

Научная статья

УДК 574.6.663.1

DOI: <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-4-561-569>



## Оценка технологических показателей стационарного состояния технологического процесса синтеза с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов

Юлия Львовна Гордеева\*, Борис Александрович Ульянов\*\*,  
Елена Львовна Гордеева\*\*\*

\*Московская государственная академия ветеринарной медицины

и биотехнологии – МВА им. К. И. Скрябина, г. Москва, Российская Федерация

\*\*Ангарский государственный технический университет, г. Ангарск, Российская Федерация

\*\*\*Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,

г. Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Гордеева Юлия Львовна, [gordulia32@gmail.com](mailto:gordulia32@gmail.com)

**Аннотация.** Разработаны теоретические основы расчета технологических показателей стационарного состояния биотехнологического процесса с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов. Целью разработки являлось получение общей методологической основы для вычисления входных показателей, определяющих реальное осуществление технологии с учетом всех возможных ограничений на концентрацию поступающего субстрата,  $S_f$ , г/л, и величину потока,  $D$ , ч<sup>-1</sup>. Разработка теории базировалась на использовании математической модели одного из наиболее распространенных процессов получения молочной кислоты. Математическая модель включает три уравнения материального баланса (по биомассе, субстрату и продукту) и уравнение кинетики роста микроорганизмов. Получены расчетные соотношения для вычисления предельного значения величины потока,  $D^{пред}$ , при заданном  $S_f$ , соотношения для максимального и минимального значения  $S_f$ , а также показатели  $S_f$  и  $D$ , обеспечивающие максимальное значение продуктивности,  $Q_P$ , г/(л·ч), где  $Q_P = PD$  ( $P$  – концентрация продукта, г/л). Разработаны соотношения для расчета показателей возможной реализации процесса для двух вариантов при одном и том же значении  $Q_P$ : при заданном  $S_f$  вычисляются два значения  $D$  и при заданном  $D$  вычисляются два значения  $S_f$ . Приведен численный эксперимент с использованием констант математической модели, подтвержденных исследованиями зарубежных ученых. Численный эксперимент проиллюстрирован портретом зависимости  $S_f$  от  $D$ , определяющим область допустимых значений  $S_f$  и  $D$ , расчет показателей по которой разделен на части по  $S_f$ . Приведены расчетные формулы по каждой из частей. В заключении отмечено, что разработанная теоретическая база носит достаточно общий характер и может быть распространена на технологии биотехнологических процессов с другими кинетическими соотношениями, штаммами микроорганизмов, образующими побочные продукты и использующими сырье, из которого воспроизводится субстрат в процессе синтеза.

**Ключевые слова:** молочная кислота, математическое моделирование, множественность, стационарное состояние

**Для цитирования:** Гордеева Ю. Л., Ульянов Б. А., Гордеева Е. Л. Оценка технологических показателей стационарного состояния технологического процесса синтеза с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2021. Т. 11. N 4. С. 561–569. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-4-561-569>.

### PHYSICOCHEMICAL BIOLOGY

Original article

## Estimation of parameters characterizing a steady-state synthesis process with nonlinear microorganism growth kinetics

Yuliya L. Gordeeva\*, Boris A. Ul'yanov\*\*,  
Elena L. Gordeeva\*\*\*

© Гордеева Ю. Л., Ульянов Б. А., Гордеева Е. Л., 2021

\*Moscow State Academy of Veterinary Medicine  
and Biotechnology – MVA named after K. I. Skryabin, Moscow, Russian Federation

\*\*Angarsk State Technical University, Angarsk, Russian Federation

\*\*\*Mendeleev University of Chemical Technology,  
Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Yuliya L. Gordeeva, gordulia32@gmail.com

**Abstract.** The paper describes a theoretical basis developed for estimating the parameters of a steady-state biotechnological process characterized by nonlinear microorganism growth kinetics. This study aimed to obtain a common methodological basis for estimating input parameters that determine actual technology implementation, taking into account all possible restrictions on the concentration of incoming substrate  $S_f$  (g/l) and dilution rate  $D$  ( $h^{-1}$ ). The theory development was based on a mathematical model describing one of the most common processes of lactic acid production. This mathematical model includes three mass balance equations (for biomass, substrate, and product), as well as an equation of microorganism growth kinetics. The study established relations for calculating the ultimate value of the dilution rate  $D^{ult}$  at a given  $S_f$ , relations for the maximum and minimum values of  $S_f$ , as well as  $S_f$  and  $D$  providing the maximum productivity value  $Q_p$ , g/(l·h), where  $Q_p = PD$  ( $P$  – product concentration, g/l). These relations were designed to calculate the parameters of possible process implementation for two options at the same value of  $Q_p$ : two values of  $D$  calculated for a given  $S_f$  and two values of  $S_f$  calculated for a given  $D$ . A numerical experiment is described using the constants of the mathematical model confirmed by foreign studies. This numerical experiment is illustrated using an  $S_f$ - $D$  dependence pattern determining an acceptable value range for  $S_f$  and  $D$ , with the separate calculation of parameters according to  $S_f$  sections. For each of these sections, calculation formulas are provided. It is concluded that the developed theoretical basis is sufficiently general in nature to be applied to biotechnological processes that involve other kinetic relations, as well as microorganism strains creating by-products and using raw materials that are employed to reproduce the substrate in the process of synthesis.

**Keywords:** lactic acid, mathematical modeling, multiplicity, steady state

**For citation:** Gordeeva Y. L., Ul'yanov B. A., Gordeeva E. L. Estimation of parameters characterizing a steady-state synthesis process with nonlinear microorganism growth kinetics. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2021;11(4): 561-569. (In Russian). <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-4-561-569>.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ

$D$  – величина протока,  $ч^{-1}$ ;  
 $D^{пред}$  – предельное значение протока,  $ч^{-1}$ ;  
 $K_f$  – константа ингибирования субстратом, г/л;  
 $K_m$  – константа насыщения субстрата, г/л;  
 $P$  – концентрация продукта, г/л;  
 $P_m$  – максимальная концентрация продукта, г/л;  
 $Q_p$  – продуктивность, г/(л·ч);  
 $S$  – концентрация субстрата, г/л;  
 $S_f$  – концентрация субстрата в поступающем потоке, г/л;  
 $X$  – концентрация биомассы, г/л;  
 $\mu$  – удельная скорость роста биомассы,  $ч^{-1}$ ;  
 $\mu_m$  – максимальная удельная скорость роста биомассы,  $ч^{-1}$ ;  
 $Y_{XS}$  – стехиометрический коэффициент, г/г;  
 $\alpha$  – константа, г/л;  
 $\beta$  – константа,  $ч^{-1}$ .

## ВВЕДЕНИЕ

Процессы микробиологического синтеза являются одними из важнейших при производстве продуктов, находящихся применение в пищевой промышленности, фармацевтике, ветеринарии, сельском хозяйстве и др. Оценка показателей

технологического процесса осуществляется с применением адекватных математических моделей, разработанных с учетом кинетики и способа организации процесса и основанных на результатах экспериментальных исследований. Однако многообразии и специфика процессов микробиологического синтеза затрудняют формирование общего подхода к их моделированию и получению оценок технологических параметров производства. В данной публикации рассмотрен процесс синтеза молочной кислоты как продукта, наиболее широко используемого в мировой практике для целей пищевой, косметической, фармацевтической, текстильной и химической промышленности<sup>1</sup> [1–4].

Молочная кислота производится либо микробной ферментацией, либо химическим синтезом [5, 6]. Нами рассматривается микробная ферментация, при которой используются гомоферментативные и гетероферментативные молочные бактерии<sup>1</sup>. Ниже приведено обоснование выбора именно этого процесса, научные разработки которого позволяют наиболее полно, с учетом отдельных особенностей, сформулировать необходимые оценки.

<sup>1</sup>Промышленная микробиология: учеб пособие для вузов по специальности «Микробиология» и «Биология» / З. А. Аркадьева, А. М. Безбородов, И. Н. Блохина и др.; под ред. Н. С. Егорова. М.: Высш. шк., 1989. 688 с.

Молочная кислота ( $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$ ) может существовать в виде двух оптических изомеров (рис. 1), отличающихся пространственным расположением атома водорода и спиртового гидроксидила [1]:

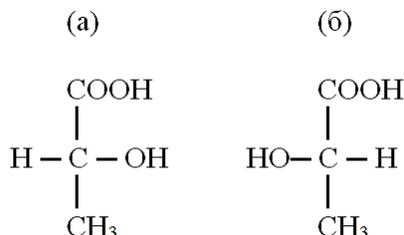


Рис. 1. Изомеры молочной кислоты:  
 а – D(-)-молочная кислота; б – L(+) молочная кислота

Fig. 1. Lactic acid isomers:  
 а – D(-)-lactic acid; б – L(+)-lactic acid

D(-)-молочная кислота не усваивается организмом, а L(+)-молочная кислота усваивается полностью. Это различие в значительной степени определяет заинтересованность получения именно L(+)-молочной кислоты. Поскольку при химическом способе не удается получить чистую L(+)-молочную кислоту, то преимущество в этом случае на стороне ферментативного способа.

Ферментативному способу получения молочной кислоты посвящен довольно большой ряд публикаций. Так, в работе [7] приведен перечень штаммов, продуцирующих молочную кислоту (всего 61 штамм), а также перечень способов ферментации (50 позиций). В обзоре [8] даны кинетические соотношения, учитывающие эффекты ингибирования биомассой, продуктом, субстратом и т.п. при использовании емкостных ферментеров с перемешиванием среды.

Виды используемых математических моделей микробиологического синтеза отличаются друг от друга, при этом количество используемых математических соотношений довольно ограничено [8–10]. При моделировании непрерывного процесса синтеза используются три уравнения баланса – по биомассе, субстрату и продукту соответственно [11–15]:

$$-\mu X + DX = 0; \quad (1)$$

$$D(S_f - S) - \frac{1}{Y_{X/S}} \mu X = 0; \quad (2)$$

$$-DP + (\alpha D + \beta)X = 0, \quad (3)$$

а также уравнение удельной скорости роста биомассы:

$$\mu = \mu_m \left( 1 - \frac{P}{P_m} \right) \frac{S}{K_m + S + S^2 / K_i}. \quad (4)$$

Из системы (1)–(4) получаем:

$$S_{f1,2} = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 \pm \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_P}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)}, \quad (5)$$

$$S_{f1,2} = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 \pm \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_P}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)},$$

где

$$B(D) = K_i \left[ \frac{\mu_m (D P_m - Q_P)}{P_m D^2} - 1 \right]. \quad (6)$$

Соотношения (5) и (6) формируют две зависимости  $S_f$  от  $D$ , в которых взаимосвязаны три показателя –  $S_f$ ,  $D$  и  $Q_P$ .

В работе [7] приведены константы уравнений, описывающих процесс ферментативного синтеза молочной кислоты (табл. 1). Система уравнений (1)–(6) в совокупности с константами используется для оценки технологических показателей процесса непрерывного синтеза L(+)-молочной кислоты.

Таблица 1. Значения констант

Table 1. Values of constants

Константа	Значение
$\mu_m, \text{ч}^{-1}$	0,48
$P_m, \text{г/л}$	50
$K_m, \text{г/л}$	1,2
$K_i, \text{г/л}$	22
$Y_{X/S}, \text{г/г}$	0,4
$\alpha, \text{г/л}$	2,2
$\beta, \text{ч}^{-1}$	0,2

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Величина протока  $D$  ограничена значением, при котором поступающий субстрат вымывается из ферментера, не вступив в процесс синтеза. Это означает, что при использовании равенств (1) и (4) имеем  $\mu = D^{\text{пред}}$ ;  $P = 0$ ;  $S = S_f$ , т.е.

$$D^{\text{пред}} = \mu_m \frac{K_i S_f}{K_m K_i + K_i S_f + S_f^2}. \quad (7)$$

Таким образом, для любого значения  $S_f$  на входе в ферментер значение  $D$  не может превышать или быть равным  $D^{\text{пред}}$ .

Величина продуктивности ограничена максимальным значением  $\text{max} Q_P$ , которая рассчитывается по соотношению

$$\text{max} Q_P = \frac{\mu_m P_m}{4 \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right]}. \quad (8)$$

Заданная продуктивность процесса  $Q_p$  должна быть меньше максимальной:

$$Q_p < \max Q_p. \quad (9)$$

Значения протока и концентрации субстрата на входе в ферментатор, отвечающие максимальной продуктивности, определяются следующими зависимостями:

$$D(\max Q_p) = \frac{\mu_m}{2 \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right]}; \quad (10)$$

$$S_f(\max Q_p) = \frac{0,5 P_m}{Y_{X/S} \left\{ \alpha + \frac{2\beta}{\mu_m} \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right] \right\}} + (K_m K_i)^{1/2}. \quad (11)$$

При заданной продуктивности величина протока ограничена значениями  $D_1^*$  и  $D_2^*$ :

$$D = D_1^* = \frac{\mu_m}{2 \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right]} \times \left[ 1 - \sqrt{1 - \frac{4Q_p}{\mu_m P_m} \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right]} \right]; \quad (12)$$

$$D = D_2^* = \frac{\mu_m}{2 \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right]} \times \left[ 1 + \sqrt{1 - \frac{4Q_p}{\mu_m P_m} \left[ 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} + 1 \right]} \right], \quad (13)$$

и действительное значение  $D$  должно находиться в пределах

$$D_1^* < D < D_2^*. \quad (14)$$

Значение концентрации субстрата в потоках  $D_1^*$  и  $D_2^*$  можно определить из следующих выражений:

$$S_{f_1}(D_1^*) = \frac{B(D_1^*)}{2} \left[ 1 + \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D_1^*)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D_1^* + \beta)}; \quad (15)$$

$$S_{f_2}(D_2^*) = \frac{B(D_2^*)}{2} \left[ 1 - \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D_2^*)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D_2^* + \beta)}. \quad (16)$$

Аналогично тому, как существуют предельные значения протока, отвечающие заданной продуктивности, можно говорить и о предельных концентрациях субстрата, ограничивающих область возможных параметров процесса. С этой целью методом нелинейного программирования (в частности, методом половинного деления) можно найти максимальное значение концентрации субстрата  $S_{f_1}^{\max}$  и соответствующее ему значение протока  $D^{\max}$  путем исследования функции  $S_f$  по  $D$ :

$$S_f = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 + \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)}, \quad (17)$$

и минимальные значения  $S_{f_2}^{\min}$  и  $D^{\min}$  путем минимизации функции  $S_f$  по  $D$ :

$$S_f = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 - \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)}. \quad (18)$$

Найденные таким образом значения протоков  $D_1^*$  и  $D_2^*$ , соответствующие им значения концентрации субстрата  $S_{f_1}(D_1^*)$  и  $S_{f_2}(D_2^*)$ , а также значения предельных протоков  $D^{\max}$  и  $D^{\min}$  и соответствующие им значения концентрации субстрата  $S_{f_1}(D^{\max})$  и  $S_{f_2}(D^{\min})$  определяют область возможных значений  $S_f$  и  $D$ , обеспечивающих заданную продуктивность  $Q_p$ .

В качестве примера рассмотрим синтез L(+)-молочной кислоты с использованием констант (см. табл. 1).

Максимальная продуктивность по (8):  $\max Q_p = 4,09$  г/(л·ч).

Задаем продуктивность процесса с учетом (9):  $Q_p = 3,0$  г/(л·ч).

Вычисляем минимальное значение протока по (12):  $D_1^* = 0,0791$  ч<sup>-1</sup>.

Вычисляем концентрацию субстрата в потоке  $D_1^*$  по (15):  $S_{f_1}(D_1^*) = 25,18$  г/л.

Вычисляем максимальное значение протока по (13):  $D_2^* = 0,2481$  ч<sup>-1</sup>.

Вычисляем концентрацию субстрата в потоке  $D_2^*$  по выражению (16):  $S_{f_2}(D_2^*) = 15,175$  г/л.

Методом нелинейного программирования по выражению (15) находим значение максимального протока:  $D^{\max} = 0,11$  ч<sup>-1</sup>, и соответствующую ему концентрацию субстрата:

$$S_{f_1}(D^{\max}) = 37,31$$
 г/л.

Методом нелинейного программирования по выражению (16) находим значение минимального протока:  $D^{min}=0,22 \text{ ч}^{-1}$ , и соответствующую ему концентрацию субстрата:

$$S_{f2}(D^{min})=13,51 \text{ г/л.}$$

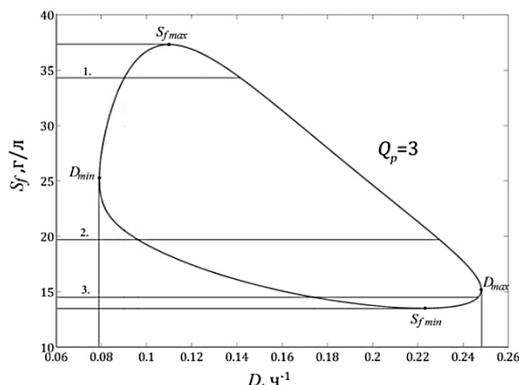


Рис. 2. Портрет области, определяющей значения протока  $D$  и концентрации субстрата на входе в ферментатор  $S_f$  при заданной продуктивности  $Q_p=3,0 \text{ г/(л·ч)}$

Fig. 2. Portrait of the area defining the  $S_f$  and  $D$  values

Полученные данные используем при построении портрета области, определяющей значения  $S_f$  и  $D$  (см. рис. 2). Характерные точки на портрете в наших обозначениях:

Таблица 2. Расчетные соотношения и результаты расчета стационарных процессов синтеза L(+)-молочной кислоты с продуктивностью  $Q_p=3,0 \text{ г/(л·ч)}$

Table 2. Comparison of Part I process parameters for  $Q_p=3.0 \text{ g/(l h)}$  and  $S_f=34.24 \text{ g/l}$

Варьируемая переменная		Расчетное соотношение	Результаты расчета
Диапазон изменений	Принятое значение		
<i>Первый вариант</i>			
$S_{f1}(D_1^*) < S_f < S_{f1}^{max}$ (по линии 1)	$S_f = 34,24 \text{ г/л}$	$S_f \cdot \frac{B(D)}{2} \left[ 1 + \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] - \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)} = 0$	$D_1 = 0,09 \text{ ч}^{-1};$ $D_2 = 0,1424 \text{ ч}^{-1}$
$S_{f1}(D_2^*) < S_f < S_{f1}(D_1^*)$ (по линии 2)	$S_f = 19,6 \text{ г/л}$	$S_f \cdot \frac{B(D)}{2} \left[ 1 - \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] - \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)} = 0$	$D_1 = 0,10 \text{ ч}^{-1}$
		$S_f \cdot \frac{B(D)}{2} \left[ 1 + \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] - \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)} = 0$	$D_2 = 0,232 \text{ ч}^{-1}$
$S_f^{min} < S_f < S_{f1}(D_2^*)$ (по линии 3)	$S_f = 14,66 \text{ г/л}$	$S_f \cdot \frac{B(D)}{2} \left[ 1 - \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] - \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)} = 0$	$D_1 = 0,17 \text{ ч}^{-1};$ $D_2 = 0,2473 \text{ ч}^{-1}$
<i>Второй вариант</i>			
$D_1^* < D < D_2^*$	$D = 0,15 \text{ ч}^{-1}$	$S_f^1 = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 + \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)}$	$S_f^1 = 22,87 \text{ г/л}$
		$S_f^2 = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 - \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)}$	$S_f^2 = 15,90$ $S_f^2 = 15,90 \text{ г/л}$

$$D_{min} = D_1^*; D_{max} = D_2^*;$$

$$S_{fmax} = S_{f1}(D^{max}); S_{fmin} = S_{f2}(D^{min}).$$

По координатам обозначенных на портрете ограничивающих линий 1, 2, 3, воспроизведенных по уравнениям (5) и (6), в дальнейшем будут рассчитываться показатели  $S_f$  и  $D$  для технологического процесса (см. рис. 2).

### ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Поскольку все три показателя –  $S_f$ ,  $D$  и  $Q_p$ , взаимосвязаны по уравнениям (5) и (6), постановка задачи формулируется в двух вариантах. Для обоих вариантов принятой является величина продуктивности, рассчитанная по уравнению (9).

По первому варианту задается значение концентрации субстрата  $S_f$  из области  $Q_p$  и определяется значение протока  $D$ , обеспечивающего принятую продуктивность.

Для первого варианта область возможных концентраций субстрата  $S_f$  делится на три части (на рис. 2 они ограничены горизонтальными линиями 1–3). Такое деление необходимо, так как для каждой части используются свои расчетные соотношения (табл. 2).

В первой части, расположенной выше линии 1, концентрация субстрата меняется в пределах от  $S_f^1(D_1^*)$  до  $S_f^{max}$ . Для области, представленной на рис. 2, она составляет от 25,18 до 37,31 г/л. Принятое нами в качестве примера значение концентрации, равное 34,24 г/л, позволило путем решения нелинейного уравнения получить два значения протока –  $D_1 = 0,09 \text{ ч}^{-1}$ ,  $D_2 = 0,1424 \text{ ч}^{-1}$ , которые обеспечивают заданную продуктивность  $Q_P = 3,0 \text{ г/(л·ч)}$  (см. табл. 2). Оба протока соответствуют стационарным режимам протекания процесса, но характеризуются различием значений таких показателей, как концентрация биомассы,  $X$ , концентрация субстрата,  $S$ , и концентрация молочной кислоты,  $P$ , в аппарате (табл. 3).

Решение нелинейных уравнений позволяет определить величину протоков и в двух других диапазонах концентрации субстрата (см. табл. 2). Важно отметить, что в каждом случае получают два значения протока, соответствующих стационарным режимам синтеза молочной кислоты.

**Таблица 3.** Показатели стационарных процессов синтеза молочной кислоты при концентрации субстрата в питании  $S_f = 34,21 \text{ г/л}$  и продуктивности  $Q_P = 3,0 \text{ г/(л·ч)}$

**Table 3.** Parameters of the stationary process of lactic acid synthesis

Величина протока, $D, \text{ч}^{-1}$	Показатель		
	$X, \text{г/л}$	$S, \text{г/л}$	$P, \text{г/л}$
0,09	7,54	15,39	33,33
0,1424	5,85	19,60	21,13

Значения  $X$ ,  $S$  и  $P$  получены путем решения уравнений (1)–(4).

По второму варианту задается значение протока, которое согласно выражению (14) должно находиться в пределах  $D_1^* < D < D_2^*$ , и вычисляются два значения концентрации субстрата на входе в ферментатор –  $S_f^1$  и  $S_f^2$  (см. табл. 2).

В результате решения уравнений получаем входные координаты двух стационарных процессов синтеза –  $(D, S_f^1)$  и  $(D, S_f^2)$ .

Для примера величина протока  $D$  была выбрана равной  $0,15 \text{ ч}^{-1}$ . Решение двух нелинейных уравнений (см. табл. 2) позволило определить концентрации субстрата, поступающего в ферментатор, которые обеспечивают стационарные режимы синтеза кислоты при заданной продуктивности –  $Q_P = 3,0 \text{ г/(л·ч)}$ . В табл. 4 приведены основные показатели этих процессов.

**Таблица 4.** Показатели стационарных процессов синтеза молочной кислоты при протоке  $D = 0,15 \text{ ч}^{-1}$  и продуктивности  $Q_P = 3,0 \text{ г/(л·ч)}$

**Table 4.** The parameters of the process when  $D = D_{max}$  and  $D = D_{min}$

Концентрация субстрата на входе в ферментатор, $S_f, \text{г/л}$	Показатель		
	$S, \text{г/л}$	$X, \text{г/л}$	$P, \text{г/л}$
22,87	15,72	5,66	20,0
15,90	1,75	5,66	20,0

Значения  $X$ ,  $S$ ,  $P$  получены путем решения уравнений (1)–(4).

Как следует из данных, представленных в табл. 4, при постоянном протоке показатели стационарных режимов отличаются лишь показателем концентрации субстрата в ферментаторе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представлен подход к оценке стационарных состояний биотехнологических процессов с нелинейной кинетикой биосинтеза, рассмотренный на примере процессов получения молочной кислоты. Кинетика процесса соотносится с использованием штамма микроорганизмов, потребляющего основной субстрат и не воспроизводящего побочных продуктов. Существует множество штаммов, использующих сырье наряду с основным субстратом и воспроизводящих основной субстрат в процессе синтеза, а также образующих в достаточном количестве побочные продукты, которые в отдельных случаях представляют самостоятельную ценность [16–21]. Математические модели таких процессов имеют, конечно же, более сложный характер, однако, мы полагаем, что настоящая методология может быть успешно использована и в этих вариантах.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Смирнов В. А. Пищевые кислоты. М.: Легкая и пищевая промышленность, 1983. 264 с.
2. Mirasol F. Lactic acid prices falter as competition toughen // Chemical Market Reporter. 1999. Vol. 255, no. 9. P. 16.
3. Datta R., Henry M. Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies – a review // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. 2006. Vol. 81, no. 7. P. 1119–1129. <https://doi.org/10.1002/jctb.1486>.
4. Wee Y.-J., Kim J.-N., Ryu H.-W. Biotechnological production of lactic acid and its recent applications // Food Technology and Biotechnology. 2006. Vol. 44, no. 2. P. 163–172.
5. Vijayakumar J., Aravindan R., Viruthagiri T. Recent trends in the production, purification and application of lactic acid // Chemical and Biochemical Engineering. 2008. Vol. 22, no. 2. P. 245–264.
6. Komesu A., de Oliveira J. A. R., da Silva Martins L. H., Wolf Maciel M. R., Maciel Filho R. Lactic acid production to purification: a review // Biore-sources. 2017. Vol. 12, no. 2. P. 4364–4383. <https://doi.org/10.15376/biores.12.2.Komesu>.
7. Hofvendahl K., Hahn-Hägerdal B. Factors af-

fecting the fermentative lactic acid production from renewable resources // *Enzyme and Microbial Technology*. 2000. Vol. 26, no. 2-4. P. 87–107. [https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(99\)00155-6](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(99)00155-6).

8. Gordeev L. S., Koznov A. V., Skichko A. S., Gordeeva Y. L. Unstructured mathematical models of lactic acid biosynthesis kinetics: a review // *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*. 2017. Vol. 51, no. 2. P. 175–190. <https://doi.org/10.1134/S0040579517020026>.

9. Bouguettoucha A., Balannec B., Amrane A. Unstructured models for lactic acid fermentation – a review // *Food Technology and Biotechnology*. 2011. Vol. 49, no. 1. P. 3–12.

10. Gordeeva Y. L., Rudakovskaya E. G., Gordeeva E. L., Borodkin A. G. Mathematical modeling of biotechnological process of lactic acid production by batch fermentation: a review // *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*. 2017. Vol. 51, no. 3. P. 282–298. <https://doi.org/10.1134/S0040579517030058>.

11. Henson M. A., Seborg D. E. Nonlinear control strategies for continuous fermenters // *Chemical Engineering Science*. 1992. Vol. 47, no. 4. P. 821–835. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(92\)80270-M](https://doi.org/10.1016/0009-2509(92)80270-M).

12. Kumar G. P., Subrahmanya S. J. V. K., Chidambaram M. Periodic operation of a bioreactor with input multiplicities // *Canadian Journal of Chemical Engineering*. 1993. Vol. 71, no. 5. P. 766–770. <https://doi.org/10.1002/cjce.5450710515>.

13. Ruan L., Chen X. D. Comparison of several periodic operations of a continuous fermentation process // *Biotechnology Progress*. 1996. Vol. 12, no. 2. P. 286–288. <https://doi.org/10.1021/bp960006l>.

14. Saha P., Patwardhan S. C., Ramahandra R. V. S. Maximizing productivity of a continuous fermenter using nonlinear adaptive optimizing control // *Biotechnology and Bioprocess Engineering*. 1999. Vol. 20. P. 15–21. <https://doi.org/10.1007/S004490050553>.

15. Гордеева Ю. Л., Меньшутина Н. В., Гордеева Е. Л., Комиссаров Ю. А. Алгоритм обеспечения реальных условий множественности в

процессах микробиологического синтеза при заданной величине протока // *Вестник Астраханского государственного технического университета*. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. 2016. N 2. С. 60–72.

16. Gonzales K., Tebbano S., Lapes F., Thorigne A., Givry S., Dumar D., et al. Modeling the continuous lactic acid production process from wheat flour // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2016. Vol. 100. P. 147–159. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6949-7>.

17. Vazquez J. A., Murado M. A. Unstructured mathematical model for biomass, lactic acid and bacteriocin production by lactic acid bacteria in batch fermentation // *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2008. Vol. 83, no. 1. P. 91–96. <https://doi.org/10.1002/jctb.1789>.

18. Nandasana A. D., Kumar S. Kinetic modeling of lactic acid production from molasses using *Enterococcus faecalis* RKY1 // *Biochemical Engineering Journal*. 2008. Vol. 38, no. 3. P. 277–284. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2007.07.014>.

19. Djukić-Vuković A. P., Mojović L. V., Vukašinić-Sekulić M. S., Nikolić S. B., Pejin J. D. Integrated production of lactic acid and biomass on distillery stillage // *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2013. Vol. 36, no. 9. P. 1157–1164. <https://doi.org/10.1007/s00449-012-0842-x>.

20. Flores-Albino B., Arias L., Gómez J., Castillo A., Gimeno M., Shirai K. Chitin and L(+)-lactic acid production from crab (*Callinectes bellicosus*) wastes by fermentation of *Lactobacillus* sp. B2 using sugar cane molasses as carbon source // *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2012. Vol. 35, no 7. P. 1193–1200. <https://doi.org/10.1007/s00449-012-0706-4>.

21. García-Diéguez C., Salgado J. M., Roca E., Domínguez J. M. Kinetic modelling of the sequential production of lactic acid and xylitol from vine trimming wastes // *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2011. Vol. 34, no 7. P. 869–878. <https://doi.org/10.1007/s00449-011-0537-8>.

## REFERENCES

1. Smirnov V.A. *Food acids*. Moscow: Legkaya i pishchevaya promyshlennost'; 1983. 264 p. (In Russian).

2. Mirasol F. Lactic acid prices falter as competition toughen. *Chemical Market Reporter*. 1999;255(9):16.

3. Datta R., Henry M. Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies – a review. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2006;81(7):1119–1129. <https://doi.org/10.1002/jctb.1486>.

4. Wee Y.-J., Kim J.-N., Ryu H.-W. Biotechnological production of lactic acid and its recent applications. *Food Technology and Biotechnology*. 2006;44(2):163–172.

5. Vijayakumar J., Aravindan R., Viruthagiri T. Recent trends in the production, purification and

application of lactic acid. *Chemical and Biochemical Engineering*. 2008;22(2):245–264.

6. Komesu A., de Oliveira J. A. R., da Silva Martins L. H., Wolf Maciel M. R., Maciel Filho R. Lactic acid production to purification: a review. *Bioreources*. 2017;12(2):4364–4383. <https://doi.org/10.15376/biores.12.2.Komesu>.

7. Hofvendahl K., Hahn-Hägerdal B. Factors affecting the fermentative lactic acid production from renewable resources. *Enzyme and Microbial Technology*. 2000;26(2-4):87–107. [https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(99\)00155-6](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(99)00155-6).

8. Gordeev L. S., Koznov A. V., Skichko A. S., Gordeeva Y. L. Unstructured mathematical models of lactic acid biosynthesis kinetics: a review. *Theo-*

retical Foundations of Chemical Engineering. 2017; 51(2):175–190. <https://doi.org/10.1134/S0040579517020026>.

9. Bouguettoucha A., Balannec B., Amrane A. Unstructured models for lactic acid fermentation – a review. *Food Technology and Biotechnology*. 2011;49(1):3–12.

10. Gordeeva Y. L., Rudakovskaya E. G., Gordeeva E. L., Borodkin A. G. Mathematical modeling of biotechnological process of lactic acid production by batch fermentation: a review. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*. 2017;51(3):282–298. <https://doi.org/10.1134/S0040579517030058>.

11. Henson M. A., Seborg D. E. Nonlinear control strategies for continuous fermenters. *Chemical Engineering Science*. 1992;47(4):821–835. [https://doi.org/10.1016/0009-2509\(92\)80270-M](https://doi.org/10.1016/0009-2509(92)80270-M).

12. Kumar G. P., Subrahmanya S. J. V. K., Chidambaram M. Periodic operation of a bioreactor with input multiplicities. *Canadian Journal of Chemical Engineering*. 1993;71(5):766–770. <https://doi.org/10.1002/cjce.5450710515>.

13. Ruan L., Chen X. D. Comparison of several periodic operations of a continuous fermentation process. *Biotechnology Progress*. 1996;12(2):286–288. <https://doi.org/10.1021/bp960006l>.

14. Saha P., Patwardhan S. C., Ramahandra R. V. S. Maximizing productivity of a continuous fermenter using nonlinear adaptive optimizing control. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*. 1999;20:15–21. <https://doi.org/10.1007/S004490050553>.

15. Gordeeva Y. L., Menshutina N. V., Gordeeva E. L., Komissarov Y. A. Algorithms ensuring the real conditions of multiplicity in the microbiological synthesis processes at the given dilution rate. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika, informatika = Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Management,*

*Computer Sciences and Informatics*. 2016;2:60–72. (In Russian).

16. Gonzales K., Tebbano S., Lapes F., Thorigne A., Givry S., Dumar D., et al. Modeling the continuous lactic acid production process from wheat flour // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2016. Vol. 100. P. 147–159. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6949-7>.

17. Vazquez J. A., Murado M. A. Unstructured mathematical model for biomass, lactic acid and bacteriocin production by lactic acid bacteria in batch fermentation. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 2008;83(1):91–96. <https://doi.org/10.1002/jctb.1789>.

18. Nandasana A. D., Kumar S. Kinetic modeling of lactic acid production from molasses using *Enterococcus faecalis* RKY1. *Biochemical Engineering Journal*. 2008;38(3):277–284. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2007.07.014>.

19. Djukić-Vuković A. P., Mojović L. V., Vukašinić-Sekulić M. S., Nikolić S. B., Pejin J. D. Integrated production of lactic acid and biomass on distillery stillage. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2013;36(9):1157–1164. <https://doi.org/10.1007/s00449-012-0842-x>.

20. Flores-Albino B., Arias L., Gómez J., Castillo A., Gimeno M., Shirai K. Chitin and L(+)-lactic acid production from crab (*Callinectes bellicosus*) wastes by fermentation of *Lactobacillus* sp. B2 using sugar cane molasses as carbon source. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2012;35(7):1193–1200. <https://doi.org/10.1007/s00449-012-0706-4>.

21. García-Diéguez C., Salgado J. M., Roca E., Domínguez J. M. Kinetic modelling of the sequential production of lactic acid and xylitol from vine trimming wastes. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2011;34(7):869–878. <https://doi.org/10.1007/s00449-011-0537-8>.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

##### Ю. Л. Гордеева,

к.т.н., доцент, заведующая кафедрой информационных технологий, математики и физики, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К. И. Скрябина, 109472, г. Москва, ул. Акад. Скрябина, 23, Российская Федерация, [gordulia32@gmail.com](mailto:gordulia32@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0002-3059-794X>

##### Б. А. Ульянов,

д.т.н., профессор, Ангарский государственный технический университет, 665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60, Российская Федерация,

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

##### Yuliya L. Gordeeva,

Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Head of the Department of Information Technologies, Mathematics and Physics, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA named after K. I. Skryabin, 23, Akademik Skryabin St., Moscow, 109472, Russian Federation, [gordulia32@gmail.com](mailto:gordulia32@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0002-3059-794X>

##### Boris A. Ul'yanov,

Dr. Sci. (Engineering), Professor, Angarsk State Technical University, 60, Tchaikovsky St., Angarsk, 665835, Russian Federation, [ulyanovba@mail.ru](mailto:ulyanovba@mail.ru)

ulyanovba@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-3025-0743>

<https://orcid.org/0000-0002-3025-0743>

**Е. Л. Гордеева,**  
к.т.н., доцент,  
Российский химико-технологический  
университет им. Д. И. Менделеева,  
125047, г. Москва, Миусская пл., 9,  
Российская Федерация,  
Elena.Gordeeva311@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1036-2887>

**Elena L. Gordeeva,**  
Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor,  
Mendeleev University of Chemical Technology,  
9, Miusskaya Sq., Moscow, 125047,  
Russian Federation,  
Elena.Gordeeva311@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-1036-2887>

#### **Вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### **Contribution of the authors**

The authors contributed equally to this article.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Conflict interests**

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

*Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

*The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.*

#### **Информация о статье**

Поступила в редакцию 11.07.2021.  
Одобрена после рецензирования 15.11.2021.  
Принята к публикации 30.11.2021.

#### **Information about the article**

*The article was submitted 11.07.2021.  
Approved after reviewing 15.11.2021.  
Accepted for publication 30.11.2021.*