечивают его перемешивание. Для подачи и отвода массы установлены самостоятельные шнеки. Воздух подводят и газовую смесь удаляют через верхние воздухопроводы, вынесенные из контакта с обрабатываемым слоем. Отсутствие вращения корпуса облегчает устройство теплоизоляции и сокращает число подвижных частей.

Аэрационная установка [127] объединяет распределительные лопасти, горизонтальный и вертикальный выгрузные шнеки с узлами подачи материала и подготовки газа. Предусмотрены кислородный генератор, озонатор, измерение температуры и состава газовой смеси. В этой компоновке механическое перемещение определяет условия газовой обработки, поэтому проектировать их отдельно нельзя. Для живой клеточной культуры озонирование можно рассматривать лишь как обособленную санитарную операцию, отделенную от культивирования как по времени, так и по потокам.

В камерном аэрационном биореакторе воздух подается снизу через распределительные решетки и рассекатели, а температура регулируется вентиляторным и топочным блоками [128]. Здесь важен общий принцип независимого проектирования распределения потока и извлечения продукта: выгрузочный орган не должен создавать застойные области во время культивирования или нарушать санитарную изоляцию рабочей зоны.

При проектировании лабораторного аппарата необходимо заранее связать форму корпуса, объем загрузки, теплообмен, способ перемешивания, возможность отбора проб и доступность внутренних поверхностей для обработки. Исследование ферментации растительного сырья в опытном реакторе показало, что высокая метаболическая активность культуры может сохраняться лишь в ограниченной части общего цикла, затем начинается снижение активности [129].

Состояние культуры внутри перемешиваемого объема может существенно отличаться от показаний единичного датчика. У газораспределителя содержание кислорода выше, возле вращающегося органа больше механическая нагрузка, а вдали от него могут возникать застойные области. Точки измерения и пробоотбора размещают с учетом ожидаемой картины течения. При переходе к большему объему гидродинамический расчет дополняют измерениями. Это позволяет выявить неблагоприятные локальные условия до начала продолжительного опыта.

В связанном расчете течения и напряженно-деформированного состояния [130] учитывается взаимное влияние: поток нагружает стенки, а изменившаяся форма стенок

перераспределяет поток. Для тонкостенного одноразового аппарата это может определять подачу среды к клеткам. Даже при достаточной прочности деформированный распределитель способен направлять в разные области культуры неодинаковое количество жидкости.

В системе [131] положение привода меняется, а мешалку допускается устанавливать сверху или снизу. Благодаря этому одна стойка может обслуживать гибкие контейнеры разной формы и объема. При переходе к новой сборке требуемый массоперенос проверяют заново. Также уточняют расположение датчиков, плотность соединений и расстояние от мешалки до гибкой стенки. Такая проверка позволяет использовать перестраиваемую опору без потери работоспособности конкретного контейнера.

Если аппарат объединяет разные физические воздействия, для каждого из них нужен собственный канал управления. Так, в конструкции [132] совмещены разравнивание материала, подача воздуха и электрическое воздействие. Последовательность их включения должна предотвращать образование перегретых или переувлажненных участков. Перенос электрической обработки на клеточные культуры возможен лишь после проверки сохранности клеток и стабильности вырабатываемого продукта.

Перемешивать среду можно также колебательным движением, без отдельной вращающейся мешалки. В аппарате для фототрофных культур тонкий кольцевой слой жидкости расположен между прозрачными цилиндрами, освещается с внутренней и внешней сторон, а вращательные колебания корпуса взаимодействуют с плавными продольными выступами на стенке [133]. Такое сочетание увеличивает освещаемую поверхность и уменьшает застойные зоны. При переносе принципа на клеточные системы амплитуду колебаний следует ограничивать по деформации образца и устойчивости межклеточных связей.

Вибрационное воздействие в то же время изменяет перемешивание и теплоотдачу в многокомпонентной суспензии. Моделирование и опытные данные показали, что при правильно выбранном режиме интенсивность свободной конвекции может возрастать примерно в 1,3-2,5 раз [134]. Колебания уменьшают температурное расслоение, но при этом тяжелые частицы могут сохранять повышенную концентрацию у нижней границы слоя. В связи с этим частоту и амплитуду следует подбирать в то же время по равномерности температуры, устойчивости взвешивания и допустимой нагрузке на клетки или носитель.

Периодические анаэробные аппараты объединяют прием сырья, выдерживание, перемешивание и отвод газа в одном герметичном объеме. Концентрическое расположение теплоизолированных оболочек и встроенного газосборника уменьшает число внешних соединений [135], а многоярусный рабочий орган с перекрестно ориентированными лопастями согласует движение среды с формой конического днища [136]. В аппарате [137] узкая пристенная полость используется для теплообмена и распределения газа, а наклонные части днища направляют осадок к выходу. Такие решения связывают форму корпуса с движением среды, подводом теплоты и условиями разгрузки.

В конструкции [138] каждая секция имеет мешалку и трубчатый нагреватель. Температура и давление измеряются датчиками, подключенными к программируемому управлению. Газовые потоки из секций объединяются в смесительной камере и далее направляются в газосборник. Параметры двух стадий можно задавать независимо, однако их согласование должно учитывать реакцию биомассы на температурный переход между секциями.

Установка [139] объединяет камеру анаэробного сбраживания с мокрым газосборником. По мере накопления биогаза его колокол поднимается, изменяя объем газовой полости.

Коническая перегородка внутри корпуса образует камеры, через которые последовательно проходит измельченная и разжиженная масса.

В горизонтальном цилиндрическом корпусе [140] последовательно выделены кислотная, нейтральная, щелочная и метановая зоны. Сырье проходит их под действием общего шнека. Загрузке предшествуют измельчение и уплотнение, а заполнение контролируют по уровню в конечной зоне. Объединение стадий позволяет отказаться от ряда отдельных сосудов. Чтобы такое разделение сохранялось в работе, нужно ограничить возвратное смешение и подобрать скорость вала по требуемой длительности пребывания материала на каждом участке.

Нагреватель в аппарате [141] совмещен с перемешивающим устройством. Теплоноситель проходит внутри вертикального трубчатого вала и четырех полых лопастей, имеющих форму скоб и расположенных симметрично. Периодическое медленное вращение этого узла распределяет теплоту по среде и препятствует ее расслоению, позволяя обходиться без постоянной работы привода. При меньшем числе внутренних деталей усложняется сам комбинированный узел: требуется обеспечить плотность вращающихся соединений, очистку внутренних полостей и допустимую температуру среды у поверхности лопастей.

Циркуляцию в аппарате [142] создает рециркулируемый биогаз. Он выходит из перфорированной конической спирали под центральной трубой и снижает плотность находящейся в ней смеси. Восходящее течение внутри трубы замыкается нисходящим снаружи. Между двумя соосными стенками трубы размещена водяная рубашка, возникающий поток переносит от нее теплоту без вращающегося вала, проходящего через корпус. Верхняя загрузка свежего субстрата и нижний отбор выдержанной массы ограничивают смешение этих потоков.

Большая гибкая емкость [143] имеет эллиптическую форму и укладывается на песчаную подушку в котловане, передавая часть нагрузки грунту. Ее оболочка включает газонепроницаемый слой, несущую ткань и наружную теплоизоляцию. Устройства нагрева и перемешивания размещают сверху. Благодаря уменьшению расхода металла монтаж становится проще, но основание должно равномерно поддерживать всю емкость. Эксплуатация такой оболочки предполагает защиту от проколов и непрерывный контроль плотности стенок и соединений.

В секционной конструкции [144] промежуточные насосы заменены самотечным перемещением жидких органических отходов. Масса идет по наклонному днищу через нижние окна в перегородках. В каждом отсеке установлены мешалка, теплообменник и коллектор подпитки, ведутся измерения температуры, кислотности. Режим перемешивания выбирают с учетом движения как внутри отсека, так и через соединительное окно: при недостаточном обмене возле перегородок накапливается осадок.

Узел аппарата [145] объединяет нагрев с перемешиванием: теплоноситель проходит через полый вертикальный вал в лопасти. Верхние, нижние и боковые элементы расположены со смещением, благодаря чему масса перемещается во всех направлениях. Периодические включения привода распределяют тепло и облегчают выход газовых пузырьков. Для такой сборки необходимо проверить плотность вращающихся стыков и доступность полостей при санитарной обработке. Температуру контактной поверхности ограничивают, чтобы не перегревать прилегающую биомассу.

В исследовании [146] нагрев и охлаждение осуществлялись элементом Пельтье. Полученная по результатам модель учитывает температуры его сторон, окружающей среды и

жидкости, а также накопление теплоты. Для объема до 200 мл изучено регулирование в интервале 14-45°C с отклонением не более 0,1°C.

Часть теплоты в автономной установке [147] возвращается через регенеративный теплообменник. Анаэробная камера работает совместно с газосборником и твердофазным ферментатором. Поэтому энергетическую оценку проводят для всей связанной установки. В другом решении внутренние модули герметичного перемешиваемого аппарата размещены в отдельных каналах с локальным сбором газа [148]. Для клеточного производства представляет интерес распределение функций по зонам. При этом внутренние элементы должны оставаться доступными для санитарной обработки и не образовывать застойных полостей.

Тепло, выделяемое при твердофазном процессе, может поддерживать соседнюю жидкофазную стадию. В аппарате [149] камера брожения, плавающий газосборник и наружный твердофазный ферментатор размещены концентрически. Прозрачная перегородка создает дополнительную газовую полость, а раздвижной элемент позволяет выгружать твердую фазу без перемещения основной камеры. Наружная зона снабжает теплотой брожение. В многокамерном клеточном аппарате подобный принцип применим как тепловое взаимодействие зон при раздельном движении их материальных потоков.

Малые автономные биореакторы для удаленных животноводческих объектов предназначены для получения из отходов газового топлива и обеззараженного остатка [150]. Их производительность должна соответствовать местному поступлению сырья. Простое обслуживание определяет практическую пользу таких установок наряду с выходом продукта. При выборе подобного аппарата оценивают доступность воды и энергии, возможности ремонта и условия безопасного хранения полученных потоков.

4.3. Биореакторы колонного типа, газлифтные и насадочные системы

Газлифтная циркуляция возникает вследствие различия плотностей жидкости с пузырьками газа и после дегазации. В рабочем объеме нет механического привода, что облегчает герметизацию и уменьшает риск местного повреждения клеток. Вместе с тем смешение связано с газовым расходом, поэтому возможности независимого регулирования ограничены. Колонное исполнение удобно при преобладании задач газожидкостного переноса. Сопоставление газлифта и колонны с орошаемой насадкой [43] показывает, что увеличение поверхности контакта фаз может существенно повысить суммарный массоперенос и производительность.

Подача воздуха в аэрлифте одновременно изменяет поступление кислорода и движение жидкости. Увеличивая расход газа, одновременно меняют время пребывания жидкости в отдельных областях и затраты энергии. В расчетах многостадийного аэрлифта [151] по этой причине совместно выбирают размеры зон, подачу питательной среды и воздуха. Для чувствительной культуры ограничение может возникнуть по локальной скорости течения: допустимая нагрузка на клетки будет достигнута еще до того, как аппарат обеспечит необходимый суммарный кислородный обмен.

В расчете установки получения биогумуса [152] исходили из удельного потребления кислорода биомассой. По массе обрабатываемого материала и продолжительности процесса нашли кислородную потребность, затем пересчитали ее в объем атмосферного воздуха. Фактический расход уточняют с учетом доли использованного кислорода, сопротивления слоя и неравномерности прохождения воздуха через материал.

Газ, выделяющийся в процессе, может сам поддерживать движение жидкости. В петлевом аэрлифте [153] его отделяют сверху и насосом возвращают к нижней части аппарата. Повторная подача замыкает газовый контур и уменьшает потребность во внешнем газе. При работе следят за накоплением инертных компонентов и изменением состава газообразного продукта. Контур должен оставаться герметичным, а возвращаемого потока должно хватать для устойчивого подъема жидкости.

В аппарате [154] лопастной активатор расположен над жидкостью и закручивает воздух. Возникшие на свободной поверхности касательные напряжения передают движение жидкой фазе – в ней образуются вращательный поток и циркуляция. Погруженная мешалка отсутствует, что представляет интерес для культур, чувствительных к контакту с рабочим органом. При визуализации обнаружено углубление центробежной циркуляционной ячейки с ростом оборотов активатора. Поэтому рабочий режим проверяют при фактическом заполнении: одна и та же частота вращения не гарантирует перемешивания на любой глубине.

В лабораторном газовихревом аппарате [155] воздушный вихрь приводит в движение свободную поверхность среды. Сменные внутренние элементы позволяют на одном корпусе организовать суспензионное культивирование, выращивание фототрофов или поверхностное барботирование. Для смены исследуемого процесса достаточно заменить рабочую платформу. Модульность расширяет диапазон исследовательских режимов, но сравнимость опытов сохраняется только при одинаковых рабочем объеме, газовом расходе, тепловых условиях и способе размещения измерительных устройств.

Экспериментальное исследование газовихревого аппарата подтвердило, что вращение воздуха над свободной поверхностью передает жидкости угловой момент через касательные напряжения [156]. Сходящийся к оси воздушный поток формировал расходящееся радиальное движение жидкости, осевую закрученную струю и меридиональную циркуляцию во всем объеме. При повышении частоты вращения активатора характерная радиальная скорость жидкости увеличивалась примерно на два порядка. Принцип позволяет исключить контакт культуры с погруженной вращающейся деталью, но требует подбора уровня заполнения, вязкости и скорости воздуха так, чтобы циркуляция достигала нижней части аппарата без опасной нагрузки на клеточную поверхность.

В вертикальном биореакторе для аэробных бактерий внутренний диффузор формирует направленную циркуляцию, а съемный барботер с микроперфорированными диспергаторами распределяет воздух в нижней части аппарата [157]. Возможность замены диспергаторов облегчает санитарную обработку и позволяет подбирать размер пузырьков без изменения корпуса. Для чувствительных клеток такой узел следует оценивать по равномерности газоснабжения и максимальной локальной скорости потока.

В аппарате для аэробных микроорганизмов мелкие пузырьки формируются вращающимся диском у основания внутренней сужающейся воронки. Газонасыщенная жидкость поднимается внутри воронки, а затем возвращается вниз по пространству между ней и наружным корпусом [158]. Увеличенная межфазная поверхность и продолжительный подъем пузырьков улучшают усвоение газообразного питательного компонента. Для чувствительных клеток такой принцип применим после проверки размера пузырьков, локальной скорости у диска и устойчивости циркуляции при изменении уровня заполнения.

Простейшая газлифтная схема может быть дополнена аэратором-смесителем с эжектором, соединенным с нижней частью корпуса, и линией отвода обработанной жидкости. Согласно патенту [159], такая циркуляция предназначена для совмещения подачи газа, перемешивания и переноса жидкости без отдельного сложного рабочего органа. Для

культивирования чувствительных клеток эжектор целесообразно выносить во внешний контур и отделять от камеры с образцами, поскольку локальное разрежение, ускорение потока и разрыв пузырьков способны повреждать клеточные мембраны.

Совместить биологическое окисление и подъем сточной воды можно в аппарате со шнековым подъемником и двумя рециркуляционными каналами. Лопасты подъемника соединены продольными стержнями с отверстиями, образующими многоступенчатый перелив, а водоподъемная и приемная камеры поддерживают повторное прохождение жидкости через рабочую зону [160]. Такая компоновка расширяет функции аппарата без отдельного насосного узла, но требует согласования скорости вращения, уровня воды и времени контакта с биомассой.

Более интенсивный вариант сочетает парные эжекторные узлы аэрации, расширяющиеся концы аэрационных труб, конические отражатели и внешнюю рециркуляцию через устройство низкоинтенсивной кавитационной обработки [161]. В обработке осадка такая компоновка сокращает продолжительность процесса благодаря турбулизации и многократного прохождения жидкости через зоны газораспределения. Непосредственно переносить кавитацию в аппарат с клеточными конструкциями нельзя. Применимым остается принцип разделения внешнего узла обработки и рабочей камеры, а также симметричного распределения возвращаемого потока.

При внешней циркуляции культуральная жидкость после эжектора содержит значительное количество газа, что ухудшает работу насоса. Для сохранения напорной характеристики предложены два решения: установка газожидкостного сепаратора перед насосом либо применение многофазного насоса с внутренним газоотделением и возвратом отделенного газа в биореактор [162]. Первый вариант упрощает требования к насосу, но усложняет трубопроводы, второй сокращает обвязку, но при этом требует специального оборудования.

Внешний циркуляционный контур можно использовать как основной узел газонасыщения. В разработанной серии установок газожидкостные сепараторы, эжекторы высокого давления и многофазные насосы обеспечивали возврат жидкости и повторное использование части отходящего газа [163]. Многоуровневая подача газонасыщенного потока уменьшала неравномерность при переходе от лабораторного к промышленному объему. Масштабирование такой схемы следует оценивать по переносу обоих газовых компонентов, отводу теплоты, пенообразованию и полному расходу энергии.

Интенсивную внутреннюю циркуляцию можно создать осевым насосом, установленным в раструбе центральной трубы. Радиальные направляющие после насоса выравнивают поток, а нижний узел аэрации объединяет турбинный рабочий орган, отражающие пластины, газовый коллектор и смеситель газа с жидкостью [164]. Такое сочетание предназначено для сред, реологические свойства которых меняются по мере роста клеток. При выборе этой схемы нужно оценить рассеивание энергии у насоса, распределение газа по объему и доступность сложного нижнего узла для санитарной обработки.

Среду можно проводить через иммобилизованную культуру газожидкостным потоком, не размещая вращающийся механизм в зоне роста. В аппарате [165] такой контур образован нижней теплообменной емкостью, участком дегазации и возвратной линией. Обратный клапан сохраняет требуемое направление при прекращении подачи газа. Уменьшается число подвижных вводов через стенку, однако результат циркуляции по-прежнему зависит от распределения газа и сопротивления слоя с закрепленной биомассой.

При наличии нерастворимого зернистого субстрата внутреннюю циркуляцию дополняют внешним аэрлифтом. В аппарате [166] осевые насосы во внутренней трубе формируют взаимодействующие потоки, а наружный узел забирает смесь снизу, аэрирует и возвращает вверх. Воронку подавляют коническим раструбом и отбойными пластинами, которые также возвращают пену в циркулирующую смесь. Вращающийся перфорированный диск распределяет входящий поток и препятствует выпадению частиц. Так циркуляция охватывает большую часть объема. Если в аппарате выращивают чувствительные клетки, их образцы размещают вне участка наиболее интенсивной аэрации и механической обработки.

В биореакторе [167] метан и кислород вводятся в разные реакционные секторы. Два закрытых сектора с отдельными мешалками находятся над центральной циркуляционной трубой вертикального корпуса. Жидкость возвращается по наружным линиям. Такая организация дает возможность независимо менять перенос каждого газа. Одновременно уменьшается объем областей, в которых формируется нежелательное сочетание газовых компонентов.

Удержание клеток на насадке увеличивает доступную поверхность контакта фаз. При выборе насадки определяют ее удельную площадь и свободный объем, оценивают смачиваемость, сопротивление движению среды и возможность удаления отложений. В твердофазном аппарате [168] материал расположен на последовательных полках со встроенными теплообменными элементами. Большое содержание биомассы требует распределять газ и жидкость по всему слою. При неравномерной подаче часть участков высыхает, а в других возникают застой и отклонения температуры.

На пористой опоре можно закреплять не только клетки, но и ферменты, через которые затем пропускают реагирующий поток [169].

В ненасыщенном пористом слое вода удерживается капиллярными силами, а часть свободного пространства занимает газ. Такой режим использован для биологического получения водорода в аппарате [170]: газ и вода проходят через носитель с закрепленными микроорганизмами, жидкий сток возвращается вверх, интенсивное механическое смешение отсутствует. Носитель служит одновременно местом прикрепления, буферной средой и источником микроэлементов. При рассмотрении подобной схемы для клеточных конструкций отдельно регулируют газовую и жидкую фазы. Необходимо проверить однородность увлажнения, отвод метаболитов и допустимость газового состава.

В горизонтальном аппарате для растительного сырья [171] вращается сама рабочая емкость. Газ проходит через полости стенки и поступает в слой по каналам, которые открываются последовательно при вращении. При такой подаче газ контактирует с различными участками слоя. Перемещать тем же способом мягкий тканевой образец нежелательно из-за ударов в движущемся материале. Для него целесообразно закрепить саму конструкцию, организовав обновление среды вокруг неподвижного объекта.

Площадь носителя не позволяет заранее предсказать результат иммобилизации. Это показало сравнение шлака, керамзита и пенополиуретана: наиболее быстро среда окислялась на пенополиуретане [172]. Для клеточного биореактора проверяют также биосовместимость и устойчивость к стерилизации. Необходимо установить, отделяются ли от носителя частицы и удастся ли извлечь выращенную культуру без нежелательных примесей.

Восходящая жидкость подводит клетки к органическому носителю. Ее скорость ограничивают так, чтобы не вымывать частицы из колонны [173]. Рабочий расход выбирают по трем связанным показателям: изменению концентрации свободных клеток, устойчивости носителя и активности прикрепленной культуры.

Структура пор влияет на накопление биомассы при загрузке. В анаэробном биореакторе ячеистый корунд с высокой пористостью удерживал существенно больше органического вещества, чем гладкая стеклянная и углеродная ткань [174]. Крупные сообщающиеся поры облегчают поступление субстрата, а мелкие поры увеличивают доступную поверхность закрепления. При выборе загрузки необходимо в то же время оценивать распределение размеров пор, доступность внутренней поверхности для потока, механическую прочность, возможность регенерации и отсутствие отделяющихся частиц.

Геометрия отдельного элемента загрузки определяет активную площадь, свободный объем слоя и условия аэрации. Плоский полимерный элемент трапецеидальной формы со сквозными отверстиями увеличивает поверхность заселения и сохраняет проходы для жидкости и газа [175]. При укладке слоя необходимо предотвращать взаимное перекрытие отверстий и образование каналов с преимущественным потоком, иначе номинальная площадь носителя будет использована не полностью.

Развитую поверхность насадочного слоя можно получать из полимерных нитей с профилированным поперечным сечением, скрученных в комплексный жгут и сформированных в отдельные элементы. Такая насадка сочетает сорбционную способность материала с сетью каналов различной геометрии [176]. Для клеточного культивирования необходимо дополнительно контролировать размер проходов и возможность равномерно заселить внутреннюю поверхность, иначе расчетная площадь останется недоступной для клеток.

Совместить внутреннюю циркуляцию с удержанием прикрепленной биомассы позволяет газлифт, заполненный волокнистой ершовой насадкой. В анаэробном аппарате биогаз из газового пространства возвращается компрессором к барботерам под газлифтными трубами, поток перемещает сбрасываемый осадок, а насадка удерживает микроорганизмы и в то же время подвергается гидродинамической регенерации [177]. Для объемного клеточного культивирования волокна должны быть биосовместимыми, не выделять частицы и не создавать локальных напряжений, повреждающих мягкий образец.

Волокнистую загрузку можно регенерировать без выгрузки из аппарата. В аэротенке [178] к биомассе на ершовой загрузке добавлялся свободноплавающий ил. Для очистки волокон отдельная трубка кратковременно подавала средние воздушные пузырьки. Они удаляли лишний осадок, восстанавливая доступ кислорода. После регенерации биохимическая потребность воды в кислороде снижалась заметно быстрее. Переносить этот прием на целевую клеточную культуру можно лишь после подбора интенсивности импульса. Воздействие должно очищать носитель, сохраняя прикрепленную популяцию.

В лабораторном затопленном биофилтре [179] приток прекращали на несколько суток. После возобновления питания оценивали удаление органики и аммонийного азота. Активное сообщество сохранилось на плавающем носителе, и высокая эффективность очистки восстановилась. Такой результат показывает значение прикрепленной биомассы при перерывах подачи. Однако продолжительность остановки в клеточном биореакторе из него напрямую не следует: ее определяют потребности конкретной культуры в кислороде и питательных веществах.

Для секционированного проточного аппарата важно знать, как клетки распределены между поверхностью и жидкостью. В вероятностном описании адсорбции и десорбции [180] эти группы связаны взаимными переходами. При длительной работе их концентрации приближаются к стационарным значениям. Поэтому измерение клеток в выходящем потоке

дополняет оценку заселения носителя. Увеличение концентрации в жидкости может быть следствием роста популяции, но может также указывать на ее отделение от поверхности.

В промышленном твердофазном аппарате [181] воздух подводится и отводится через отдельные полости, а слой размещен на горизонтальном перфорированном элементе. Герметичные загрузочные отверстия и средства увлажнения позволяют поддерживать условия по объему слоя, автоматизировать обслуживание и ограничивать загрязнение. Другой вариант поверхности для биомассы – полимерное полотно с равномерными петлями, которому не нужна металлическая опора [182]. Для клеточных культур оба решения требуют проверки материала: насколько прочно удерживаются клетки, совместим ли он со средой и полностью ли удаляются моющие вещества после обработки.

В модульном аппарате [183] поток поочередно проходит сорбционную, биоокислительную, физико-химическую и обеззараживающую зоны. У каждой предусмотрены подача, дренирование и аэрлифтная циркуляция. В другой компоновке [184] за аэрационной камерой установлены кассеты с объемным полимерным носителем, а затем зернистый фильтр. Последовательность модулей задает смену условий обработки. В клеточной линии соединительные участки требуют отдельной проверки: проход через них должен сохранять клетки, а геометрия стыков – исключать застой жидкости и накопление загрязнений.

Регенерация насадки в устройстве [185] проводится без прекращения доочистки. Открытое русло разделено на четыре отсека с кассетами ершовой загрузки. Для постоянной циркуляции и короткой интенсивной промывки предусмотрены разные воздушные линии. На время промывки одной кассеты жидкость направляют в обходной лоток, оставляя остальные отсеки в работе. Перенести этот порядок на модульную систему культивирования можно при изоляции обслуживаемого модуля, достаточной для сохранения расхода и давления в действующих камерах.

В аппарате [186] жидкость сначала контактирует с воздухом и реагентом, затем освобождается от лишнего газа в отдельной камере. После этого она проходит волокнистый слой с удерживаемой биомассой и расположенный за ним зернистый фильтр. Проходимость загрузки восстанавливается водовоздушной промывкой без ее выгрузки. Для культивирования необходимо изолировать промывочное воздействие от рабочей камеры. Кроме того, проверяют, не удерживает ли зернистый материал целевой продукт.

Приемная камера биореактора-фильтра [187] имеет сеть из вертикальных и горизонтальных перегородок. Она сглаживает колебания поступающей нагрузки до основной обработки. Далее поток проходит кассеты с полимерным носителем и зернистую загрузку. Рециркуляционный насос возвращает его в колонну с диспергирующим устройством. В клеточной линии подобная приемная зона может выравнивать расход и состав питания. При этом фильтрующую часть проверяют на нежелательное удержание клеток и биологически активных веществ.

В малом реакторе [188] горизонтальные перфорированные перегородки разделяют рабочий объем на камеры с собственными рабочими органами – один участок заполнен загрузкой для обработки сырья. В схеме [189] камеры брожения связаны жидкофазным контуром и отдельным твердофазным ферментатором. Обе компоновки распределяют превращения между последовательными объемами. Для переноса этого принципа на клеточные технологии соединения делают стерильными и согласуют по условиям перетока, исключая смешение разных культур и непредусмотренное изменение среды.

Разделение трубчатого аппарата [190] неполными перегородками формирует приемную, рабочую и разгрузочную части. При продольном движении сырья теплообмен идет через рубашку под днищем. В другой секционной схеме [191] газ, собранный над одной зоной, подают снизу в следующую. Выравниванию температуры служат теплопроводные перегородки. Обе компоновки согласуют маршрут обработки с передачей теплоты. Для последовательных камер созревания этот подход требует самостоятельного контроля среды на каждой ступени.

Корпус биореактора [192] представляет собой трубу, установленную горизонтально либо с небольшим наклоном. Сегментные перегородки не перекрывают сечение полностью и направляют массу вдоль днища через загрузочную, рабочую и разгрузочную части. С рабочей частью соединен газосборник, снизу расположена теплообменная рубашка, а данные датчиков принимает блок управления. Такое движение отделяет поступающее сырье от уже выдержанного и задает последовательность обработки. При разработке клеточного варианта понадобятся стерильный узел выгрузки и проверка обтекания всех перегородок средой.

В концентрической системе [193] внутри общего корпуса расположены жидкофазная камера брожения и твердофазный ферментатор. Газовая часть оснащена плавающим сборником с гидрозатвором. Для введения корректирующей щелочной среды предусмотрена отдельная подача, для удаления лишнего субстрата – самостоятельный патрубок. Размещение узлов друг в друге уменьшает объем наружных коммуникаций, сохраняя отдельные пространства для твердой, жидкой и газовой фаз. В клеточном аппарате каждую из объединенных зон нужно контролировать самостоятельно. Межзонные каналы должны быть доступны для санитарной обработки.

Сравнение анаэробного биофильтра, реактора с восходящим потоком и гранулированным илом, а также биосорбера с псевдоожиженным сорбентом [194] показало разные возможности по производительности и непрерывной работе. При выборе колонны учитывают выдерживаемую нагрузку, время обработки, устойчивость удерживаемого слоя и достигнутую степень превращения. В связи с этим тип удержания клеток следует выбирать после испытаний на реальной среде.

Предварительная биологическая очистка может сглаживать нагрузки высококонцентрированных нефтехимических сточных вод перед основной системой. В промышленном биореакторе эффективность предварительного удаления загрязнений по химическому потреблению кислорода находилась в пределах 45-63%, а удаление отдельных компонентов достигало более высоких значений [195]. Даже при изменчивой нагрузке биомасса сохраняла жизнеспособность, хотя ее концентрация реагировала на гидравлический режим.

Псевдоожиженный слой активированного угля одновременно служит сорбентом и носителем для микробного сообщества. При очистке сточных вод молокоперерабатывающего производства аэробный режим оказался устойчивее анаэробного при повышении нагрузки, особенно по жирам [196]. Для усредненного и сильнозагрязненного потока удельная производительность аэробного биосорбера по химическому потреблению кислорода достигала, соответственно, 44 и 24 кг/м³ в сутки. Таким образом, рабочие условия устанавливают по составу компонентов, ограничивающих очистку, дополняя им общую оценку ее степени.

В камерном аппарате [197] плавающая мелкозернистая загрузка проходит стадии аэрации, укрупнения частиц и фильтрования, затем возвращается в рабочую зону. Биомассу перемещают эрлифты, а чередующиеся затопленные и незатопленные перегородки задают

путь потока. Обходятся без дополнительных механических перемещающих узлов. Если подобное разделение используют для выращивания клеточных конструкций, размеры и форма межкамерных проходов должны предотвращать разрушение образцов.

В аппарате [198] микроорганизмы закреплены на пористом полимерном материале, размещенном на полках. Минеральный раствор из регенерационного контура орошает загрузку, пока газ проходит сквозь нее. Для объемного клеточного образца потребовалось бы более мягкое распределение потоков. Направленная газовая струя способна высушить гидрогель и механически повредить его, поэтому условия газожидкостного контакта проверяют непосредственно в зоне образца.

Механическое повреждение клеток возникает как при движении газожидкостной смеси, так и при разрыве пузырьков, достигших свободной поверхности. Пена переносит клетки и белки вверх, меняет полезный объем и осложняет работу стерильной вентиляции. Химические пеногасители уменьшают пенообразование, однако способны влиять на мембраны и ухудшать кислородный перенос. Поэтому в первую очередь подбирают газораспределитель, уровень заполнения и режим движения среды.

В пленочном аппарате среда стекает тонким слоем по стенкам вертикальных каналов. Винтовая шероховатость поверхности усиливает перемешивание внутри пленки. По расчетам ее толщины, газосодержания и коэффициентов тепло- и массоотдачи такую систему сопоставляют с биореактором, имеющим турбинную мешалку [199]. При работе с чувствительными клетками пленочный режим может быть полезен лишь при сплошном смачивании и отсутствии высыхающих участков.

В водоочистном биореакторе аэрацию можно объединить с отделением осадка и возвратом биомассы. В конструкции [200] наклонные каналы разделяют оседающую фазу и восходящую жидкость. Осадок возвращается внутри корпуса, поддерживая концентрацию культуры без отдельного отстойника. Многоуровневая фотобиологическая система дополняет направленное движение воды микробными перегородками, водными растениями и управляемым освещением [201]. Для культивирования клеточных конструкций из этих решений следует общий принцип последовательного прохождения функциональных зон при контролируемом разделении потоков.

В башенном аппарате [202] восходящий поток создают нижние конические диафрагмы и направляющий диффузор. Оседающая фаза отделяется в периферийном кольцевом отстойнике. Перед освещением поток проходит зону удаления воздуха, образованную полупогруженной перегородкой. Таким образом, аэрация, циркуляция и разделение биомассы размещены по высоте одного корпуса. Для клеточной культуры интересен отвод пузырьков до участка мягкого удержания клеток. Его геометрию проверяют по времени пребывания и возможности прямого проскока жидкости.

В секционном реакторе для нефтезагрязненной среды [203] микробное сообщество закрепляется на носителе. Рециркуляция возвращает жидкость через этот слой несколько раз, уменьшая вынос активной биомассы при изменении входного состава. Подачу загрязненной среды, превращение органики и освещение можно разместить на разных участках. В случае мягкой клеточной матрицы расход возврата выбирают с учетом ее деформации: поток должен сохранять прикрепленные клетки и не уплотнять носитель.

В работе [204] клеточную культуру постепенно приучали к среде с нефтяными углеводородами. После выращивания в колонне повысилась устойчивость как к углеводородам, так и к антибиотикам. Изменения затронули гидрофобность и электрический потенциал клеточной поверхности, липидный состав и образование поверхностно-активных

веществ. Следовательно, закрепленная популяция не просто оставалась в аппарате: в ходе работы изменялись ее физиологические свойства и приспособленность к среде.

Геометрия носителя определяет, где закрепится культура и какое сопротивление встретит жидкость. Например, в сменном блоке [205] клетки могут заселять поверхность чередующихся листов полимера. Двойная сетчатая спираль [206] работает при вращении: ее участки попеременно проходят жидкую и газовую зоны, обновляя пограничный слой. Выбор клеточного носителя между такими решениями зависит от допустимых деформаций, потребности в кислороде и возможности удалять отложения, не разбирая аппарат.

4.4. Перфузия и мембранное разделение в биореакторах

Поток свежей среды через клеточный образец или носитель доставляет питание и выносит метаболиты. Такая перфузия сокращает расстояние диффузионного переноса и дает возможность увеличивать толщину выращиваемого объекта. Но общий расход еще не характеризует снабжение клеток: основная часть жидкости может проходить по наиболее свободным каналам, оставляя другие участки без достаточного обмена. Распределительные коллекторы, пористые опоры и уплотнения подбирают так, чтобы выровнять течение и исключить обход образца вдоль стенок. Допустимое давление ограничивается устойчивостью мягкого геля к деформации.

В патенте [207] для сохранения перфузии при отказе фильтра предложены две параллельные линии, каждая со своим насосом. Ухудшение работы первой линии регистрирует датчик; после этого система управления выключает ее насос, отключает неисправный участок и повышает подачу через второй фильтр. Обновление среды при таком переключении продолжается. Состояние фильтрующих узлов оценивают по давлению и его перепаду. Для объемной клеточной конструкции резерв особенно существен: краткая остановка способна нарушить кислородное снабжение. Поэтому переход между линиями должен обходиться без резкого изменения давления в камере с клетками.

При мембранном удержании клетки и крупные молекулы остаются в аппарате, тогда как жидкую фазу непрерывно заменяют. Это позволяет поддерживать более высокую плотность культуры и менее изменчивый состав среды. Ограничение связано с накоплением загрязнений на мембране: ее сопротивление растет, и проницаемость приходится периодически восстанавливать. Для этого предусматривают щадящее обтекание поверхности и измерение перепада давления. Как показывает опыт мембранных биореакторов, качество разделения и компактность установки зависят от совместной настройки аэрации, течения и режима обслуживания [46]. Использование одноразового перфузионного тракта уменьшает объем подготовки, сохраняя требования к тщательному контролю материалов и соединений [79].

Редакционный обзор промышленного развития мембранных биореакторов свидетельствует о том, что увеличение единичной производительности сопровождалось снижением удельного потребления электрической энергии примерно вдвое за период с тысяча девятьсот девяносто девятого по две тысячи тринадцатый год [208]. Экономический эффект связан не только с уменьшением занимаемой площади, но и с совершенствованием аэрации, мембранных модулей и управления фильтрационным циклом. В связи с этим сравнивать варианты следует по полезной производительности и полному расходу энергии.

Промышленный опыт очистки производственных сточных вод подтверждает решающую роль предварительного тонкого процеживания. Перед мембранным аппаратом рекомендованы сита с размером отверстий от половины до одного миллиметра, а рабочая

концентрация активного ила поддерживалась в пределах от восьми до десяти граммов на литр [209]. Фильтрационный цикл чередовали с релаксацией, обратной промывкой и периодической химической очисткой, ориентируясь на перепад давления и мутность очищенной воды. Для клеточного производства эти операции должны быть отделены от стерильной камеры или подтверждены по биосовместимости.

Основные исполнения мембранного биореактора различаются местом установки и формой разделительной поверхности. Применяют внешние трубчатые модули, погруженные полые волокна и погруженные плоские листы [210]. Во всех случаях необходимо сочетать удержание биомассы с удалением осадка с поверхности посредством аэрации, периодического изменения направления потока или химической очистки. Компактность и высокое качество разделения следует оценивать вместе с расходом энергии, потребностью в реагентах, старением мембраны и доступностью модуля для обслуживания.

В анаэробном мембранном аппарате [211] интенсивное перемешивание организовано сверху и снизу, а в средней части сохраняется меньшая концентрация взвеси. Жидкость для мембранного блока отбирают из этой средней зоны. Забор из менее загрязненной зоны уменьшает поступление твердых частиц к мембранам, поэтому очистку можно проводить реже. Для клеточного аппарата аналогичная компоновка дает возможность разнести мембранный узел и образцы на носителях, сохранив циркуляцию одной среды между ними.

После обработки анаэробного осадка возвратную жидкость в схеме [212] делят по концентрации органики. Более насыщенная фракция продолжает биологическое превращение, менее насыщенная поступает на мембранную ступень либо возвращается в реактор. Разделение позволяет уменьшить избыточный расход через фильтр и подобрать состав рециркуляции под анаэробный режим. Преимущество такой схемы подтверждают материальным балансом органики и измерениями: оценивают энергопотребление и скорость, с которой загрязняется мембрана.

Внутри биореактора вытеснения [213] вдоль оси проложены газопроницаемые полимерные трубчатые мембраны, закрепленные в перфорированных дисках. Газ идет по их полостям, а кислород проходит через стенки в культуральную жидкость. Давление в трубках регулирует перенос без интенсивной свободной струи в рабочем объеме. Для мягких клеточных образцов это может уменьшить локальное воздействие. Условие равномерного питания – сохранение сопоставимой проницаемости трубок по всей длине аппарата.

Биореактор для метанутилизирующей культуры [214] имеет два газовых тракта. Метан проходит через многочисленные газопроницаемые трубки, воздух поступает отдельно в виде мелких пузырьков. Воздушная подача одновременно поддерживает многоканальную газлифтную циркуляцию вдоль трубок и теплообменной поверхности. Такое разделение ограничивает образование опасной газовой смеси; расходы корректируют по составу отходящего газа. Для выращивания клеток здесь применим подход с независимыми подачами и обратной связью. Материал газопроницаемой мембраны выбирают с учетом стерилизации и отсутствия выделяемых в среду примесей.

На двух крупных станциях очистки, описанных в работе [215], применение мембран повысило пропускную способность при ограниченной территории. Модернизация охватила предварительную обработку, биологические ступени и аэрацию, поскольку одной замены фильтров было недостаточно. При проектировании клеточной линии так же требуется согласовать обслуживание соединенных узлов. Одни из них должны оставаться доступными без вскрытия стерильного контура, другие удобнее менять вместе с одноразовой рабочей системой.

В промышленном аппарате с плоскими мембранами [216] подача воздуха создает эрлифтную циркуляцию. Иловая смесь обтекает модули и возвращается в биологический отсек. Свободные каналы с малым сопротивлением позволяют вести фильтрацию при небольшом различии уровней жидкости, ограничивая уплотнение поверхностного осадка. Широкие проходы также облегчают вынос волокон. Эти преимущества сохраняются при подходящей предварительной очистке; работу системы оценивают по удельному расходу воздуха, периодичности промывки и реальному ресурсу мембран.

В опыте с фильтрованием иловой смеси [217] увеличение давления давало лишь начальный прирост потока. Затем производительность снижалась быстрее из-за уплотнения отложений и роста их сопротивления. Это ограничивает использование давления как средства повышения выхода фильтрата. При оценке клеточного аппарата измеренный расход сопоставляют с перепадом давления и проницаемостью мембраны, одновременно наблюдая за клетками, которые она удерживает.

При лабораторной фильтрации суспензий с разным содержанием биомассы более высокое давление повышало поток в начале цикла. По мере накопления ила этот выигрыш становился менее устойчивым. Укороченные циклы давали больше фильтрата в сумме, но требовали чаще промывать мембрану [218]. Рабочий режим поэтому оценивают по чистому выходу: из полученного объема вычитают жидкость, израсходованную на промывку. Дополнительно учитывают, насколько быстро падает проницаемость, которую промывкой восстановить уже нельзя.

В исследовании серых сточных вод [219] использован погруженный модуль из полых волокон. При удержании взвеси и микроорганизмов в нем также наблюдали заметное уменьшение цветности, мутности и концентраций органики и аммония. Наиболее полное удаление было достигнуто для взвешенных веществ и колиформных бактерий, тогда как фосфор и поверхностно-активные вещества удалялись заметно слабее. Без обратной промывки мембрана загрязнялась все сильнее. Следовательно, в рабочем цикле нужно предусматривать восстановление ее проницаемости. Возможность использовать очищенную воду устанавливают по отдельным показателям состава: высокая эффективность по взвеси не означает столь же полного удаления остальных компонентов.

Мембрана удерживает больше биомассы в меньшем объеме, чем традиционное разделение в отстойнике. За компактность, однако, приходится платить стоимостью модулей и дополнительной аэрацией. В оценке реконструкции очистных сооружений [220] поэтому сопоставлены капитальные вложения и текущие расходы. Для клеточной установки расчет расширяют: включают стерильный тракт и замену мембран, а также учитывают допустимые потери биологически активных веществ при разделении.

В проектном расчете реконструкции [221] интегрированный мембранный биореактор обеспечивал требуемую очистку без заметного увеличения объема биологических сооружений. Одновременно росло потребление электричества на единицу обработки. Экономия площади, таким образом, сопровождалась дополнительными эксплуатационными затратами. В клеточном производстве по той же причине отдельно сравнивают качество разделения, занимаемую площадь, аэрацию и замену модулей. Размер культивационной камеры не отражает полную стоимость процесса.

На состав и структуру мембранных отложений влияют выделяемые клетками полимеры, возраст и концентрация культуры, кислородное снабжение и длительность обработки [222]. От этих условий зависят вязкость жидкости и возможность смыть сформировавшийся слой. Универсальный режим восстановления проницаемости поэтому

неприменим: его подбирают под конкретную культуру. Для системы с живыми клетками и белковым продуктом отдельно проверяют допустимость приемов, используемых при очистке воды.

Добавка порошкового активированного угля к иловой смеси в системе [223] выполняет две задачи. Уголь связывает метаболиты и трудноокисляемые вещества, а развивающаяся на частицах биопленка создает дополнительные участки биологического превращения. При этом твердые частицы способны истирать мембрану. В описанной конструкции предусмотрены армирование ее поверхности, воздушная очистка и обратная промывка. Для клеточной технологии применение такой добавки начинают с оценки биосовместимости. Допустимое количество сорбента определяют также по связыванию целевого продукта, износу мембраны и возможности полностью удалить уголь после обработки.

Временная зависимость загрязнения мембраны обычно включает короткую начальную стадию, период медленного накопления отложений и возможный последующий скачок сопротивления. Длительность периодов меняется с характеристиками биомассы, материалом мембраны и условиями работы. Обзор [224] рассматривает минимально необходимую подачу воздуха, сдвиговое действие плавающих носителей и сочетания очистных приемов. Если носители касаются мембраны в клеточном процессе, нужно установить, не повреждаются ли клетки. Альтернативная компоновка предусматривает отдельный мембранный блок с обратным током среды и короткими мягкими импульсами очистки.

Катионные, амфотерные и биполярные полимеры рассматриваются в водоочистке как добавки для сохранения мембранной проницаемости [225]. Их действие связано с изменением взвеси и образующегося на поверхности слоя. Допуск к клеточному процессу требует отдельной оценки токсичности, удержания полимеров мембраной и их влияния на характеристики продукта.

Соединительные камеры модуля [226] используются в двух режимах. При фильтрации через них поступает исходная жидкость; для промывки эту подачу перекрывают клапанами и открывают отдельный отвод. Промывной поток проходит вдоль входной стороны мембраны, вынося осадок. Периодическое переключение позволяет уменьшить риск закупорки, сохраняя модуль в собранном состоянии. Поскольку избыточная промывка увеличивает расход жидкости и уменьшает полезное время фильтрования, продолжительность переключения следует выбирать по изменению проницаемости и перепада давления.

Объединение флотатора, биологической секции и мембран в одном корпусе уменьшает количество соединительных труб и упрощает возврат удерживаемой биомассы [227]. В клеточном культивировании это соответствует замкнутому стерильному тракту, включающему камеру и узел удержания клеток. Мембрана должна оставаться отдельно доступной для обслуживания. Кроме того, необходимо предотвратить обратное поступление загрязнений и обеспечить мягкую циркуляцию при возобновлении работы после санитарной обработки.

В вертикальном водоочистном аппарате [228] по ходу потока расположены аэрационная зона, плавающие крупно- и мелкозернистые слои и тонкослойный отстойник. Переключение водяных и воздушных линий переводит загрузку из рабочего режима в промывочный, позволяя обходиться без отдельного фильтра. При сокращении промежуточных потоков усиливается связь операций. Поэтому согласуют восходящую скорость, удержание носителя, удаление осадка и длительность каждого режима переключения.

Доочистку в одном корпусе можно распределить между последовательно расположенными материалами. В аппарате [229] предусмотрены биологический блок, крупнозернистая химически активная кальцийсодержащая порода, торф и мелкозернистый

щебень. Назначение каждого слоя определяет его место по ходу воды. Для применения подобного разделения функций в клеточной технологии потребуются биосовместимые материалы. На границах слоев не должны возникать ни неконтролируемое задержание клеток, ни обходные пути движения жидкости.

Модульный мембранный биореактор [230] составлен из последовательно соединяемых секций. В каждой предусмотрена вертикальная кассета плоских мембран с аэрационным узлом снизу. Поток очистки движется вдоль мембран, а отдельные блоки можно объединять. Для клеточного аппарата это дает возможность увеличить площадь разделения добавлением модулей. Условиями такого увеличения остаются отсутствие застойных полостей в стыках и стерильная замена блока.

Коаксиальные секции позволяют совместить денитрификацию с последовательными зонами нитрификации. Внутренняя и наружная радиальные емкости аппарата [231] содержат объемный носитель с прикрепленной биомассой. Жидкость и осадок перемещаются между зонами насосами и эрлифтами; при необходимости вводят коагулянт. Удержание специализированных культур требует проверки кислородного распределения и времени пребывания. Также исключают короткие перетоки между смежными секциями.

В башенном аппарате [232] по высоте объединены анаэробная, бескислородная, аэрационная и осветлительная стадии. Кольцевой отстойник отделяет биомассу от поднимающейся жидкости, а камера дегазации уменьшает всплывание ила. Возраст культуры задают регулируемым отводом осадка. Вертикальное расположение сокращает площадь и протяженность циркуляционных линий. При этом давление столба жидкости, выделение газа и возврат осадка взаимно влияют друг на друга, поэтому гидравлический расчет должен охватывать всю систему.

Растущие клетки и внеклеточное вещество изменяют сопротивление пористого каркаса. По мере зарастания отдельного канала поток уходит в соседние, хотя общий расход может оставаться прежним. По одному суммарному измерению такое перераспределение не обнаружить. Для его выявления контролируют перепад давления, наблюдают прохождение метки в прозрачном образце либо поочередно исследуют среду из нескольких выходных линий.

Температурную однородность непрерывного аппарата определяет распределение потоков вместе с площадью теплообмена. В многокамерном биореакторе [233] для выравнивания температуры биомассу циркулируют по выносному контуру с буферной емкостью, дозатором и форсунками. При разработке клеточной установки такая компоновка позволяет разместить дозирование теплоносителя или корректирующего раствора вне главной камеры. После подачи следует оценивать температурное поле и распределение компонентов: внесение в одной точке не должно вызывать резких местных изменений условий культивирования.

4.5. Аппаратурные решения для выращивания объемных тканей

Параллельное выращивание тканевых образцов предусмотрено в многокамерном устройстве [234]. Материал закрепляют между центральными трубками прозрачных сосудов. Каждый сосуд снабжен собственными входом и выходом среды, а в состав установки входит вращающийся барабан. Это позволяет распределять питание между несколькими образцами. Аппараты объемного культивирования и инкубирования [235, 236] также предназначены для поддержания требуемого окружения клеточного материала. При их сравнении проверяют

равномерность протока, герметичность стерильных соединений и возможность извлечь ткань целой. Необходимость интенсивного перемешивания всего объема определяется конкретной задачей выращивания.

В камере с аэрозольным питанием [237] культуральная среда, физиологический раствор и газовая смесь поступают по независимым каналам. Отработанную жидкость и пену удаляют отдельно. Накопление пены служит причиной остановки подачи среды и газа: вибрирующую мембрану промывают, сливают промывную жидкость и возобновляют распыление. Так освобождаются отверстия и восстанавливается равномерное поступление капель к ткани. Для каждой трехмерной матрицы подбирают размер капель, время увлажнения и промежутки между подачами, исходя из проницаемости и скорости подсыхания поверхности.

Культиватор малого объема [238] позволяет задавать давление и скорость течения. Регулирование этих величин воспроизводит отдельные виды нагрузки, а наблюдение за культурой показывает клеточный ответ. В данном случае механическая стимуляция входит в программу выращивания наряду с температурой и питанием. Гидродинамические параметры, следовательно, служат самостоятельными управляющими воздействиями.

Рамки со слайдами в аппарате [239] закреплены на центральном узле. По сторонам от него расположены перемешивающие органы, замену среды выполняет отдельная система. В общей жидкости можно выращивать несколько культур и извлекать нужный носитель для анализа. Такое устройство подходит для исследования межпопуляционных взаимодействий при условии сопоставимого газообмена и течения около всех слайдов. При постановке опыта необходимо исключить случайное переселение клеток между носителями, чтобы не принять его последствия за изучаемое взаимодействие культур.

В аппарате [240] предусмотрены разные скорости для выращивания и снятия клеток. На этапе созревания клеточные магнитные носители удерживаются у наружной поверхности герметичных пробирок с магнитным материалом. Небольшая частота вращения уменьшает столкновения носителей. Среда при этом циркулирует под действием двух органов: нижний создает вертикальное движение, верхний – главным образом горизонтальное. Для отделения клеток перед выгрузкой обороты повышают. Оба режима требуют самостоятельной проверки. После снятия необходимо установить полноту отделения клеток и отсутствие магнитных частиц в продукте.

При работе с несколькими независимыми культурами различия могут возникать из-за ручного внесения среды и пробоотбора. В устройстве [241] эти операции выполняет подвижный блок со шприцами, который последовательно подходит к биореакторам, сохраняя их обособленность. Автоматизация повышает воспроизводимость дозирования лишь при надежном определении положения сосудов и подтверждении фактически внесенного или отобранного объема. Конструкция также должна предотвращать перенос материала из одного реактора в другой.

Кислородное снабжение клеток в толще гидрогеля можно улучшить, сформировав внутри сеть микроканалов. Сокращение расстояния от потока до клеток облегчает перенос кислорода. В модели роста культуры расположение каналов и подачу среды подбирают совместно [242]. Если потребление вещества или его концентрация у границы меняются, стационарного расчета недостаточно. На примере гелей с микроорганизмами показана необходимость рассчитывать перестройку концентрационного поля во времени [243].

Чередование жидкой и газовой фаз используется для поддержания плотной культуры в полых волокнистых мембранах. При контакте с питательной жидкостью поступают растворенные компоненты, при переходе к газовой фазе обновляется газообмен. Клетки

остаются удержанными в мембранных каналах [244], поэтому для смены условий питания и оксигенации извлекать тканевой образец не нужно. Газовую стадию ограничивают по длительности, чтобы поверхность клеточного материала не успевала высохнуть.

Назначение аппарата определяет дополнительные узлы. Для фотосинтезирующих клеток в устройстве [245] источник света с охлаждением помещен внутри полового перемешивающего органа. Для растительного материала применены горизонтальные прозрачные контейнеры с регулированием температуры, уровня жидкости и газового состава [246]. В системе выращивания личинок восковой моли [247] перепад температур служит также средством сортировки. Эти примеры показывают, как требования организма к физической среде задают компоновку оборудования.

Хлореллу в прудовом хозяйстве выращивают в открытом наклонном желобе [248]. Через свободную поверхность культура освещается естественным светом и отдает кислород. Возврат суспензии по касательной закручивает поток и сокращает области застоя. Насос используется последовательно: сначала для приготовления среды, затем для ее периодического перемешивания с культурой. Это упрощает устройство и сокращает расход энергии. Открытый желоб, при этом, не соответствует условиям стерильного клеточного производства. В закрытую прозрачную систему можно перенести отдельные приемы: мягкую тангенциальную подачу и свободный отвод газа.

В устройстве для большой восковой моли [249] одна система температурного регулирования обслуживает выращивание и выгрузку. Сначала личинки находятся в равномерно прогретом объеме. После их созревания вдоль аппарата создают температурный градиент. Он направляет личинок через вспомогательную область к приемному лотку. Изменение теплового режима, таким образом, позволяет перейти от поддержания роста к автоматизированному сбору материала.

Имплантируемый клеточный биореактор рассматривается как устройство, в котором терапевтическое вещество образуется в течение длительного времени. Управляемый генетический переключатель дает возможность включать, прекращать или изменять скорость образования целевого вещества после размещения клеток в организме [250]. Для практического применения необходимо одновременно обеспечить изоляцию клеток, перенос питательных веществ, контролируемость синтеза и возможность безопасно прекратить работу системы.

Специализированный аппарат для бесклеточного синтеза рибонуклеиновой кислоты использует свободно плавающие магнитные частицы с закрепленной матрицей дезоксирибонуклеиновой кислоты [251]. Движением частиц управляют внешние электромагниты: они поддерживают взвесь и сохраняют матрицу в аппарате при обновлении реакционной смеси. Потере частиц со сливаемой жидкостью препятствует магнитная ловушка внизу. Внутренние стенки выполнены гладкими, чтобы облегчить сток и последующую очистку. Схема пригодна для автоматизации повторяющихся реакционных циклов. При ее переносе в клеточную систему для выбранного биологического объекта отдельно проверяют допустимую напряженность магнитного поля, надежность удержания носителей и результат санитарной обработки.

Прозрачные герметичные контейнеры плавучей установки [252] связаны трубопроводами загрузки, подачи газа и отвода микроводорослевой культуры. Размещение в природном водоеме обеспечивает освещение и передачу теплоты окружающей воде. Такая среда одновременно затрудняет соблюдение стерильности и воспроизведение одного режима во всех контейнерах. Для стерильного клеточного производства применим сам принцип

модульного построения из прозрачных камер, если они полностью отделены от открытого внешнего окружения.

В биореакторе для морских цианобактерий [253] предусмотрены три самостоятельные подачи: морской воды, посевной культуры и жидкого нефтепродукта. Температура регулируется водяной рубашкой, лопастная мешалка работает периодически. Режим ее включений согласуют со свойствами культуры. Для другого клеточного объекта пригодность такой конструкции определяется по вводимым компонентам и длительности их воздействия на клетки.

В аппарате [254] теплоизоляционные блоки закрыты наружным слоем. Покрытие уменьшает потери теплоты. При применении подобной изоляции к клеточному биореактору важно учитывать доступность контролируемых соединений и участков корпуса для санитарного обслуживания.

Активность охлажденной культуры зависит от того, в каких условиях она выращивалась ранее. В опытах [255] устойчивость различалась между функциональными группами и менялась с продолжительностью предшествующего культивирования. Поэтому при переходе на низкую температуру оценивают не только текущий рост, но и последующее восстановление.

Прямоугольный многокамерный реактор [256] исследован для анаэробной очистки при низкой температуре. Поток проходил из секции в секцию самотеком. Биомасса и осадок оставались внутри без интенсивного механического перемещения и подогрева. При умеренных низких температурах хорошо удалялись осаждаемые и взвешенные частицы. Растворенная органика удалялась существенно хуже. Этот результат разделяет два эффекта: осветление жидкости и биологическое превращение ее растворенных компонентов. Для последних может понадобиться отдельная завершающая ступень.

Прозрачная стенка камеры дает возможность наблюдать за цветом и формой образца без вскрытия стерильного объема. Для количественного контроля этого мало. По выходящей среде оценивают общую активность культуры, а расположенные рядом с конструкцией оптические и электрохимические датчики характеризуют ее местные условия. Если сравнивают несколько циклов, положение измерительных элементов воспроизводят. Возможность их установки и калибровки предусматривают уже при проектировании камеры.

В роллерном устройстве [257] мини-реакторы расположены по окружности барабана. Вращение последовательно проводит прозрачные сосуды через световой луч в одном заданном положении. Оптическая плотность измеряется во время инкубирования, при регулируемых температуре, освещении и частоте вращения. Благодаря этому несколько образцов наблюдаются в сопоставимых условиях. Для непрозрачной трехмерной ткани такой сигнал не исчерпывает контроль: нужны также анализ выходящей жидкости и оценка того, как перфузия распределена внутри конструкции.

В закрытой прозрачной ванне для фотоавтотрофов [258] цилиндрические стенки работают совместно с кривошипным перемешивающим органом. Формируется тонкий освещаемый слой, а движение жидкости не дает сохраняться устойчивым темным участкам. Сочетание защищенного объема и оптического доступа представляет интерес для фоточувствительных клеточных объектов. При переносе решения проверяют, остается ли перемещение среды достаточно мягким для сохранения формы образца.

В опытах [259] ежедневное облучение ультрафиолетовыми лучами по 15 минут уменьшало выход сухой биомассы в среднем на 48%. Если на заключительной стадии проводили один сеанс на 30 минут, снижение было небольшим. Следовательно, одинаковый вид воздействия дает разный результат в зависимости от повторяемости и стадии роста.

Программу освещения задают через интенсивность и длительность, а ее действие проверяют по последующему состоянию культуры.

Прозрачные трубки пленочного аппарата [260] вращаются синхронно с центральной прозрачной рециркуляционной трубой через зубчатую передачу. Под действием центробежной силы жидкость удерживается пленкой у стенок и контактирует с газом. Два источника и зеркальная внутренняя поверхность распределяют свет. Режим освещения здесь связан с течением: повышение оборотов влияет на устойчивость пленки и одновременно увеличивает механическую нагрузку, оптические и гидродинамические параметры выбирают совместно.

При испытании аппарата с вращающимися прозрачными трубками [261] рост микроводорослей зависел от оборотов немонотонно. Максимальные скорости роста получены при концентрации 1,5-4,0 г/дм³. Сначала увеличение частоты улучшало массообмен, но дальнейшее утолщение пленки снижало его эффективность. Следовательно, регулирование частоты необходимо связывать с текущей концентрацией биомассы.

В линии гранулированного корма [262] фотобиореактор связан с охлаждением готового продукта. Хлорелла растет в пленке жидкости внутри прозрачных трубок, расположенных вокруг источника света. Воздух после охлаждения гранул очищают и подают в рубашку фотобиореактора для отвода тепла от освещения, затем возвращают в замкнутый контур. Такая связь позволяет повторно использовать тепловые потоки. Энергетический результат оценивают по всей линии. При применении вторичного теплоносителя к клеточной камере отдельно обеспечивают стерильность и устойчивую температуру.

4.6. Управление процессом и переход к большему масштабу

Для управления культивированием регистрируют температуру, кислотность, растворенный кислород, давление, массу, расходы газа и жидкости. Потребление кислорода и выделение углекислого газа дают косвенную оценку активности клеток и позволяют реже отбирать пробы. При расчете регуляторов учитывают задержку биологического ответа и диапазоны работы исполнительных устройств. Адаптивное описание нелинейного аппарата может учитывать измерительный шум [78]. До включения такого описания в контур управления его проверяют на режимах, при которых культура сохраняется.

У одноразового датчика кислотности [263] чувствительный элемент установлен на подвижном плунжере. Во время хранения он закрыт, что уменьшает загрязнение и высыхание поверхности. Собрав контейнер, плунжер переводят в рабочее положение и погружают чувствительный элемент в среду; проход герметизирует запорный узел. По соседству может быть размещен датчик температуры. К использованию сигнала приступают после проверки полного открытия элемента, плотности соединения и установления стабильных показаний.

В установке [264] измеряют кислотность, температуру и содержание растворенных газов – кислорода и углекислого газа. Данные обрабатываются в специальном блоке и поступают к двум микроконтроллерам. Они управляют питанием, мешалкой, аэрацией, нагревом и сигнализацией. Привод оснащен планетарным редуктором с малым люфтом для смягчения механических воздействий. Точность измерительных каналов здесь дополнена плавным движением рабочих органов.

Подачу питания задают с учетом состава и свойств входящего сырья, корректируя ее по реакции культуры. В системе [265] для дозирования используются сведения о свойствах сырья, температуре, кислотности и скорости газообразования. Это сглаживает колебания выхода продукта без промежуточного накопителя. В клеточном аппарате аналогичный подход

позволяет менять подачу по фактической потребности культуры. Допустимые пределы такой коррекции необходимо заранее ограничить условиями сохранения клеток.

Кислородное задание может меняться по ходу культивирования. Для спорообразующей бактериальной культуры изменение содержания кислорода до 50% в ходе процесса обеспечивало более благоприятное спорообразование, чем постоянные значения или их уменьшение [266]. Поэтому профиль кислорода выбирают в соответствии с фазами развития. Его пригодность оценивают по клеточному результату вместе с точностью поддержания задания.

Задачи управления целесообразно распределять по уровням. Локальные контуры стабилизируют температуру, расходы, давление и растворенный кислород. Выше локальных контуров располагается оценка состояния культуры с коррекцией заданий. Еще один уровень сопоставляет результаты выращивания с требованиями к продукту. Согласно обзору [267], основу промышленного управления составляют классические регуляторы отдельных величин. Расчетные модели и программные имитаторы добавляют для согласования воздействий, когда изменение одной величины заметно влияет на остальные.

В периодическом биореакторе функции можно передать нескольким вычислительным узлам [268]. Одни обрабатывают измерения и регулируют параметры, другие выполняют логические операции, анализируют динамику или меняют настройки. Это разгружает отдельный узел и повышает живучесть, но требует заранее установить правила обмена и приоритеты команд. При отказе части вычислителей должны сохраняться регистрация основных величин и возможность перевести аппарат в безопасный режим.

Реагент для коррекции кислотности анаэробной среды выбирают с учетом того, сохраняет ли гранулированная биомасса свою структуру. В лабораторных опытах наиболее устойчивый диапазон реакции среды получен с гидрокарбонатом натрия: удаление органических веществ составляло 83-88% процентов [269]. Сильная щелочь заметнее разрушала гранулы. Поэтому настройку дозатора проверяют одновременно по кислотности, нагрузке органическим веществом, размерам гранул и появлению мелкой фракции.

В непрерывной культуре питание, количество биомассы и кислородное потребление связаны между собой. В системе [270] расход питательного раствора изменяют по концентрации биомассы и кислотности. Подачу кислорода корректируют по соотношению концентраций биомассы и растворенного кислорода, дополнительно учитывая воздушное давление. Согласование этих контуров при выращивании кормовых дрожжей увеличило выход биомассы более чем в полтора раза. Поскольку ошибка одного датчика способна в то же время изменить питание и газовый режим, для чувствительных клеточных систем пределы изменения каждого потока должны устанавливаться заранее.

Автоматизация должна охватывать не только рабочую среду, но и биологическую безопасность аппарата. При аэрировании отходящий газ может переносить капли и биологический аэрозоль, в связи с этим перед выпуском его последовательно выполняют через каплеуловитель и каскад фильтров предварительной, тонкой и стерилизующей очистки. Эффективность фильтров следует проверять до начала культивирования по изменению концентрации контрольных частиц, а после завершения процесса весь газовый тракт подвергать стерилизации [271]. Такое устройство защиты должно быть связано с сигнализацией перепада давления и блокировкой процесса при нарушении герметичности.

Очистка отходящего газа может объединять несколько последовательно действующих барьеров. В способе [272] газ сначала проходит мокрый скруббер и отделение капель, затем обрабатывается озоном, атомарным кислородом и активными радикалами в

плазмохимическом реакторе, поступает в стерилизационную и осадительную камеры и далее во второй мокрый скруббер. Схема предназначена для снижения содержания опасных химических веществ и патогенных микроорганизмов. Для включения такой схемы в клеточное производство необходимо непрерывно измерять остаточные озон и оксиды азота. Газовый тракт должен оставаться стерильным и исключать возврат реакционноспособных соединений к культуре.

Влагосодержание отходящего газа следует измерять до охлаждения и очистки. Конденсат влияет на показания и увеличивает сопротивление фильтров. В измерительном устройстве [273] камера подогревается, а канал перфорирован и оснащен датчиками температуры и влажности. Такая конструкция снижает влияние капельного уноса на показания. По измерениям составляют водный баланс, выбирают условия работы газового тракта и обнаруживают начало конденсации.

В способе [274] газовоздушный поток после переработки органики пропускают через торф. Он поглощает аммиак и другие соединения, после чего насыщенный материал направляют на получение удобрения. Распределение газа по слою обеспечивает перфорированный воздухопровод. По мере увеличения сопротивления торфа требуемую подачу должен поддерживать вентилятор. Сам торф несовместим со стерильной клеточной линией, но после основной очистки в ней может быть установлен сменный сорбционный барьер. Степень его выработки оценивают по оставшейся поглощающей емкости, перепаду давления и распределению потока.

Переход к большему объему допустим, если сохраняются условия, существенные для культуры: время перемешивания и обновления среды, подача кислорода, температурная однородность и механическая нагрузка. Суспензионным клеткам необходим равномерный состав жидкости, а прикрепленным – неповрежденный носитель. В гидрогеле требуется распределить перфузию, а при выращивании ткани – удержать форму образца. Эти различия служат основой сравнения аппаратов с мешалками, газлифтом, насадкой, мембранами и направленным протоком. Концепция идеального биореактора [33] задает общие ориентиры выбора. Окончательное решение требует оценки стерильности, удобства обслуживания, стоимости и экспериментально подтвержденной воспроизводимости.

Производительность горизонтального трубчатого устройства [275] наращивают подключением дополнительных модулей. Секции сообщаются через запорные узлы, каждая оснащена мешалкой, теплообменником, отводом газа и доступна для технологических операций. Модульное построение сокращает незадействованный газовый объем и дает возможность обслуживать участки по отдельности. При подключении секций необходимо воспроизвести в них степень заполнения, длительность пребывания среды, температуру и интенсивность перемешивания, чтобы сохранить результат культивирования.

Схема обработки отходов животноводства [276] включает три последовательно проводимые стадии: психрофильную, мезофильную и термофильную. На каждой следующей ступени температура выше, а выдержка короче. Солнечные панели включены в систему теплового и электрического обеспечения, остаточную массу направляют в тепличное хозяйство. Для клеточного производства полезны идеи поэтапной программы и внешнего возобновляемого энергоснабжения.

Модель [277] объединяет тепловые процессы с кинетикой биомассы. Ее сопоставили с наблюдениями на действующем аппарате и применили при разработке автоматизированного контроля. Связанный расчет дает оценку потребности в теплоте и изменения биологической активности после загрузки новой порции. В регуляторе эти параметры требуют

периодического уточнения по тепловым характеристикам поступающего сырья и состоянию микробного сообщества.

На опытной установке сбраживания осадка сточных вод сравнивают суточный выход биогаза при мезофильной и термофильной температуре. До рабочих измерений проверяли герметичность аппарата, выполняли нагрев, включали мешалку, стабилизировали температуру и последовательно исследовали газовую фазу [278]. Газ предполагается направлять на частичное обеспечение очистных сооружений теплотой. Поэтому результат опыта следует оценивать одновременно по газовому выходу, затратам теплоты на сам процесс и допустимости дальнейшего использования обработанного осадка.

Действие активатора анаэробного сбраживания оценивают по нескольким результатам. Кроме выхода газа, меняются кислотность остатка, содержание в нем соединений тяжелых металлов и агрохимические характеристики [279]. При сравнении мезофильной и термофильной обработки выявлена зависимость эффекта от температуры и срока выдержки. Газообразование потому не может быть единственным основанием выбора: нужны совместная оценка энергетического результата, санитарного состояния и технологических свойств полученной биомассы.

В биореакторе [280] рабочий объем набирают из соединенных минимодулей. Переплетение двух непересекающихся систем каналов дает развитую поверхность для контакта и распределения среды. Производительность увеличивают числом элементов, в том числе добавляя новые слои. При повторении канала прежнего размера с той же скоростью потока и временем пребывания можно сохранять местные условия около клеток. Для роста выпуска в этой схеме достаточно увеличить число модулей, не укрупняя обязательно сами каналы.

В методике расчета анаэробного аппарата [281] размеры корпуса, мешалки и теплообменной поверхности получают из удельной мощности смешения и гидравлического времени пребывания. Таким образом, геометрический расчет опирается на условия биологического превращения. Для клеточного процесса применима та же последовательность, но допустимую нагрузку и время пребывания предварительно определяют для используемой клеточной линии.

Особенно крупный объект такого рода – полигон органических отходов, работающий как аэробный биореактор. Для его неоднородной пористой массы необходимо связать перенос теплоты, воды и веществ с температурным и кислородным полями, а также микробным составом [282]. Усреднение по всему полигону скрывает существенные различия участков. Поэтому увеличение размера объекта требует деления на функциональные зоны и размещения измерений в каждой из них.

В концепции полигонного биореактора для большого города [283] порядок заполнения карт согласован с возвратом фильтрата, образованием метана и выработкой энергии. Увлажнение, биологический распад и сбор газа рассматриваются как части общей системы. Водный баланс с учетом местного климата и состава отходов задает расход возвращаемой жидкости. Газосборную сеть рассчитывают на изменение скорости разложения с течением времени. Наблюдения ведут в разных точках полигона: измеряют температуру, влажность и газовый состав, проверяют целостность защитных барьеров.

Подбор оборудования начинается с допустимых для культуры условий и необходимого объема выпуска. На этой основе выбирают способы кислородного снабжения и удержания клеток. Следующий этап – оценка очистки, одноразового исполнения, измерительных средств и безопасного извлечения продукта. Лабораторный прототип должен воспроизводить те

физические условия, которые будут сохраняться при увеличении масштаба. Если принцип масштабирования не определен заранее, успешный малый эксперимент может оказаться непереносимым в производственный аппарат.

Для анаэробных клеток и тканевых культур предложен переносной биореактор разового применения с отдельными герметичными камерами выращивания. Массоперенос выполняется без контакта с внешней средой и без нарушения анаэробных условий [284]. Для биопечати такое камерное разделение полезно при построении одноразового тракта от загрузки клеток до созревания конструкции.

Для аппаратов с волокнистой загрузкой расчет должен связывать число и размеры нитей, площадь поперечного сечения, скорость потока, время пребывания и требуемую глубину превращения. Инженерная методика расчета свидетельствует о том, что рабочая высота слоя возрастает при повышении скорости фильтрования и снижается с ростом развитой поверхности носителя [285]. При расчете трехмерного клеточного носителя к этим зависимостям добавляют деформацию мягкой основы и зарастание пор. По мере созревания оба процесса могут менять сопротивление потоку.

4.7. Выводы по главе 4

Рассмотренные биореакторы по-разному решают задачи движения среды, газоснабжения и удержания клеточного материала. У каждой схемы есть своя область преимуществ. Механическое смешение допускает широкий диапазон регулирования, газлифтная циркуляция сокращает число движущихся деталей. Насадка предоставляет развитую поверхность, мембраны сохраняют клетки в рабочем объеме, перфузия подводит питание в объект. Значимость этих свойств определяется потребностями культуры.

Камеры созревания биопечатных тканей целесообразно оценивать по возможности отдельно питать образцы, измерять давление и наблюдать за ними. Дальнейшая разработка таких камер связана с выравниванием протока, приближением датчиков к клеточному материалу и плавным автоматическим изменением режима. В эту компоновку могут входить одноразовые стерильные коммуникации. Выбор камеры связан с геометрией печатного образца и составом биочернил: вместе они определяют условия, в которых сформируется ткань.

Заключение

Итоговые свойства биопечатного объекта учитывают все этапы его получения. Исходные клетки и полимерная основа, прохождение формующего устройства и последующее выращивание в биореакторе взаимно связаны. Поэтому соответствие заданной геометрии оценивают вместе с сохранностью клеток, кислородным снабжением, механической устойчивостью и дальнейшим созреванием ткани.

Биотехнологические требования относятся прежде всего к качеству клеток, соответствию матрицы типу ткани, допустимым механическим воздействиям и созданию сосудистых путей. Химико-технологические аспекты определяют, как эти требования обеспечиваются при подготовке компонентов, смешении, дозировании и сшивании. Согласование стадий опирается на материальные балансы и результаты контроля каждой операции. Такой подход позволяет воспроизводить работу линии по установленным параметрам и уменьшает необходимость заново подбирать режим в каждом опыте.

Для экструзионной печати разрешение и размеры объекта имеют физические пределы. Более узкое сопло дает тонкую нить, но усиливает воздействие на клетки. Увеличение толщины слоя приближает объект к объемной ткани, одновременно удлиняя путь диффузионного питания. Поэтому геометрию определяют с учетом реологии биочернил, клеточным ответом и условиями массопереноса. Оценка режима включает как производительность биопечати, так и сохранение жизнеспособности клеток при требуемой точности объекта.

Биореактор проектируют с учетом особенностей процесса биопечати, поскольку после печати объекта технологический цикл продолжается культивированием. Для тонкого объекта (ткани) достаточно поверхностного обмена. При большей толщине предусматривают каналы перфузии, управление расходом и распределением давления. Несколько самостоятельных биореакторов можно объединить общей системой автоматизации, сохранив отдельные условия выращивания объектов.

Дальнейшие исследования должны уточнить требования к биочернилам и условия работы закрытых линий, объединяющих печать с культивированием. Необходимы инструменты, непрерывно характеризующие состояние культуры, а также модели, которые связывают режим печати с результатом последующего созревания. Развитие этих средств должно повысить повторяемость объектов, уменьшить число неудачных опытов и обеспечить переход к производству большого количества конструкций клеточных объектов.

Список литературы

1. Murphy, S. V. 3D bioprinting of tissues and organs / S. V. Murphy, A. Atala // *Nature Biotechnology*. – 2014. – Vol. 32, No. 8. – P. 773-785.
2. A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks / J. Groll, T. Jüngst, J. A. Burdick [et al.] // *Biofabrication*. – 2019. – Vol. 11, No. 1. – P. 013001.
3. Bioink properties before, during and after 3D bioprinting / Hölzl K., Lin S., Tytgat L., Van Vlierberghe S. [et al.] // *Biofabrication*. – 2016. – Vol. 8. – Art. 032002.
4. Lee, K. Y. Hydrogels for tissue engineering / K. Y. Lee, D. J. Mooney // *Chemical Reviews*. – 2001. – Vol. 101, No. 7. – P. 1869-1879.
5. A Library of Elastin-like Proteins with Tunable Matrix Ligands for In Vitro 3D Neural Cell Culture / R. A. Suhar, M. S. Huang, R. S. Navarro [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2023. – Vol. 24, No. 12. – P. 5926-5939.
6. Current advances in three-dimensional tissue/organ printing / J. H. Park, J. Jang, Ju. S. Lee, D. W. Cho // *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2016. – Vol. 13, No. 6. – P. 612-621.
7. Biofabrication of natural hydrogels for cardiac, neural, and bone Tissue engineering Applications / K. Elkhoury, L. Sanchez-Gonzalez, C. Kahn [et al.] // *Bioactive Materials*. – 2021. – Vol. 6, No. 11. – P. 3904-3923.
8. Engineered Platforms for Maturing Pluripotent Stem Cell-Derived Liver Cells for Disease Modeling / Ya. Yuan, K. Cotton, D. Samarasekera, S. R. Khetani // *CMGH Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 15, No. 5. – P. 1147-1160.
9. Inkjet printing of viable mammalian cells / T. Xu, J. Jin, C. Gregory [et al.] // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, No. 1. – P. 93-99.
10. High-throughput laser printing of cells and biomaterials for tissue engineering / F. Guillemot, A. Souquet, S. Catros [et al.] // *Acta Biomaterialia*. – 2010. – Vol. 6, No. 7. – P. 2494-2500.
11. Melchels, F. P. W. A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering / F. P. W. Melchels, J. Feijen, D. W. Grijpma // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31, No. 24. – P. 6121-6130.
12. Calcium supplementation of bioinks reduces shear stress-induced cell damage during bioprinting / L. Fischer, M. Nosratlo, K. Hast [et al.] // *Biofabrication*. – 2022. – Vol. 14, No. 4. – P. 045005.
13. Budharaju, H. Embedded 3D bioprinting – An emerging strategy to fabricate biomimetic & large vascularized tissue constructs / H. Budharaju, D. Sundaramurthi, S. Sethuraman // *Bioactive Materials*. – 2024. – Vol. 32. – P. 356-384.
14. Cheng, K. Ch. 3D-bioprintable endothelial cell-laden sacrificial ink for fabrication of microvessel networks / K. Ch. Cheng, P. Theato, Sh. H. Hsu // *Biofabrication*. – 2023. – Vol. 15, No. 4. – P. 045026.
15. Hidaka, M. Micromixer driven by bubble-induced acoustic microstreaming for multi-ink 3D bioprinting / M. Hidaka, M. Kojima, Sh. Sakai // *Lab on a Chip: Miniaturisation for Chemistry and Biology*. – 2024. – Vol. 24, No. 19. – P. 4571-4580.
16. Vascularization Approaches in Tissue Engineering: Recent Developments on Evaluation Tests and Modulation / S. V. Lopes, R. L. Reis, J. M. Oliveira [et al.] // *ACS Applied Bio Materials*. – 2021. – Vol. 4, No. 4. – P. 2941-2956.
17. In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds / M. Albanna, K. W. Binder, S. V. Murphy [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 1-15.
18. 3D cell printed tissue analogues: A new platform for theranostics / Y. J. Choi, H. G. Yi, S. W. Kim, D. W. Cho // *Theranostics*. – 2017. – Vol. 7, No. 12. – P. 3118-3137.

19. Тапальский, Д. В. Автоматический проточный биореактор для воспроизведения физиологических условий полости рта *in vitro* / Д. В. Тапальский, Н. Э. Колчанова // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 66-72.
20. Эволюция биореакторов для экстракорпоральной поддержки функции печени / Е. В. Вилкова, Е. И. Черкасова, В. Е. Загайнов, Е. В. Загайнова // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 89-101.
21. Способы повышения активности глутаматдегидрогеназы в эритроцитах-биореакторах для удаления аммония / Д. В. Борсакова, Е. С. Протасов, С. В. Назаренко [и др.] // Биологические мембраны. – 2019. – Т. 36, № 3. – С. 192-206.
22. Патент № 2727359 С2 Российская Федерация, МПК С12М 3/00, С12N 5/07. Камера многокамерного биореактора для выращивания тканеинженерных конструкций: № 2018123308: заявл. 27.06.2018: опубл. 21.07.2020 / Р. В. Оганесян.
23. Патент № 2645455 С1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00, С12N 5/00, С12N 5/07. биореактор для выращивания тканеинженерных конструкций: № 2017114921: заявл. 27.04.2017: опубл. 21.02.2018 / Р. В. Оганесян.
24. Формирование тканеинженерной конструкции хряща на основе микрочастиц децеллюляризованного хряща в перфузионном биореакторе / Ю. Б. Басок, А. М. Григорьев, Л. А. Кирсанова [и др.] // Регенерация органов и тканей. – 2024. – Т. 2, № 3. – С. 56-66.
25. Патент на полезную модель № 117920 U1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00. биореактор для функциональной тканевой инженерии: № 2011144999/10: заявл. 07.11.2011: опубл. 10.07.2012 / Л. Франта, М. Даниель; заявитель Ческе високе учени технике в праже, факультета стройни устав механики, биомеханики а мехатроники.
26. Патент № 2777947 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/56. Жидкостный *in vivo* биореактор для выращивания костной ткани: № 2021107282: заявл. 19.03.2021: опубл. 12.08.2022 / А. В. Ковалев; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н.Приорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
27. Патент № 2715313 С1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00, С12N 5/0775. Биореактор для выращивания тканеинженерных конструкций *in vivo*: № 2018139446: заявл. 08.11.2018: опубл. 26.02.2020 / А. В. Ковалев.
28. Анализ эффективности экспансии т-лимфоцитов в биореакторе g-Rex для технологии *car-t* / С. В. Попова, Е. А. Попонина, А. О. Пестрикова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2025. – № 2(86). – С. 55-61.
29. Патент № 2681678 С1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00, С12М 3/02, С12М 3/04. Биореактор для культивирования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток: заявл. 22.11.2017: опубл. 12.03.2019 / Ю. А. Иванов, В. И. Черноиванов, Е. Б. Петров [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный научный агроинженерный центр ВИМ" (ФГБНУ ФНАЦ ВИМ).
30. Патент № 2860621 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61М 35/00. Биореактор для стимуляции регенерации кончика или лечения раны пальца человека: заявл. 19.09.2025: опубл. 21.04.2026 / А. В. Ковалев; заявитель Акционерное общество "Разин".
31. Smart biomaterials: From 3D printing to 4D bioprinting / Sh. Amukarimi, Z. Rezvani, N. Eghtesadi, M. Mozafari // Methods. – 2022. – Vol. 205. – P. 191-199.
32. Lategan, L. O. K. Ethical guidelines for using bioprinting for humans / L. O. K. Lategan, A. F. Van Der Merwe // MATEC Web of Conferences (см. в книгах). – 2023. – Vol. 388. – P. 10005.
33. Fundamental creation concepts for food technologies bioreactors constructions of the future / A. I. Klyuchnikov, B. N. Fedorenko, S. T. Antipov, V. A. Panfilov // Вестник Керченского

- государственного морского технологического университета. – 2023. – No. 1. – P. 130-137.
34. Imani, K. B. C. 3D printable and mechanically tunable hydrogels achieved through hydrophobic and ionic interactions / K. B. C. Imani, J. Park, J. Yoon // *Soft Matter*. – 2024. – Vol. 20, No. 29. – P. 5781-5787.
35. The obtaining of the recombinant camel chymosin by submerge fermentation in the pilot bioreactor / Zh. Akishev, A. Abdullayeva, A. Mussakhmetov [et al.] // *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. – 2023. – No. 1. – P. 48-55.
36. Патент № 2803269 С1 Российская Федерация, МПК C12N 1/20, C12R 1/01. Питательная среда для культивирования пастерелл в промышленных биореакторах: № 2022115846: заявл. 10.06.2022: опубл. 11.09.2023 / С. П. Клыков, А. Л. Поленов, Е. В. Сусский, С. Н. Ярцев; заявитель Федеральное казенное предприятие "Армавирская биологическая фабрика".
37. Патент № 2846594 С1 Российская Федерация, МПК A23K 10/30. Способ селективного управления видовым составом микрофлоры, культивируемой в биореакторе: заявл. 25.11.2024: опубл. 09.09.2025 / Е. В. Шейда, С. А. Мирошников, Г. К. Дускаев [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук".
38. Влияние нагрузки по органическому веществу на процесс биоконверсии предварительно обработанных субстратов анаэробных биореакторов / Д. А. Ковалев, А. А. Ковалев, Ю. В. Литти [и др.] // *Экология и промышленность России*. – 2019. – Т. 23, № 12. – С. 9-13.
39. Karvinen, J. 3D-bioprinting of self-healing hydrogels / J. Karvinen, M. Kellomäki // *European Polymer Journal*. – 2024. – Vol. 209. – P. 112864.
40. Advances in hydrogel-based vascularized tissues for tissue repair and drug screening / Y. Wang, R. K. Kankala, C. Ou [et al.] // *Bioactive Materials*. – 2022. – Vol. 9. – P. 198-220.
41. Jayaraman, A. Convergence of Artificial Intelligence, Machine Learning, Cheminformatics, and Polymer Science in Macromolecules / A. Jayaraman, B. Olsen // *Macromolecules*. – 2024.
42. Mathematical modelling of Oxygen diffusion from capillary to tissues during hypoxia through multiple points using fractional balance equations with memory / V. Srivastava, D. Tripathi, P. K. Srivastava [et al.] // *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. – 2024.
43. Сравнение производительности по водороду газлифтного биореактора и биореактора с орошаемой насадкой / А. А. Новиков, Д. С. Копицын, А. В. Бескоровайный [и др.] // *Башкирский химический журнал*. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 101-103.
44. Деви, Т. Т. Влияние приведенной скорости газа на динамику процессов в биореакторе / Т. Т. Деви, Б. Кумар // *Теплофизика и аэромеханика*. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 383-400.
45. Красняков, И. В. Численное моделирование роста статической культуры клеток при десорбции факторов роста в порах биореактора / И. В. Красняков, М. Д. Бузмаков, Д. А. Брацун // *Российский журнал биомеханики*. – 2025. – Т. 29, № 4. – С. 139-152.
46. Grakova, A. G. Optimization of the structure decisions in designing a membrane bioreactor to increase the efficiency of treatment waste water of the dairy industry / A. G. Grakova // *Modern Science and Innovations*. – 2020. – No. 3(31). – P. 121-131.
47. Шевчук, Н. Е. Применение мембранных биореакторов (мбр) в локальных очистных сооружениях, их преимущества и ограничения / Н. Е. Шевчук // *Оригинальные исследования*. – 2025. – Т. 15, № 12. – С. 228-231.
48. Патент № 2321552 С2 Российская Федерация, МПК C02F 11/14, C02F 3/12, C02F 9/02. Способ обработки сточных вод мембранным биореактором: № 2005112241/15: заявл. 23.09.2003: опубл. 10.04.2008 / К. Ланглэ, М. Кордые.
49. Ключарев, А. А. Математическая модель анаэробного биореактора с закрепленной биомассой как объекта управления / А. А. Ключарев, А. А. Фоменкова // *Информационно-управляющие системы*. – 2019. – № 2(99). – С. 44-51.

50. Пищиков, Г. Б. Моделирование эволюции микроорганизмов в биореакторах / Г. Б. Пищиков, С. М. Шанчуров // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 6(125). – С. 188-195.
51. Седнин, В. А. Аналитическое решение математической модели анаэробного брожения в проточном биореакторе при производстве биогаза / В. А. Седнин, П. П. Храмцов, Н. А. Седнин // Энергетика. Известия высших учебных заведений и энергетических объединений СНГ. – 2025. – Т. 68, № 3. – С. 259-273.
52. Пеньков, Н. В. Популяция микроорганизмов в проточном биореакторе идеального смешения / Н. В. Пеньков, О. В. Трошин // Альманах современной науки и образования. – 2010. – № 9. – С. 77-82.
53. Пеньков, Н. В. Две популяции микроорганизмов в проточном биореакторе / Н. В. Пеньков, О. В. Трошин // Альманах современной науки и образования. – 2010. – № 11-2. – С. 129-134.
54. Экспериментальное и теоретическое исследование процесса иммобилизации актинобактерий в колоночном биореакторе с псевдооживленным слоем / М. С. Куюкина, И. Б. Ившина, М. К. Серебренникова [и др.] // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 83-91.
55. Рубцов, А. А. Подходы к численному моделированию работы биореакторов анаэробного сбраживания: обзор / А. А. Рубцов, Д. А. Немущенко // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2025. – Т. 55, № 5(318). – С. 115-129.
56. Паршикова, М. В. Математическое моделирование процесса анаэробного сбраживания отходов сельскохозяйственного производства и осадков сточных вод в биореакторе / М. В. Паршикова, В. Г. Исаков, С. Г. Паршиков // Вестник НГИЭИ. – 2025. – № 6(169). – С. 34-47.
57. Тур, А. А. Математическое моделирование и автоматическое регулирование процессом биосинтеза в барботажном биореакторе с механическим перемешиванием / А. А. Тур, А. Л. Истомина // Вестник Ангарской государственной технической академии. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 113-116.
58. Кабильджанов, А. С. Алгоритмизация параметрической идентификации модели массопередачи кислорода в колонном биореакторе / А. С. Кабильджанов // Проблемы вычислительной и прикладной математики. – 2023. – № 5(52). – С. 26-36.
59. Бондаренко, Н. А. Применение вычислительной гидродинамики для моделирования биореакторов с мешалкой в Ansys Fluent / Н. А. Бондаренко, Е. В. Гусева, Р. Р. Сафаров // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2023. – Т. 85, № 2(96). – С. 123-129.
60. Математическое описание гидродинамических параметров эрлифтного биореактора-осветлителя / В. И. Нездойминов, Н. Н. Голоденко, Д. В. Заворотный, О. В. Майстренко // Вестник Донецкого национального университета. Серия Г: Технические науки. – 2020. – № 1. – С. 84-96.
61. Заворотный, Д. В. Теоретическое определение допустимой интенсивности циркуляции в цилиндрических эрлифтных биореакторах-осветлителях / Д. В. Заворотный, А. М. Уварова // Вестник Донбасской национальной академии строительства и архитектуры. – 2021. – № 5(151). – С. 5-10.
62. Заворотный, Д. В. Применение программного комплекса FlowVision для моделирования движения жидкости в эрлифтном биореакторе-осветлителе / Д. В. Заворотный, А. М. Уварова, Т. В. Панькова // Вестник Донбасской национальной академии строительства и архитектуры. – 2021. – № 3(149). – С. 61-64.
63. Метод сравнительной оценки тепловых потерь биореакторов на этапе аванпроекта биогазовой установки / В. Н. Диденко, М. В. Свалова, А. В. Исаев, Н. Д. Узаков // Энергосбережение и водоподготовка. – 2019. – № 5(121). – С. 61-66.
64. Исаков, В. Г. Энергетическая эффективность малого биореактора в различных климатических зонах / В. Г. Исаков, А. А. Абрамова, М. Ю. Дягелев // Энергетика.

- Известия высших учебных заведений и энергетических объединений СНГ. – 2020. – Т. 63, № 4. – С. 355-364.
65. Кононова, Е. А. Математическое моделирование процесса перемешивания субстрата при анаэробном сбраживании в биореакторе / Е. А. Кононова, М. В. Свалова, А. М. Непогодин // Интеллектуальные системы в производстве. – 2015. – № 1(25). – С. 15-18.
66. Суслов, Д. Ю. Тепловой баланс биореактора с барботажным перемешиванием биомассы / Д. Ю. Суслов, Д. О. Темников // Вестник Белгородского государственного технологического университета им. В.Г. Шухова. – 2015. – № 1. – С. 182-185.
67. Суслов, Д. Ю. Математическое моделирование системы обогрева биореактора получения биогаза / Д. Ю. Суслов // Science Time. – 2015. – № 12(24). – С. 752-755.
68. Пиотровский, Д. Л. Математическая модель регулирования температуры в биореакторе при производстве органических удобрений / Д. Л. Пиотровский, М. П. Асмаев, Т. Г. Шарапкина // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2004. – № 2-3(279-280). – С. 94-95.
69. Ожогова, Е. В. Математическое моделирование тепловых процессов в трубчатом электронагревателе биореактора / Е. В. Ожогова, Е. В. Лубенцова, В. Ф. Лубенцов // Современные наукоемкие технологии. – 2022. – № 4. – С. 74-82.
70. Патент на полезную модель № 236741 U1 Российская Федерация, МПК C12M 1/02. Модуль температурной системы биореактора: заявл. 19.12.2024; опубл. 19.08.2025 / А. В. Сидоренко, А. Б. Подволоцкая, Н. В. Ильин [и др.]; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Дальневосточный федеральный университет".
71. Моделирование физических процессов в биореакторе / Д. Д. Ермишов, А. М. Макаров, Е. Г. Крылов, М. П. Кухтик // Известия Волгоградского государственного технического университета. – 2017. – № 5(200). – С. 62-66.
72. Пищиков, Г. Б. Исследование гидродинамики стабилизированного потока в биореакторе непрерывного действия / Г. Б. Пищиков, А. В. Маньков // Индустрия питания. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 5-15.
73. Гульшин, И. А. Адаптация активного ила с анаммокс к пониженным температурам иловой смеси в биореакторе / И. А. Гульшин // Инженерный вестник Дона. – 2020. – № 3(63). – С. 34.
74. Ковалев, А. А. Оптимизация кратности загрузки субстрата в анаэробный биореактор / А. А. Ковалев, Д. А. Ковалев // Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства. – 2019. – № 1(33). – С. 96-99.
75. Патент № 2843178 C1 Российская Федерация, МПК C12N 1/20, C12N 1/16. Способ культивирования микробного консорциума молочнокислых бактерий и дрожжей в лабораторном биореакторе Minifors 2: заявл. 05.03.2024; опубл. 08.07.2025 / В. С. Ржевская, А. В. Омельченко, И. А. Бугара, С. Ф. Котов; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского".
76. Цитохромы P450: особенности механизмов катализа и электрокатализа для создания биосенсоров и биореакторов / П. И. Королева, Т. В. Булко, Л. Е. Агафонова, В. В. Шумянцева // Биохимия. – 2023. – Т. 88, № 10. – С. 1985-2001.
77. Патент № 2756382 C1 Российская Федерация, МПК G01N 27/404. Интерфейс съемного датчика растворенного кислорода для биореактора/миксера одноразового использования: № 2020129830; заявл. 27.02.2019; опубл. 29.09.2021 / Э. С. Диркер, Ц. Ху, Т. Л. Рач [и др.]; заявитель РОУЗМАУНТ ИНК.
78. Yusupbekov, N. R. Bioreaktor uchun noravshan rostlagichni modellashtirish va tahlil qilish / N. R. Yusupbekov, O. A. Jumayev, G. I. B. Mahmudov // Илм-фан ва инновацион ривожланиш. – 2024. – Vol. 7, No. 2. – P. 61-71.

79. Ghanayem, A. B. To scale or not to scale? Re-engineering biorefining for a more sustainable and circular future / A. B. Ghanayem // *RSC Sustainability*. – 2025. – Vol. 3, No. 11. – P. 4870-4873.
80. Житков, В. В. Структура системы управления биореактора переработки пивной дробины в биогаз с применением УЗ обработки субстрата / В. В. Житков // *Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Химическая технология и биотехнология*. – 2022. – № 3. – С. 89-101.
81. Исследование процесса переработки коммунальных органических отходов в анаэробном биореакторе с электрофизическим воздействием на метаногенное микробное сообщество / Ю. В. Литти, Д. А. Ковалев, А. А. Ковалев [и др.] // *Актуальная биотехнология*. – 2019. – № 3(30). – С. 450-455.
82. Маммедзаде, К. Применение нечеткой модели Sugeno для построения цифрового двойника биореактора очистки сточных вод / К. Маммедзаде // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2025. – № 164. – С. 71-76.
83. Мамедзаде, К. Оптимизация количества правил в нечетком цифровом двойнике биореактора с использованием методов кластеризации / К. Мамедзаде // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. – 2025. – № 166. – С. 113-118.
84. Меньшутина, Н. В. База данных по биореакторам / Н. В. Меньшутина, С. И. Иванов, Е. С. Воробьева // *Программные продукты и системы*. – 2015. – № 3. – С. 210-213.
85. Пиотровский, Д. Л. Выбор и обоснование метода управления биореактором - установкой для производства биогаза / Д. Л. Пиотровский, М. П. Асмаев, Т. Г. Шарапкина // *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология*. – 2003. – № 5-6(276-277). – С. 126-127.
86. Авторское свидетельство № 1558453 А1 СССР, МПК В01J 19/00, G05D 27/00. Система автоматического управления концентрацией продукта на выходе колонного биореактора при синтезе аминокислот: № 4392527: заявл. 15.03.1988: опубл. 23.04.1990 / С. Р. Тумас, Р. И. И. Дагис, Р. Ю. Симутис [и др.]; заявитель научно-производственное объединение "ФЕРМЕНТ", Каунасский политехнический институт им. Антанаса Снечкуса.
87. Пиотровский, Д. Л. Математическая модель регулирования влажности в биореакторе при производстве органических удобрений / Д. Л. Пиотровский // *Известия высших учебных заведений. Пищевая технология*. – 2004. – № 4(281). – С. 99-100.
88. Иванов, В. А. Совершенствование управления фармацевтическим биореактором / В. А. Иванов, Е. А. Пашкова, С. В. Пестриков // *Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК – продукты здорового питания*. – 2022. – № 1. – С. 137-142.
89. Патент № 2719180 С2 Российская Федерация, МПК C02F 3/28, C02F 11/04. Способ и установка для очистки in situ газосепаратора в анаэробном биореакторе: № 2018124335: заявл. 06.01.2016: опубл. 17.04.2020 / Р. Й. Франкин; заявитель Веолия Уотер Солюшнз Энд Текнолоджис Саппорт.
90. From rheological concepts to additive manufacturing assessment of hydrogel-based materials for advanced bioprinting applications / M. I. Calafel, M. Criado-Gonzalez, R. Aguirresarobe [et al.] // *Materials Advances*. – 2025. – Vol. 6, No. 14. – P. 4566-4597.
91. Majumder, N. Effect of varying cell densities on the rheological properties of the bioink / N. Majumder, A. Mishra, S. Ghosh // *Bioprinting*. – 2022. – Vol. 28. – P. e00241.
92. Designing strong, fast, high-performance hydrogel actuators / B. Bin Asghar Abbasi, M. Gigliotti, S. Aloko [et al.] // *Chemical Communications*. – 2023. – Vol. 59, No. 47. – P. 7141-7150.
93. Multimaterial coextrusion (bio)printing of composite polymer biomaterial ink and hydrogel bioink for tissue fabrication / I. C. P. Rodrigues, L. C. Orrantia Clark, X. Kuang [et al.] // *Composites Part B: Engineering*. – 2024. – Vol. 275. – P. 111337.

94. De Coulon, E. Advancing mechanobiology by performing whole-cell patch clamp recording on mechanosensitive cells subjected simultaneously to dynamic stretch events / E. De Coulon, C. Dellenbach, S. Rohr // *iScience*. – 2021. – Vol. 24, No. 2. – P. 102041.
95. On-line and real time cell counting and viability determination for animal cell process monitoring by in situ microscopy / Ph. Wiedemann, M. Worf, H. B. Wiegemann [et al.] // *BMC Proceedings*. – 2011. – Vol. 5, No. 8. – P. 1-3.
96. Design considerations and biomaterials selection in embedded extrusion 3D bioprinting / S. Yogeshwaran, H. Goodarzi Hosseinabadi, D. E. Gendy, A. K. Miri // *Biomaterials Science*. – 2024.
97. Progress and challenges on extrusion based three dimensional (3D) printing of biomaterials / M. Vu, A. Pramanik, A. K. Basak [et al.] // *Bioprinting*. – 2022. – Vol. 27. – P. e00223.
98. Ghebremedhin, M. Molecular behavior of fluid gels – the crucial role of edges and particle surface in macroscopic properties / M. Ghebremedhin, S. Seiffert, T. A. Vilgis // *Food and Function*. – 2022. – Vol. 13, No. 13. – P. 6902-6922.
99. Occhetta P., Visone R., Russo L. [et al.]. VA-086 methacrylate gelatine photopolymerizable hydrogels: A parametric study for highly biocompatible 3D cell embedding: VA-086 GelMA Photopolymerizable Hydrogels // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2014. – Vol. 103. – Art. 6.
100. Biofabrication: Reappraising the definition of an evolving field / J. Groll, P. D. Dalton, T. Boland [et al.] // *Biofabrication*. – 2016. – Vol. 8, No. 1. – P. 013001.
101. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification / A. J. Engler, S. Sen, H. L. Sweeney, D. E. Discher // *Cell*. – 2006. – Vol. 126, No. 4. – P. 677-689.
102. Discher, D. E. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate / D. E. Discher, P. Janmey, Y. L. Wang // *Science*. – 2005. – Vol. 310, No. 5751. – P. 1139-1143.
103. Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion / T. Yeung, P. C. Georges, M. Ortiz [et al.] // *Cell Motility and the Cytoskeleton*. – 2005. – Vol. 60, No. 1. – P. 24-34.
104. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks / V. Mironov, R. P. Visconti, V. Kasyanov [et al.] // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30, No. 12. – P. 2164-2174.
105. Jakab K., Norotte C., Marga F. [et al.]. Tissue engineering by self-assembly and bio-printing of living cells // *Biofabrication*. – 2010. – Vol. 2. – Art. 022001.
106. Rouwkema, J. Vascularization in tissue engineering / J. Rouwkema, N. C. Rivron, C. A. Van Blitterswijk // *Trends in Biotechnology*. – 2008. – Vol. 26, No. 8. – P. 434-441.
107. Radisic M., Malda J., Epping E. [et al.]. Oxygen gradients correlate with cell density and cell viability in engineered cardiac tissue // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2006. – Vol. 93. – P. 332-343.
108. Stem cell cultivation in bioreactors / C. A. V. Rodrigues, T. G. Fernandes, M. M. Diogo [et al.] // *Biotechnology Advances*. – 2011. – Vol. 29, No. 6. – P. 815-829.
109. Placzek M.R., Chung I.M., Macedo H.M. [et al.]. Stem cell bioprocessing: Fundamentals and principles // *Journal of the Royal Society Interface*. – 2009. – Vol. 6. – P. 209–232.
110. Патент на полезную модель № 117916 U1 Российская Федерация, МПК C12M 1/00. Биореактор для культивирования клеток, преимущественно эукариотических: № 2011152567/10: заявл. 23.12.2011: опубл. 10.07.2012 / Ю. В. Редикульцев, В. К. Кудряшов, Н. В. Ширшиков; заявитель Институт биологического приборостроения с опытным производством РАН.
111. Патент № 2090609 C1 Российская Федерация, МПК C12M 3/00. Проточный биореактор: № 95113404/13: заявл. 27.07.1995: опубл. 20.09.1997 / Ю. В. Культин, А. Ю. Культин.
112. Патент на полезную модель № 125022 U1 Российская Федерация, МПК A01G 33/00. Биореактор для культивирования микроорганизмов: № 2012135318/13: заявл. 16.08.2012: опубл. 27.02.2013 / О. Д. Коротченко.
113. Патент на полезную модель № 129929 U1 Российская Федерация, МПК C12M 1/42. Анаэробный биореактор с электростатическим активатором: № 2012155730/10: заявл.

- 21.12.2012: опубл. 10.07.2013 / А. Л. Кузнецов, Л. О. Никифорова, Л. А. Чурмасова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный университет пищевых производств".
114. Патент № 2815237 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/02. Биореактор для выращивания метанооксиляющих микроорганизмов: № 2023104611: заявл. 28.02.2023: опубл. 12.03.2024 / Д. А. Неретин, А. В. Терехнев, Н. С. Хохлачев [и др.]; заявитель Публичное акционерное общество "Газпром".
115. Патент на полезную модель № 153682 U1 Российская Федерация, МПК С12М 1/04. биореактор: № 2014147830/10: заявл. 26.11.2014: опубл. 27.07.2015 / Д. Ю. Сулов, Л. А. Куцев, Д. О. Темников, Р. С. Рамазанов; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова".
116. Патент № 2050415 С1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00. биореактор для культивирования клеток на микроносителях: № 5066963/13: заявл. 02.10.1992: опубл. 20.12.1995 / М. Г. Максимов, Ю. А. Попов, А. М. Хохлов [и др.]; заявитель Научно-производственное объединение биологического приборостроения "Биоприбор" РАН.
117. Абиев, Р. Ш. О математическом моделировании и оптимизации биореакторов с интенсивными гидродинамическими режимами и эффективным массопереносом / Р. Ш. Абиев // Российский биотехнологический журнал. – 2025. – № 2(2). – С. 3-6.
118. Хабибрахманов, Р. Б. Особенности мощностных и массообменных характеристик биореактора с дисковыми перфорированными мешалками / Р. Б. Хабибрахманов, С. Г. Мухачев // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2019. – Т. 9, № 4(31). – С. 737-749.
119. Биореактор с применением импеллерных мешалок для культивирования биомассы микроводорослей / Л. И. Лыткина, Е. С. Шенцова, Д. В. Коптев, Н. Ю. Ситников // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2019. – Т. 81, № 1(79). – С. 32-35.
120. Патент № 2324730 С2 Российская Федерация, МПК С12М 1/00, С02F 3/08, С12М 1/04. биореактор для проведения аэробных микробиологических процессов: № 2006113406/13: заявл. 21.04.2006: опубл. 20.05.2008 / А. Ю. Винаров, Д. П. Соколов, В. Н. Смирнов; заявитель Открытое акционерное общество "Государственный научно-исследовательский институт биосинтеза белковых веществ".
121. Смирнов, М. Н. Биологическая очистка сточных вод в биореакторах периодического действия / М. Н. Смирнов, А. М. Смирнов, Ю. Х. Локшин // Водоочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. – 2009. – № 5(17). – С. 36-46.
122. Патент на полезную модель № 155841 U1 Российская Федерация, МПК С05F 3/06. Биореактор для конверсии органических отходов в компост: № 2015124250/13: заявл. 22.06.2015: опубл. 20.10.2015 / А. Ю. Брюханов, Н. В. Максимов, Р. А. Уваров; заявитель Федеральное Государственное бюджетное научное учреждение Институт агроинженерных и экологических проблем в сельскохозяйственном производстве (ИАЭП).
123. Афанасьев, В. Н. Определение конструктивных параметров биореактора барабанного типа / В. Н. Афанасьев, Д. А. Максимов, А. В. Афанасьев // Технологии и технические средства механизированного производства продукции растениеводства и животноводства. – 2000. – № 71. – С. 148-155.
124. Патент на полезную модель № 199629 U1 Российская Федерация, МПК С05F 3/06. Биореактор-обеззараживатель помета: № 2020121082: заявл. 22.06.2020: опубл. 10.09.2020 / Д. В. Гурьянов, В. Д. Хмыров, Ю. В. Гурьянова [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Мичуринский государственный аграрный университет".

125. Хмыров, В. Д. Биореактор - обеззараживатель помета / В. Д. Хмыров, Д. В. Гурьянов, В. Б. Куденко // Наука и Образование. – 2021. – Т. 4, № 3.
126. Патент на полезную модель № 146604 U1 Российская Федерация, МПК C05F 3/06. Биореактор для конверсии органических отходов непрерывного действия: № 2014122545/13: заявл. 03.06.2014: опубл. 20.10.2014 / А. Ю. Брюханов, Э. В. Васильев, Н. В. Максимов, Р. А. Уваров; заявитель Государственное научное учреждение Северо-Западный научно-исследовательский институт механизации и электрификации сельского хозяйства Россельхозакадемии (ГНУ СЗНИИМЭСХ Россельхозакадемии).
127. Патент № 2310631 C2 Российская Федерация, МПК C05F 3/06. Аэрационный биореактор: № 2004132670/12: заявл. 09.11.2004: опубл. 20.11.2007 / В. В. Миронов, В. Д. Хмыров, П. С. Никитин, М. С. Колдин ; заявитель ФГОУ ВПО "Мичуринский государственный аграрный университет".
128. Патент № 2527300 C1 Российская Федерация, МПК C05F 3/06. аэрационный биореактор: № 2012155851/13: заявл. 21.12.2012: опубл. 27.08.2014 / Л. В. Дианов, А. Р. Гаврилов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ярославская государственная сельскохозяйственная академия".
129. Проектирование и эксплуатация биореактора для переработки отходов растениеводства / Е. В. Шейда, Г. К. Дускаев, С. А. Мирошников [и др.] // Животноводство и кормопроизводство. – 2023. – Т. 106, № 3. – С. 179-189.
130. Совмещенный анализ гидродинамики и прочности камеры распределения биореактора с применением технологии FSI в программном комплексе ANSYS / С. Д. Замбалов, Е. В. Сиротинин, И. А. Яковлев, В. А. Скрипняк // Известия вузов. Физика. – 2013. – Т. 56, № 7-3. – С. 47-49.
131. Патент № 2704229 C2 Российская Федерация, МПК C12M 1/02, B01F 7/00, B01F 7/16. Биореактор с конструктивным решением, включающим в себя множественные или настраиваемые по положению перемешивающие устройства: № 2016114510: заявл. 15.09.2014: опубл. 24.10.2019 / Э. Махаджан, К. Дент, Э. Чан [и др.].
132. Патент на полезную модель № 186053 U1 Российская Федерация, МПК C05F 3/06. Аэрационный биореактор-обеззараживатель подстилочного навоза: № 2018117586: заявл. 11.05.2018: опубл. 27.12.2018 / Н. В. Бышов, С. Н. Бoryчев, И. А. Успенский [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Рязанский государственный агротехнологический университет имени П.А. Костычева" (ФГБОУ ВО РГАТУ).
133. Патент на полезную модель № 157532 U1 Российская Федерация, МПК C12M 1/02, C12M 1/24, C12N 1/20. Биореактор Вибрационный: № 2015107729/10: заявл. 05.03.2015: опубл. 10.12.2015 / В. Г. Козлов, Н. В. Козлов, Д. Паро, М. Стамбули; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет".
134. Ратушняк, Г. С. Моделирование процессов теплообмена при вибрационном влиянии в многокомпонентных смесях биореакторов / Г. С. Ратушняк, В. В. Джеджула // Научные труды Винницкого национального технического университета. – 2008. – № 1. – С. 10.
135. Патент на полезную модель № 150764 U1 Российская Федерация, МПК C02F 3/28, C02F 11/04. Биореактор периодического действия для анаэробного сбраживания органических отходов: № 2014120276/05: заявл. 20.05.2014: опубл. 27.02.2015 / И. Р. Нафиков, И. Х. Гайфуллин, А. И. Рудаков, П. С. Курычкин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский государственный аграрный университет" (ФГБОУ ВПО Казанский ГАУ).
136. Патент № 2540019 C1 Российская Федерация, МПК C12M 1/02, C12M 1/107, C05F 3/06. биореактор: № 2013159005/10: заявл. 30.12.2013: опубл. 27.01.2015 / С. С. Ямпиров, В.

- П. Друзьянова, Е. Н. Кобякова, О. П. Семенова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления".
137. Патент № 2208004 С1 Российская Федерация, МПК C05F 3/06, C05F 17/02, C12M 1/02. биореактор: № 2001129596/13: заявл. 01.11.2001: опубл. 10.07.2003 / Н. И. Воробьев.
138. Патент № 2811623 С1 Российская Федерация, МПК C02F 11/04, C12M 1/113, C12M 1/107. Двухсекционный биореактор для анаэробного сбраживания органических отходов: № 2023127837: заявл. 30.10.2023: опубл. 15.01.2024 / М. В. Паршикова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ижевский государственный технический университет имени М.Т. Калашникова".
139. Патент № 2228583 С1, МПК A01C 3/00, C02F 11/04. биореактор: № 2002125432/12: заявл. 20.09.2002: опубл. 20.05.2004.
140. Патент на полезную модель № 188085 U1 Российская Федерация, МПК C12M 1/113, C12M 1/18, C12M 1/38. Биореактор для получения биогаза при переработке органических бытовых и сельскохозяйственных отходов: № 2018118108: заявл. 16.05.2018: опубл. 28.03.2019 / И. Х. Мингазетдинов, И. Д. Бурова, Г. Б. Розанов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ" (КНИТУ-КАИ), муниципальное бюджетное общеобразовательное учреждение "Лицей N145" (МБОУ "Лицей N 145").
141. Патент на полезную модель № 152918 U1 Российская Федерация, МПК A01C 3/02. Биореактор: № 2015109021/13: заявл. 13.03.2015: опубл. 20.06.2015 / А. Г. Фиапшев, А. К. Апажев, О. Х. Кильчукова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Высшего профессионального образования Кабардино-Балкарский государственный аграрный университет имени В.М. Кокова.
142. Патент № 2430153 С2 Российская Федерация, МПК C12M 1/04. биореактор: № 2009139543/13: заявл. 26.10.2009: опубл. 27.09.2011 / Д. Ю. Суслов, Л. А. Куцев; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Белгородский государственный технологический университет им. В.Г. Шухова" (БГТУ им. В.Г. Шухова).
143. Патент № 2478699 С1 Российская Федерация, МПК C12M 1/04. биореактор: № 2011136980/10: заявл. 08.09.2011: опубл. 10.04.2013 / М. И. Дегтев, С. А. Иларионов, В. Н. Басов [и др.]; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Межрегиональный центр биологических и химических технологий".
144. Патент № 2491330 С1 Российская Федерация, МПК C12M 1/00, C12M 1/04. Биореактор емкостный: № 2011150342/10: заявл. 09.12.2011: опубл. 27.08.2013 / В. Н. Кононов, Н. А. Овсянникова.
145. Патент на полезную модель № 174157 U1 Российская Федерация, МПК A01C 3/00. Биореактор: № 2017119040: заявл. 31.05.2017: опубл. 05.10.2017 / А. К. Апажев, А. Г. Фиапшев, О. Х. Кильчукова [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кабардино-Балкарский государственный аграрный университет им. В.М. Кокова" (ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский ГАУ).
146. Моделирование и идентификация элемента Пельтье TEC1-12706 для применения в малообъемных биореакторах искусственного ЖКТ рыб / Ю. А. Иванов, А. Д. Лукьянов, Д. Ю. Донской, Д. В. Рудой // Агроинженерия. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 58-65.
147. Патент № 2089608 С1 Российская Федерация, МПК C12M 1/107. Биореактор для теплиц: № 95104417/13: заявл. 24.03.1995: опубл. 10.09.1997 / В. И. Тумченко.
148. Патент на полезную модель № 226587 U1 Российская Федерация, МПК C02F 11/04. Биореактор анаэробного сбраживания: № 2024106896: заявл. 15.03.2024: опубл. 11.06.2024 / Д. А. Ковалев, А. А. Ковалев, Е. А. Журавлева, Ю. В. Литти; заявитель

- Федеральное государственное учреждение "Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии" Российской академии наук".
149. Патент № 2093565 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/00. биореактор: № 95103490/13: заявл. 07.03.1995: опубл. 20.10.1997 / В. И. Тумченко.
150. Огулов, Д. С. Биореакторы для переработки биологических отходов на животноводческих стоянках в Калмыкии / Д. С. Огулов, Г. Е. Эрдниева // Инновации в сельском хозяйстве. – 2017. – № 2(23). – С. 167-172.
151. Нездойминов, В. И. Теоретическое обоснование схем очистки сточных вод с применением эрлифтных биореакторов / В. И. Нездойминов, В. С. Рожков, Ю. В. Васильева // Вестник Донбасской национальной академии строительства и архитектуры. – 2022. – № 5(157). – С. 89-97.
152. Асмаев, М. Л. Определение количества воздуха, необходимого для аэрации в процессе производства биогумуса в биореакторе / М. Л. Асмаев, Д. Л. Пиотровский, В. И. Койков // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 1997. – № 2-3(237-238). – С. 83.
153. Патент № 2411288 С2 Российская Федерация, МПК С12М 1/04. эрлифтный петлевой биореактор без использования внешних газов: № 2007142343/13: заявл. 17.05.2006: опубл. 10.02.2011 / Д. Лиу, В. Ду, Л. Ли.
154. Экспериментальное исследование формирования вихревой структуры в газовихревом биореакторе / И. В. Наумов, Р. Г. Геворгиз, С. Г. Скрипкин, Б. Р. Шарифуллин // Теплофизика и аэромеханика. – 2022. – Т. 29, № 5. – С. 719-724.
155. Патент № 2763318 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/02, С12М 1/04, С12М 1/34. Лабораторный мультиплатформенный газовихревой биореактор: заявл. 12.01.2021: опубл. 28.12.2021 / А. П. Репков.
156. Исследование вихревого движения в газо-жидкостном биореакторе / И. В. Наумов, С. Г. Скрипкин, Б. Р. Шарифуллин, В. Н. Штерн // Процессы в геосредах. – 2021. – № 3(29). – С. 1242-1250.
157. Патент на полезную модель № 132075 U1 Российская Федерация, МПК С12М 1/00. Биореактор для культивирования аэробных бактерий (варианты): № 2013116686/10: заявл. 12.04.2013: опубл. 10.09.2013 / В. К. Чеботарь, С. В. Ерофеев ; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "БИСОЛБИ ПЛЮС".
158. Патент № 2766892 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/02, С12М 1/00. биореактор для культивации аэробных микроорганизмов: № 2021106944: заявл. 17.03.2021: опубл. 16.03.2022 / А. П. Александров, А. В. Бочарова; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "ГАЗСЕРФ".
159. Патент № 2064451 С1 Российская Федерация, МПК С02F 3/08, С02F 3/30. биореактор: № 5035392/26: заявл. 01.04.1992: опубл. 27.07.1996 / Л. Г. Корниевский, А. Г. Титов, А. П. Никулин.
160. Авторское свидетельство № 1724601 А1 СССР, МПК С02F 3/06. Биореактор для очистки и подкачки сточных вод: № 4762634: заявл. 28.11.1989: опубл. 07.04.1992 / В. Н. Яромский, А. С. Хайко, А. В. Эрюжев [и др.]; заявитель научно-исследовательский сектор при Брестском политехническом институте.
161. Патент на полезную модель № 92004 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/00, С02F 3/02. биореактор: № 2009135934/22: заявл. 28.09.2009: опубл. 10.03.2010 / А. А. Степкин, Ю. А. Степкина.
162. Кочетков, В. М. Разработка биореакторов с выносным циркуляционным контуром и эжектором для культивирования метанооксиляющих бактерий / В. М. Кочетков, П. А. Нюньков // Вестник науки. – 2025. – Т. 2, № 8(89). – С. 370-382.
163. Разработка ферментационных установок на основе биореакторов с внешним циркуляционным контуром / Г. А. Носов, В. М. Кочетков, И. С. Гаганов, П. А. Нюньков // Вестник науки. – 2026. – Т. 3, № 5(98). – С. 1729-1745.

164. Патент № 2031113 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/04. биореактор: № 4928804/13: заявл. 18.04.1991: опубл. 20.03.1995 / Ю. В. Редикульцев, В. К. Кудряшов, Д. В. Орлов; заявитель Акционерное общество "Интернаука", Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН.
165. Авторское свидетельство № 1763484 А1 СССР, МПК С12М 1/40. Биореактор: № 4868509: заявл. 24.09.1990: опубл. 23.09.1992 / В. С. Барбот, Ю. Б. Игонин; заявитель Московский институт химического машиностроения.
166. Авторское свидетельство № 1302691 АЗ СССР, МПК С12М 1/06. биореактор: № 3775197/13: заявл. 27.07.1984: опубл. 28.02.1994 / Ю. В. Редикульцев, Л. А. Литвиненко, К. А. Кошеченко [и др.]; заявитель Институт биохимии и физиологии микроорганизмов РАН.
167. Патент № 2607782 С Российская Федерация, МПК С12М 1/02, С12М 1/04, С12М 1/36. Биореактор для выращивания метанутилизирующих микроорганизмов: № 2016112583: заявл. 04.04.2016: опубл. 10.01.2017 / А. Ю. Винаров; заявитель Vinarov Aleksandr Yurevich.
168. Патент № 2359026 С2 Российская Федерация, МПК С12М 1/16, С12М 1/14. твердофазный биореактор: № 2005133000/13: заявл. 17.07.2004: опубл. 20.06.2009 / П. Лют; заявитель ПРОФИТА БИОЛОГИШЕР ПФЛАНЦЕНШУТЦ ГМБХ.
169. Влах, Е. Г. Мультиферментный биореактор на основе комплекса хитиназ / Е. Г. Влах, Е. А. Пономарева, Т. Б. Тенникова // Прикладная биохимия и микробиология. – 2014. – Т. 50, № 5. – С. 475.
170. Патент № 2673739 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/04, С12М 1/107, С12М 1/16. Биореактор и способ ферментации для получения водорода: № 2017125510: заявл. 14.12.2015: опубл. 29.11.2018 / А. Алитало, Э. Аура, М. Нисканен; заявитель КВИДЬЯ КРАФТ АБ.
171. Авторское свидетельство № 1712399 А1 СССР, МПК С12М 1/04. Биореактор для микробиологического разложения растительного сырья: № 4711384: заявл. 29.06.1989: опубл. 15.02.1992 / Г. В. Лебедев; заявитель институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева.
172. Изучение эффективности окисления двухвалентного железа в проточном биореакторе иммобилизованными бактериями / Н. К. Жаппар, В. М. Шайхутдинов, Е. Н. Канафин [и др.] // Вестник Карагандинского университета. Серия: Биология. Медицина. География. – 2018. – Т. 91, № 3. – С. 77-83.
173. Куюкина, М. С. Оптимизация процесса иммобилизации клеток алканотрофных родококков на хвойных опилках в условиях колоночного биореактора / М. С. Куюкина, И. Б. Ившина, М. К. Серебренникова // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2010. – № 1. – С. 69-72.
174. Ковалев, Д. А. Исследование накопления биомассы анаэробного биореактора на различных материалах-носителях / Д. А. Ковалев, А. В. Федотов // Техника и технологии в животноводстве. – 2021. – № 3(43). – С. 88-93.
175. Патент на полезную модель № 203254 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/10. Элемент биоагрузки для биореактора септика системы автономной канализации: № 2020136975: заявл. 11.11.2020: опубл. 29.03.2021 / М. В. Восканян.
176. Авторское свидетельство № 1836418 СССР, МПК С12М 1/40. Насадка биореактора для очистки сточных вод: № 4911283: заявл. 09.01.1991: опубл. 23.08.1993 / В. П. Гордиенко, В. К. Паршиков, О. В. Романкевич [и др.]; заявитель проектно-производственный кооператив "ЭКОЛОГИЯ".
177. Патент на полезную модель № 122088 U1 Российская Федерация, МПК С02F 11/04. анаэробный биореактор: № 2012119750/05: заявл. 14.05.2012: опубл. 20.11.2012 / Н. И. Куликов, М. Г. Зубов, А. Н. Ножевникова [и др.]; заявитель Закрытое акционерное общество "Компания "ЭКОС".

178. Кульков, В. Н. Использование иммобилизованного ила в аэротенке-биореакторе для интенсификации очистки сточных вод / В. Н. Кульков, Е. Ю. Солопанов, Р. Т. Камалов // Известия вузов. Инвестиции. Строительство. Недвижимость. – 2019. – Т. 9, № 1(28). – С. 90-97.
179. Особенности эксплуатации биореактора в режиме затопленного биофильтра / Е. С. Гогина, И. А. Гульшин, Е. В. Спасибо [и др.] // Известия высших учебных заведений. Строительство. – 2023. – № 9(777). – С. 58-67.
180. Пищиков, Г. Б. К вопросу иммобилизации микроорганизмов на контактных поверхностях в продольно-секционированных биореакторах / Г. Б. Пищиков, Д. Г. Попова, Л. А. Минухин // АПК России. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 557-562.
181. Патент № 2603754 С2 Российская Федерация, МПК С12М 1/16, С12М 1/14, С12М 1/06. Промышленный твердофазный биореактор, промышленная твердофазная биореакторная система: № 2014152997/10: заявл. 05.06.2013: опубл. 27.11.2016 / К. Андерсен, Л. Каршом, Ф. Резаеи [и др.]; заявитель НОВОЗИМС БИОАГ А/С, НОВОЗАЙМЗ БАЙОЛОДЖИКАЛЗ, ИНК.
182. Патент на полезную модель № 134922 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/00. загрузочное устройство для биореактора: № 2013130171/05: заявл. 02.07.2013: опубл. 27.11.2013 / М. М. Пукемо.
183. Патент на полезную модель № 54584 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/02. Биореактор доочистки сточных вод: № 2005128703/22: заявл. 14.09.2005: опубл. 10.07.2006 / Н. С. Серпокрылов, М. Г. Зубов, А. А. Марочкин [и др.].
184. Патент на полезную модель № 15088 U1 Российская Федерация, МПК В01D 24/00. Биореактор-фильтр для очистки сточных вод: № 2000102012/20: заявл. 24.01.2000: опубл. 20.09.2000 / Ю. Н. Пугачев, В. К. Шелковский, Н. И. Россеев [и др.].
185. Патент на полезную модель № 156655 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/00. биореактор доочистки биологически очищенных сточных вод в виде открытых русел с ершовой насадкой: № 2014138102/05: заявл. 19.09.2014: опубл. 10.11.2015 / Н. И. Куликов, Д. Н. Куликов, Л. Н. Приходько, Е. Н. Куликова; заявитель Акционерное общество "Компания "ЭКОС".
186. Патент на полезную модель № 1063 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/04, В01D 24/00. Биореактор для очистки сточных вод: № 94014966/26: заявл. 25.04.1994: опубл. 16.11.1995 / Р. Ш. Непаридзе.
187. Патент на полезную модель № 15295 U1 Российская Федерация, МПК В01D 24/00. биореактор-фильтр для очистки сточных вод: № 2000116717/20: заявл. 29.06.2000: опубл. 10.10.2000 / Ю. Н. Пугачев, В. К. Шелковский, Н. И. Россеев [и др.]; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Самаратрансгаз".
188. Патент № 2096348 С1 Российская Федерация, МПК С02F 11/04, С02F 103/00. Бытовой мини-биореактор: № 95101360/25: заявл. 30.01.1995: опубл. 20.11.1997 / В. И. Тумченко.
189. Патент № 2102469 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/00. Биореактор свиноферм: № 95105226/13: заявл. 06.04.1995: опубл. 20.01.1998 / В. И. Тумченко.
190. Патент на полезную модель № 65714 Российская Федерация, МПК А01С 3/00. Биореактор: № 2007109635/22: заявл. 25.06.2007: опубл. 27.08.2007 / В. Н. Кононов.
191. Авторское свидетельство № 1798334 А1 СССР, МПК С02F 11/04, С02F 103/20. Биореактор: № 4897985: заявл. 29.12.1990: опубл. 28.02.1993 / Л. Л. Гринюс, Д. А. Лауринавичюс, С. В. Москаленко.
192. Патент № 2346423 С2 Российская Федерация, МПК А01С 3/02. биореактор: № 2007109553/12: заявл. 15.03.2007: опубл. 20.02.2009 / В. Н. Кононов.
193. Патент № 2084514 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/107. биореактор: № 95103351/13: заявл. 07.03.1995: опубл. 20.07.1997 / В. И. Тумченко.
194. Моделирование процесса очистки сточной воды молокоперерабатывающего производства в анаэробных биореакторах различных типов / И. А. Ровенская, Н. С. Ручай, О. Ю. Фролова, Т. П. Сергеева // Труды Белорусского государственного

- технологического университета. Серия 4. Химия и технология органических веществ. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 239-242.
195. Дао, Л. Т. Т. Анализ работы установки биоочистки нефтехимических сточных вод в биореакторе / Л. Т. Т. Дао, К. К. Нго, О. Н. Ильинская // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – Т. 17, № 12. – С. 88-90.
196. Ровенская, И. А. Исследование процесса очистки сточной воды молокоперерабатывающего производства в биореакторе с псевдоожиженным слоем сорбента / И. А. Ровенская, Н. С. Ручай // Экологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 23-27.
197. Авторское свидетельство № 1776640 А1 СССР, МПК C02F 3/04, C02F 101/30. Биореактор для очистки сточных вод: № 4886941: заявл. 04.12.1990: опубл. 23.11.1992 / Ю. А. Феофанов, Е. Райцзыкова; заявитель Ленинградский инженерно-строительный институт.
198. Патент № 2090246 С1 Российская Федерация, МПК B01D 53/00. Биореактор для очистки воздуха от токсических, вредных и неприятно пахнущих летучих веществ: № 95114755/13: заявл. 15.08.1995: опубл. 20.09.1997 / А. М. Безбородов, В. Г. Жуков, В. О. Попов, И. С. Рогожин; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Инновационные биотехнологии".
199. Войнов, Н. А. Гидродинамика, тепло- и массоперенос в пленочных биореакторах / Н. А. Войнов, А. Н. Николаев, О. Н. Войнова // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 183-193.
200. Патент № 2073355 С1 Российская Федерация, МПК C02F 3/00, C02F 3/02, C02F 3/06. Биореактор: № 94027125/26: заявл. 19.07.1994: опубл. 10.02.1997 / А. А. Денисов, В. И. Феоктистов, И. И. Дамиров [и др.].
201. Патент № 2684080 С2 Российская Федерация, МПК C02F 9/14, C02F 3/32, C02F 3/06. Биореактор с захватом фотонов для очистки воды и способ его эксплуатации: № 2016138336: заявл. 28.02.2015: опубл. 03.04.2019 / Д. Й. Ху; заявитель ФОТОН ЭКО-КЕПЧЕ ПТИ ЛТД.
202. Патент № 2019526 С1 Российская Федерация, МПК C02F 3/12, C02F 101/10, C02F 101/30. Башенный биореактор для очистки сточных вод: № 92001687/26: заявл. 21.10.1992: опубл. 15.09.1994 / А. А. Бондарев, Е. В. Соколова.
203. Иваненко, И. И. Исследования селекции микроорганизмов для разложения нефтепродуктов с повышенной нитрогеназной активностью в лабораторном биореакторе / И. И. Иваненко, Е. Я. Лапатина // Вестник гражданских инженеров. – 2020. – № 4(81). – С. 144-149.
204. Адаптация коиммобилизованных родококков к нефтяным углеводородам в колоночном биореакторе / М. К. Серебренникова, М. С. Куюкина, А. В. Криворучко, И. Б. Ившина // Прикладная биохимия и микробиология. – 2014. – Т. 50, № 3. – С. 295.
205. Патент на полезную модель № 92007 U1 Российская Федерация, МПК C02F 3/02. биореактор доочистки: № 2009144732/22: заявл. 03.12.2009: опубл. 10.03.2010 / Д. С. Бушев, О. В. Дремов.
206. Патент № 2194672 С1 Российская Федерация, МПК C02F 3/08, C02F 3/10. биореактор для обработки природных вод: № 2001109672/12: заявл. 10.04.2001: опубл. 20.12.2002 / В. Л. Головин; заявитель Государственное предприятие "Дальневосточный научно-исследовательский институт гидротехники и мелиорации".
207. Патент № 2795881 С2 Российская Федерация, МПК C12M 1/00, C12M 1/36. Перфузионный биореактор с системами фильтрации: № 2020139625: заявл. 03.05.2019: опубл. 12.05.2023 / Ц. Лу, Д. Уолтер, Д. Ван, К. В. Чэнь; заявитель ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН.
208. Данилович, Д. А. Развитие мембранных биореакторов для очистки сточных вод / Д. А. Данилович // Наилучшие доступные технологии водоснабжения и водоотведения. – 2017. – № 6. – С. 22-23.

209. Есин, М. А. Отечественный опыт реализации мембранных биореакторов по технологии "МУ MBR" для очистки производственных сточных вод / М. А. Есин, А. В. Ромашко // Наилучшие доступные технологии водоснабжения и водоотведения. – 2017. – № 6. – С. 24-35.
210. Трухина, М. Г. Мембранные биореакторы: опыт применения в зарубежных странах / М. Г. Трухина, Н. Д. Пельменева // Известия вузов. Инвестиции. Строительство. Недвижимость. – 2022. – Т. 12, № 2(41). – С. 224-231.
211. Патент № 2560427 С2 Российская Федерация, МПК C02F 3/28. Анаэробный мембранный биореактор для обработки потока отходов: № 2012148247/05: заявл. 13.04.2011; опубл. 20.08.2015 / Д. Эвинг; заявитель ВЕОЛИЯ УОТЕР СОЛЮШНЗ ЭНД ТЕКНОЛОДЖИЗ СЕППОРТ.
212. Патент № 2606013 Российская Федерация, МПК C02F 3/28, C12M 1/12, B01D 65/08. Способ переработки потока отходов с использованием биореактора и мембранного фильтра: № 2014142012: заявл. 20.03.2013; опубл. 10.01.2017 / О. Грело, А. И. Версприй; заявитель ВЕОЛИЯ УОТЕР СОЛЮШНЗ ЭНД ТЕКНОЛОДЖИЗ САППОРТ.
213. Патент № 2415913 С1 Российская Федерация, МПК C12M 1/04. Биореактор вытеснения с мембранным устройством подвода и стерилизации газового питания: № 2009139720/13: заявл. 27.10.2009; опубл. 10.04.2011 / В. М. Емельянов, С. Г. Мухачев, М. Ф. Шавалиев [и др.]; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "БИОТЕХКОНСАЛТИНГ".
214. Патент № 2596396 С1 Российская Федерация, МПК C12M 1/04, C12M 1/34, C12M 1/36. Биореактор с мембранным устройством газового питания микроорганизмов: № 2015119704/10: заявл. 25.05.2015; опубл. 10.09.2016 / Ю. В. Редикульцев, Н. В. Ширшиков, А. Б. Гаврилов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологического приборостроения с опытным производством Российской Академии наук (ИБП РАН).
215. Andersson S., Ek P., Berg M., Grundestam J., Lindblom E. Extension of two large wastewater treatment plants in Stockholm using membrane technology // Water Practice & Technology. – 2016. – Vol. 11, Issue 4. P. 744–753.
216. Новиков, Г. А. Новый класс мембранных биореакторов на основе модулей Альфа Лаваль / Г. А. Новиков, D. Didrikh // Наилучшие доступные технологии водоснабжения и водоотведения. – 2020. – № 4. – С. 36-46.
217. Романова, А. Ю. Экспериментальные исследования мембранного фильтрования иловой смеси из биореактора / А. Ю. Романова, А. М. Телятникова, С. И. Виноградов // Форум молодых ученых. – 2018. – № 12-3(28). – С. 1023-1027.
218. Макиша, Н. А. Оценка влияния рабочего давления на производительность мембранных биореакторов при различных дозах ила / Н. А. Макиша, А. Г. Первов // Системные технологии. – 2020. – № 3(36). – С. 4-9.
219. Федотов, А. Ф. Эффективность очистки серых стоков в мембранном биореакторе для дальнейшего его использования / А. Ф. Федотов // Тенденции развития науки и образования. – 2022. – № 85-5. – С. 74-76.
220. Макиша, Н. А. Оценочный расчет применения мембранного биореактора на очистных сооружениях / Н. А. Макиша // Промышленное и гражданское строительство. – 2023. – № 9. – С. 68-74.
221. Макиша, Н. А. Мембранные биореакторы при реконструкции очистных сооружений водоотведения / Н. А. Макиша // Промышленное и гражданское строительство. – 2022. – № 12. – С. 54-59.
222. Макиша, Н. А. Биологическое обрастание в мембранных биореакторах / Н. А. Макиша // Системные технологии. – 2019. – № 3(32). – С. 27-30.
223. Патент № 2612272 С Российская Федерация, МПК C02F 9/00, C02F 3/00, B01D 39/00. Применение активированного угля в мембранном биореакторе: № 2015120416: заявл.

- 07.12.2012: опубл. 03.03.2017 / С. Ван, Н. У. Х. Адамс, Д. Д. Питерс [и др.]; заявитель Джeneral Электрик Компани.
224. Макиша, Н. А. Борьба с обрастанием поверхности мембранных модулей в мембранных биореакторах / Н. А. Макиша // Промышленное и гражданское строительство. – 2019. – № 9. – С. 88-92.
225. Патент № 2403959 С2 Российская Федерация, МПК В01Д 65/08, С02F 1/56, С02F 3/12. способ улучшения протекания потока в мембранном биореакторе: № 2007145645/05: заявл. 26.07.2005: опубл. 20.11.2010 / С. х. Йоон, Д. Х. Коллинз, Д. А. Коппс, И. Х. Хьюсман.
226. Патент № 2432323 С2 Российская Федерация, МПК С02F 3/12, В01Д 65/02. Оборудование, имеющее биореактор и мембранный фильтрационный модуль для очистки поступающей жидкости: № 2008152096/05: заявл. 29.05.2007: опубл. 27.10.2011 / Х. Фютселар, Р. Боргеринк.
227. Патент № 2547498 С1 Российская Федерация, МПК С02F 9/14, С02F 1/24. Физико-химический мембранный биореактор: № 2014106536/05: заявл. 20.02.2014: опубл. 10.04.2015 / Ю. М. Мешенгиссер, А. В. Ромашко.
228. Патент № 2605708 С1 Российская Федерация, МПК С02F 9/14, С02F 3/06, С02F 3/10. биореактор для очистки водных сред: № 2015128619/05: заявл. 15.07.2015: опубл. 27.12.2016 / О. Б. Говоров, Ж. М. Говорова, Е. У. Журба, В. О. Говоров; заявитель Общество с ограниченной ответственностью научно-технический центр "ФОНСВИТ".
229. Патент № 2049737 С1 Российская Федерация, МПК С02F 3/04, В01Д 24/02. биореактор для очистки сточных вод: № 93045212/26: заявл. 23.09.1993: опубл. 10.12.1995 / Н. А. Терентьева, В. А. Казарян.
230. Патент на полезную модель № 123337 U1 Российская Федерация, МПК В01Д 24/00. мембранный биореактор для очистки сточных вод: № 2012124992/05: заявл. 15.06.2012: опубл. 27.12.2012 / А. В. Горев, С. Г. Марков.
231. Патент на полезную модель № 142082 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/22. Биореактор для биологической очистки сточных вод: № 2013147313/05: заявл. 06.12.2013: опубл. 20.06.2014 / В. Г. Федоровский; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Монитор".
232. Патент на полезную модель № 4118 U1 Российская Федерация, МПК С02F 3/00. Башенный биореактор для очистки сточных вод "Биофос": № 96103547/20: заявл. 05.03.1996: опубл. 16.05.1997 / М. М. Земляк, Е. В. Соколова.
233. Патент на полезную модель № 147932 U1 Российская Федерация, МПК С12М 1/04. биореактор: № 2014119321/10: заявл. 13.05.2014: опубл. 20.11.2014 / В. В. Старших, Е. А. Максимов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Челябинская государственная агроинженерная академия".
234. Патент № 2723955 С1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00, С12N 5/07. Многокамерный биореактор для выращивания тканеинженерных конструкций: № 2019145157: заявл. 30.12.2019: опубл. 18.06.2020 / Р. В. Оганесян.
235. Патент на полезную модель № 219502 U1 Российская Федерация, МПК С12М 1/00, С12М 1/04. Аппарат для объёмного культивирования клеток: № 2023103519: заявл. 15.02.2023: опубл. 20.07.2023 / А. В. Вязьмин, Н. В. Шумова, М. Г. Лагуткин, И. Ю. Голованов.
236. Патент № 2805366 С1 Российская Федерация, МПК С12М 1/00, С12М 1/04. Аппарат для объёмного инкубирования клеток: № 2023104969: заявл. 20.12.2022: опубл. 16.10.2023 / А. В. Вязьмин, Н. В. Шумова, М. Г. Лагуткин, И. Ю. Голованов.
237. Патент на полезную модель № 239614 U1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00. Устройство подачи культуральной питательной среды в распылительную камеру меш-небулайзера тканеинженерного биореактора: заявл. 29.09.2025: опубл. 11.12.2025 / А. В. Ковалев; заявитель Акционерное общество "Разин".

238. Вежхольский, К. Трибология клеток хряща в биореакторе / К. Вежхольский // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 50-64.
239. Патент на полезную модель № 158378 U1 Российская Федерация, МПК C12M 3/00, C12M 1/06, C12N 5/00. биореактор для кокультивирования клеток: № 2014145308/10: заявл. 12.11.2014: опубл. 27.12.2015 / А. И. Сергеев, О. Г. Татарникова, Н. В. Бобкова; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук (ИБК РАН).
240. Патент № 2032734 C1 Российская Федерация, МПК C12M 3/00. Биореактор для культивирования клеток на магнитных носителях: № 5067084/13: заявл. 02.10.1992: опубл. 10.04.1995 / Е. Г. Иванов, Ю. А. Попов, А. М. Хохлов, А. А. Швяков; заявитель Научно-производственное объединение биологического приборостроения РАН.
241. Патент на полезную модель № 243170 U1 Российская Федерация, МПК C12M 1/00, C12M 3/00. Мобильное устройство для системы параллельного культивирования независимых биореакторов: заявл. 14.11.2025: опубл. 30.04.2026 / О. С. Варганов, М. А. Фарафонов, А. С. Розанов [и др.]; заявитель Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования "Научно-технологический университет "Сириус".
242. Шумова, Н. В. Моделирование роста популяции клеток, инкубируемых в объеме гидрогеля с искусственной сетью микроканалов для подачи кислорода / Н. В. Шумова, А. В. Вязьмин, Е. К. Королев // Математические методы в технологиях и технике. – 2023. – № 2. – С. 61-65.
243. Unsteady-State Mass Transfer in Gels with Microorganisms / D. P. Khrantsov, O. A. Sulyagina, B. G. Pokusaev [et al.] // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. – 2023. – Vol. 57, No. 1. – P. 67-76.
244. Патент № 2340662 C2 Российская Федерация, МПК C12M 3/06. Биореактор с экспонированием в жидкой и газовой фазах для культивирования клеток: № 2007101315/13: заявл. 14.06.2004: опубл. 10.12.2008 / У. Маркс, М. Ридель, Х. Бушмак-Йостинг.
245. Патент № 2035505 C1 Российская Федерация, МПК C12M 1/00. Биореактор для культивирования фотосинтезирующих микроорганизмов: № 92012260/13: заявл. 15.12.1992: опубл. 20.05.1995 / Б. В. Габель, Л. Н. Цоглин, Р. В. Щербачев; заявитель Акционерное общество "ДОКА".
246. Патент № 2403279 C2 Российская Федерация, МПК C12M 1/00, C12M 3/00, A01G 33/00. Биореактор для обеспечения роста растительного материала и способ его осуществления: № 2005141420/13: заявл. 25.05.2004: опубл. 10.11.2010 / Э. Бренсон Р, К. Эверетт, Б. Хестер, Т. Б. Викерс; заявитель БИОЛЕКС ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
247. Соколов, В. В. Биореактор для интенсификации процесса культивирования и сортировки насекомых на примере *Galleria mellonella* / В. В. Соколов, А. С. Осокина, В. В. Касаткин // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2021. – Т. 14, № 4(71). – С. 39-48.
248. Биореактор для культивирования хлореллы / А. Е. Новиков, М. И. Филимонов, Т. Г. Константинова, А. Ю. Торопов // Орошаемое земледелие. – 2020. – № 2. – С. 13-16.
249. Патент на полезную модель № 203173 U1 Российская Федерация, МПК A01M 1/00. Биореактор для культивирования и сортировки личинок большой восковой моли (*Galleria mellonella* L.): № 2020129966: заявл. 10.09.2020: опубл. 24.03.2021 / В. В. Касаткин, Н. Ю. Касаткина, В. В. Соколов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ижевская государственная сельскохозяйственная академия".
250. Патент № 2499599 C2 Российская Федерация, МПК A61K 31/7088. Конструкции терапевтического переключения генов и биореакторы для экспрессии

- биотерапевтических молекул и их применение: № 2010116781/15: заявл. 29.09.2008: опубл. 27.11.2013 / Б. Л. Мереник, Р. П. Бич, Т. Д. Рид [и др.].
251. Патент № 2765877 С1 Российская Федерация, МПК C12N 15/10, C12Q 1/6865. Биореактор для транскрипции РНК *in vitro*: № 2020141236: заявл. 28.06.2019: опубл. 04.02.2022 / П. Б. Яздан, Т. Роос, М. Кунце [и др.]; заявитель КБЮРВАК АГ, ТЕСЛА АУТОМАЦИОН ГМБХ.
252. Патент № 2524993 С1 Российская Федерация, МПК A01G 33/00. Плавающий биореактор для выращивания микроводорослей в открытом водоеме: № 2013102110/13: заявл. 17.01.2013: опубл. 10.08.2014 / М. М. Вайнштейн, М. Н. Гиндин, И. К. Сторожук, В. А. Чепурнов; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "КИВИ Энерджи".
253. Патент на полезную модель № 86395 U1 Российская Федерация, МПК A01G 31/02. биореактор для культивирования микроорганизмов: № 2009117822/22: заявл. 12.05.2009: опубл. 10.09.2009 / В. М. Цымбаленко, А. Г. Косолапов.
254. Патент № 2640826 С1 Российская Федерация, МПК A01C 3/02. способ утепления корпуса биореактора для непрерывной переработки навоза: № 2016142864: заявл. 31.10.2016: опубл. 12.01.2018 / М. А. Фалевская.
255. Паршина, С. Н. Исследование метаболической устойчивости психотолерантного ЛЖК-окисляющего микробного сообщества анаэробного биореактора к изменениям температуры культивирования / С. Н. Паршина, А. В. Ермакова, К. А. Шатилова // Микробиология. – 2011. – Т. 80, № 1. – С. 53-62.
256. Low temperature wastewater treatment and recycling by psychrophilic biodegradation (a case study Mexico) / М. А. Sánchez-Góngora, I. E. Peón-Escalante, T. Cardona-Juárez [et al.] // Water and Ecology. – 2020. – No. 1(81). – P. 13-27.
257. Патент № 2853820 С1 Российская Федерация, МПК C12M 3/00. Многместный роллерный биореактор с измерителем оптическим: заявл. 25.05.2025: опубл. 26.12.2025 / А. Е. Ермаков, Е. Ю. Яшин, И. В. Конюхов; заявитель Общество с ограниченной ответственностью "Европолитест".
258. Патент № 2057433 С1 Российская Федерация, МПК A01G 31/02. Биореактор для культивирования фотоавтотрофных микроорганизмов: № 94003365/13: заявл. 03.02.1994: опубл. 10.04.1996 / Б. В. Габель, Л. Н. Цоглин; заявитель Акционерное общество "Дока".
259. Никитина, М. С. Влияние условий освещенности на Культивирование микроводоросли *Chlorella sorokiniana* в лабораторном биореакторе / М. С. Никитина, Т. А. Кузнецова // Актуальная биотехнология. – 2019. – № 3(30). – С. 46-48.
260. Патент № 2839375 С1 Российская Федерация, МПК C12M 1/00, C12M 1/04, C12M 1/06. Биореактор для культивирования автотрофных микроорганизмов: заявл. 25.03.2024: опубл. 30.04.2025 / А. А. Шевцов, Н. А. Сердюкова, Р. Л. Зотов; заявитель Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования "Военный учебно-научный центр Военно-воздушных сил "Военно-воздушная академия имени профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина".
261. Шевцов, А. А. Повышение эффективности автотрофного биосинтеза микроводорослей в биореакторе пленочного типа / А. А. Шевцов, Н. А. Сердюкова, Р. Л. Зотов // Южно-Сибирский научный вестник. – 2025. – № 4(62). – С. 146-151.
262. Патент № 2810055 С1 Российская Федерация, МПК A23K 40/10, A23N 17/00. Способ производства гранулированных комбикормов и установка для его осуществления: № 2023120013: заявл. 30.07.2023: опубл. 21.12.2023 / Л. И. Лыткина, А. А. Шевцов, О. П. Проскурина; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет инженерных технологий".
263. Патент № 2752474 С1 Российская Федерация, МПК G01N 27/30. pH-датчик одноразового использования для применений биореактора: № 2020129837: заявл.

- 27.02.2019: опубл. 28.07.2021 / Ц. Ху, Э. С. Диркер, Р. Д. Самралл [и др.]; заявитель РОУЗМАУНТ ИНК.
264. Патент № 2841313 С1 Российская Федерация, МПК С12М 3/00, С12N 5/0789. Биореактор для культивирования стволовых клеток: заявл. 11.09.2024: опубл. 06.06.2025 / Д. Ш. Багаутдинова, К. Р. Уразбахтина; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уфимский университет науки и технологий".
265. Ковалев, А. А. Интеллектуализированная система подачи субстрата в биореактор для анаэробной обработки / А. А. Ковалев, Д. А. Ковалев // Вестник Всероссийского научно-исследовательского института механизации животноводства. – 2019. – № 1(33). – С. 32-36.
266. Влияние уровня растворенного кислорода на спорообразование *B. Subtilis* при глубинном культивировании в биореакторе / Н. С. Турсынбаев, Н. Н. Ахметсадыков, Е. А. Крыкбаев, Д. М. Хусаинов // 3i: Intellect, Idea, Innovation - интеллект, идея, инновация. – 2024. – № 3. – С. 3-10.
267. Крицкий, М. С. Системы управления биореакторами в биофармацевтической промышленности / М. С. Крицкий, И. В. Пушнина // Молодёжный вестник Новороссийского филиала Белгородского государственного технологического университета им. В. Г. Шухова. – 2023. – Т. 3, № 2(10). – С. 175-179.
268. Пиотровский, Д. Л. Основные задачи управления биореактором периодического действия / Д. Л. Пиотровский, Т. Г. Князькина // Электронный сетевой политематический журнал "Научные труды КубГТУ". – 2014. – № S6. – С. 8-13.
269. Рымовская, М. В. Особенности регулирования реакции среды в анаэробном биореакторе с гранулированным илом / М. В. Рымовская, Р. М. Маркевич, А. А. Масехнович // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2025. – Т. 87, № 1(103). – С. 217-226.
270. Авторское свидетельство № 966673 А1 СССР, МПК G05D 27/00. Способ автоматического управления процессом непрерывного выращивания микроорганизмов в биореакторе и устройство для его осуществления: № 3261391: заявл. 12.03.1981: опубл. 15.10.1982 / Э. М. Якубов, Б. А. Захидов, А. В. Юлдашев [и др.]; заявитель Институт кибернетики с вычислительным центром АН УЗССР.
271. Система очистки отходящих газов биореактора от биологического аэрозоля / А. И. Перепелица, Ю. Г. Васин, А. В. Комиссаров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 227.
272. Патент № 2860092 С1 Российская Федерация, МПК B01D 53/34, B01D 53/58, B01D 53/75. Комбинированный плазмохимический способ обработки отходящих из биореактора газов: заявл. 19.08.2025: опубл. 14.04.2026 / В. Н. Делягин, М. Ю. Некрасов, А. А. Кондратьев, С. В. Леонов; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук.
273. Авторское свидетельство № 1642347 А1 СССР, МПК G01N 25/60, С12М 1/36. Устройство для определения влагосодержания отработанных газов биореактора: № 4480469: заявл. 06.09.1988: опубл. 15.04.1991 / Е. С. Левитан, И. Е. Вилкс, У. Э. Виестур; заявитель институт микробиологии им. А. Кирхенштейна.
274. Патент на полезную модель № 145378 U1 Российская Федерация, МПК C05F 3/06. Устройство для утилизации газов, образующихся в биореакторах переработки органических отходов: № 2014109257/13: заявл. 11.03.2014: опубл. 20.09.2014 / А. Ю. Брюханов, Э. В. Васильев, Н. П. Козлова [и др.]; заявитель Государственное научное учреждение северо-западного научно-исследовательского института механизации и электрификации сельского хозяйства Россельхозакадемии наук (ГНУ СЗНИИМЭСХ Россельхозакадемии).

275. Патент № 2532176 С2 Российская Федерация, МПК C02F 11/02, C12M 1/02, C05F 3/06. Биореактор модульный: № 2012128725/05: заявл. 09.07.2012: опубл. 27.10.2014 / В. Н. Кононов.
276. Исследование энергоэффективной технологии обработки отходов животноводства в биореакторе с использованием солнечной энергии / М. В. Паршикова, В. В. Касаткин, А. Ю. Закиров [и др.] // Вестник НГИЭИ. – 2024. – № 7(158). – С. 28-40.
277. Разработка тепловой математической модели в биореакторе термофильного режима сбраживания подстилочного навоза и его автоматизация / С. М. Исаев, К. С. Ачекеев, Т. М. Мырзантай [и др.] // Научные открытия. – 2023. – № 4. – С. 113-124.
278. Паршикова, М. В. Результаты исследований технологического процесса обработки осадков сточных вод при мезофильном режиме в биореакторе / М. В. Паршикова, Б. И. Вейбер, М. С. Калашников // Интеллектуальные системы в производстве. – 2025. – Т. 23, № 3. – С. 12-23.
279. Паршикова, М. В. Исследования анаэробного сбраживания отходов животноводства с применением активатора в биореакторе для интенсификации процесса / М. В. Паршикова // Вестник НГИЭИ. – 2023. – № 7(146). – С. 19-31.
280. Патент № 2833496 С2 Российская Федерация, МПК C12M 1/00, C12M 1/12. Биореактор и способ масштабирования получения клеток: заявл. 08.10.2019: опубл. 22.01.2025 / Х. Ф. Лламазарес Вегх; заявитель СТАММ ВЕГХ КОРПОРАЦИОН.
281. Хабибуллин, Р. Э. Исследование процесса анаэробного сбраживания куриного помета и инженерная методика технологического расчета биореактора / Р. Э. Хабибуллин, В. Н. Шарифуллин // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – № 9. – С. 639-646.
282. Агапкин, А. М. К вопросу утилизации свалок методом аэробного биореактора / А. М. Агапкин, И. А. Махотина, О. В. Юрина // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2020. – № 2. – С. 133-142.
283. Conceptualization of Bioreactor Landfill Approach for Sustainable Waste Management in Karachi, Pakistan / I. Sohoo, M. Ritzkowski, M. Sultan [et al.] // Sustainability. – 2022. – Vol. 14, No. 6. – P. 3364.
284. Патент № 2376363 С2 Российская Федерация, МПК C12M 1/26, C12M 1/28. Способ размножения анаэробных клеток, тканевых культур и/или микроорганизмов и автономный переносной биореактор разового применения: № 2005104425/13: заявл. 15.07.2003: опубл. 20.12.2009 / Ч. Г. Хорн; заявитель ЭГРИКАЛЧАРАЛ РИСЕРЧ КАУНСЛ, ЙАРА ФОСФЕЙТС ОЙ.
285. Харькина, О. В. Подходы к расчету сооружений биологической очистки сточных вод, обеспечивающие стабильное качество очистки: опыт компании SUEZ / О. В. Харькина, Р. Р. Закиев // Наилучшие доступные технологии водоснабжения и водоотведения. – 2020. – № 6. – С. 55-63.

**Голованов Иван Юрьевич
Даянова Дияна Дамировна
Некрасов Дмитрий Анатольевич
Соколов Андрей Сергеевич**

Биопечать в современных процессах химической технологии и биотехнологии

Монография издана в авторской редакции

Сетевое издание

Ответственный за выпуск – Алимова Н.К.

Научное издание

Системные требования:

операционная система Windows XP или новее, macOS 10.12 или новее, Linux.

Программное обеспечение для чтения файлов PDF.

Объем данных 1,4 Мб

Принято к публикации «05» октября 2026 года

Режим доступа: <https://izd-mn.com/PDF/64MNNPM26.pdf> свободный. – Загл. с экрана. – Яз. рус.,
англ.

ООО «Издательство «Мир науки»

«Publishing company «World of science», LLC

Адрес:

Юридический адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

Почтовый адрес – 127055, г. Москва, пер. Порядковый, д. 21, офис 401.

<https://izd-mn.com/>

**ДАННОЕ ИЗДАНИЕ ПРЕДНАЗНАЧЕНО ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ
НА ЭЛЕКТРОННЫХ НОСИТЕЛЯХ**