

УДК 574.6.663.1

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НЕПРЕРЫВНОЙ ФЕРМЕНТАЦИИ ПОЛУЧЕНИЯ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ. ОБЗОР

© 2021 г. Е. Л. Гордеева<sup>а, \*</sup>, Л. В. Равичев<sup>а</sup>, А. Г. Бородкин<sup>а</sup>, Ю. Л. Гордеева<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

<sup>б</sup>Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина, Москва, Россия

\*e-mail: l.s.gordeev@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.02.2021 г.

После доработки 08.07.2021 г.

Принята к публикации 12.07.2021 г.

Приведены результаты анализа математических моделей процесса непрерывной ферментации молочной кислоты. Математические модели представлены уравнениями следующих типов: уравнения с кинетикой образования молочной кислоты штаммами, потребляющими только основной субстрат (чаще всего глюкозу) и не образующими побочных продуктов; штаммами, образующими побочные продукты; штаммами, потребляющими кроме основного субстрата еще и субстрат, образующий в процессе синтеза из соответствующего компонента сырья; штаммами, использующими как субстрат из компонента, образуемого в процессе синтеза, так и одновременно образующими побочный продукт в достаточно больших количествах. Кинетические соотношения учитывают ингибирование биомассой ( $X$ ), субстратом ( $S$ ) и продуктом ( $P$ ). Приведены результирующие соотношения для концентраций получаемых продуктов (в общем случае  $X, S, P, V$ ), а также, что наиболее важно, получены оценки входных показателей (в общем случае  $D, S_0, M_0$ ), обеспечивающих реальное осуществление технологии. Приведены расчетные соотношения и алгоритмы вычисления показателей в различных вариантах постановки задач. В большинстве решений отмечена возможность получения показателей, обеспечивающих множество реализующих технологий. Приведен ряд данных по сырьевым источникам, использованных в опубликованных научных работах. Приведена таблица алгоритмов вычисления показателей стационарных состояний с численными примерами вычисления показателей стационарных состояний.

**Ключевые слова:** молочная кислота, непрерывная ферментация, математическое моделирование

**DOI:** 10.31857/S0040357121060038

### ВВЕДЕНИЕ

Исследование кинетики биотехнологического процесса получения молочной кислоты и анализ периодического способа ферментации [1, 2] показали большой интерес исследователей к процессу синтеза с использованием штаммов, продуцирующих молочную кислоту.

В работе [3] отмечается, что молочная кислота рассматривается как один из наиболее полезных продуктов, используемых в пищевой промышленности, текстильной и фармацевтической, в химической в качестве сырьевого материала для производства пропиленгликоля, акриловой кислоты, ацетальдегида и др. Интерес к молочной кислоте возрос из-за возможности ее использования в качестве мономера для получения биоразлагаемых полимеров (PLA).

В работе [4] показана потенциальная возможность использования молочной кислоты для производства различных продуктов.

Обширное исследование по достижениям в области производства молочной кислоты микробиологической ферментацией приведено в [5]. Статья содержит 326 научных ссылок. Ниже приведем содержание основных разделов статьи: 1. Введение. 2. Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту. 3. Альтернативные виды субстратов для получения молочной кислоты. 4. Достижения в процессах ферментации для увеличения производства молочной кислоты. 5. Улучшенные ферментации с высокой плотностью клеток.

Естественно, ключевым элементом, определяющим биотехнологию процесса, является подбор микроорганизмов. В работе [6] приведен перечень микроорганизмов, продуцирующих молоч-

**Таблица 1.** Литературные данные по сырьевым материалам для получения молочной кислоты

Сырье	Микроорганизм	$P$ , г/л	$Q_p$ , г/(л ч)	Литературный источник
Меласса	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> NCJMB 8130	90.0	3.8	[7]
	<i>Enterococcus faecalis</i> RKY1	95.7	4.0	[8]
Рожь	<i>Lactobacillus paracasei</i> № 8	84.5	2.4	[9]
Сладкое сорго	<i>Lactobacillus paracasei</i> № 8	81.5	2.7	[9]
	<i>Lactobacillus paracasei</i> № 8	106.0	3.5	[10]
Пшеница	<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i> ATCC 19435	106.0	1.0	[11]
	<i>Enterococcus faecalis</i> RKY1	102.0	4.8	[12]
Зерно	<i>Enterococcus faecalis</i> RKY1	63.5	0.5	[12]
	<i>Lactobacillus amylovorus</i> ATCC 33620	10.1	0.8	[13]
Таниока	<i>Lactobacillus amylovorus</i> ATCC 33620	4.8	0.2	[13]
Картофель	<i>Lactobacillus amylovorus</i> ATCC 33620	4.2	0.1	[14]
Рис	<i>Lactobacillus</i> sp. RKY2	129.0	2.9	[14]
Ячмень	<i>Lactobacillus casei</i> NRRL B-441	162.0	3.4	[15]
	<i>Lactobacillus amylophilus</i> GV6	27.3	0.3	[16]
Целлюлоза	<i>Lactobacillus coryniformis</i> ssp. <i>torquens</i> ATCC 25600	24.0	0.5	[17]
Кукуруза	<i>Rhizopus</i> sp. МК-96-1196	24.0	0.3	[18]
Отходы бумаги	<i>Lactobacillus coryniformis</i> ssp. <i>torquens</i> ATCC 25600	23.1	0.5	[19]
	<i>Rhizopus oryzae</i> NRRL 395	49.1	0.7	[20]
Древесина	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> NRRL B-441	108.0	0.9	[21]
	<i>Enterococcus faecalis</i> RKY1	93.0	1.7	[22]
Сыворотка	<i>Lactobacillus helveticus</i> R211	66.0	1.4	[23]
	<i>Lactobacillus casei</i> NRRL B-441	46.0	4.0	[24]

ную кислоту. Перечень достаточно впечатляющий (61 наименование). Здесь же приведены типы субстратов, потребляемых микроорганизмами. Однако, как будет показано ниже, естественно, не все обозначенные микроорганизмы привлекли внимание с целью разработки биотехнологии.

Обеспечение возможности разработки биотехнологического процесса получения молочной кислоты связано с подбором сырьевых источников с относительно невысокой стоимостью последних. В табл. 1 [3] обозначены относительно дешевые сырьевые компоненты для получения молочной кислоты. В этой же таблице приведены данные по продуктивности, достигаемой при культивировании на различных видах сырья. Естественно, табл. 1 не исчерпывает весь список возможных сырьевых материалов для получения молочной кислоты.

Важным компонентом для разработки технологии процесса является формирование уравнений кинетики процесса, определяющей скорость развития популяции микроорганизмов и, как следствие, интенсивность образования молочной

кислоты. Кинетические соотношения приведены в обзоре [1] и отдельно в данной публикации не рассматриваются. Отметим только, что вид кинетических соотношений чаще всего определяет и математические выражения конкретной математической модели непрерывного процесса, так как в различных кинетических соотношениях учитываются или не учитываются условия ингибирования для конкретного штамма микроорганизмов.

Математические модели процессов непрерывного ферментирования условно можно представить тремя группами, определяемыми видами штаммов. Группа математических моделей, которая ориентирована на штаммы микроорганизмов, потребляющих только основной субстрат (чаще всего глюкозу) и не образующих побочных продуктов (или их незначительное количество); группа штаммов микроорганизмов, образующих побочный продукт в достаточно большом количестве и иногда весьма ценного; группа штаммов микроорганизмов, использующих кроме основного субстрата компоненты сырья, воспроизво-

**Таблица 2.** Численные значения констант

$Y_{X/S}$ , г/г	$\alpha$ , г/г	$\beta$ , ч <sup>-1</sup>	$\mu_{\max}$ , ч <sup>-1</sup>	$P_{\max}$ , г/л	$K_m$ , г/л	$K_i$ , г/л
0.4	2.2	0.2	0.48	50	1.2	22

дящего основной субстрат в процессе синтеза (образующие или не образующие побочные продукты).

Отметим еще некоторые особенности при математическом моделировании непрерывной ферментации. Это, прежде всего, необходимость получения оценок входных показателей, обеспечивающих возможность реального осуществления процесса. И еще одна особенность заключается в том, что результаты моделирования дают возможность получить множество оценок входных показателей для одного и того же значения продуктивности по молочной кислоте  $Q_p$ , г/(л ч), где  $Q_p = PD$ ;  $P$  – концентрация молочной кислоты, г/л;  $D$  – величина протока, ч<sup>-1</sup>. Имеется возможность получить оценки для оптимальных условий:  $\max Q_p$  и др.

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА НЕПРЕРЫВНОЙ ФЕРМЕНТАЦИИ

Система уравнений математической модели процесса, относящейся к первой группе для штаммов микроорганизмов, потребляющих только основной субстрат и не образующих побочных продуктов, имеет следующий вид:

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

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

$$-DP + (\alpha\mu + \beta) X = 0. \quad (3)$$

Система (1)–(3) представлена в нескольких публикациях, приведенных ниже.

Вычисление показателей технологического процесса по решению (1)–(3) зависит от вида выражения для удельной скорости роста  $\mu$ . Достаточно полный обзор по видам кинетических соотношений для  $\mu$  приведен в публикациях [1, 2] и здесь не приводится, за исключением тех вариантов, которые используются в настоящем обзоре. Практически первое соотношение для  $\mu$  получено в работе [25] и имеет вид

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S}. \quad (4)$$

Более сложное соотношение использовано в работе [26]:

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S + S^2/K_i}. \quad (5)$$

Однако, так же как и (4), выражение (5) учитывает ингибирование только концентрацией субстрата  $S$  и для моделирования непрерывного процесса используется крайне редко.

Наиболее часто при моделировании используется уравнение для удельной скорости роста в виде

$$\mu = \mu_{\max} \left(1 - \frac{P}{P_{\max}}\right) \frac{S}{K_S + S + S^2/K_i}, \quad (6)$$

в котором учитывается ингибирование концентрацией субстрата  $S$  и продукта  $P$  (молочной кислоты).

В табл. 2 приведен перечень констант с числовыми значениями [27, 28], которые использованы в большинстве численных расчетов при моделировании.

### СТАЦИОНАРНЫЕ СОСТОЯНИЯ

В публикациях [29–31] приведено аналитическое решение системы (1)–(3), (6). В этих же публикациях сформированы блок-схемы алгоритмов для вычисления показателей стационарных состояний в различных вариантах постановок задач. В обобщенной форме эти алгоритмы приведены в табл. 3.

В алгоритмах табл. 3 кроме исходных данных использованы константы табл. 2. В публикациях [29–31] приведены численные примеры реализации алгоритмов.

Графическая интерпретация стационарных состояний приведена в работах [29, 31–35].

Отражены следующие особенности:

экстремальный характер зависимости продуктивности  $Q_p$ , г/(л ч) от  $S_f$  при заданном  $D$  и от  $D$  при заданном  $S_f$ , а также концентрации  $P$ , г/л от  $S_f$  при заданном  $D$ ;

наличие множественности стационарных состояний для одного и того же значения  $Q_p$ ;

ограниченное значение величины протока  $D = D^{\text{пред}}$ , ч<sup>-1</sup>, определяемое величиной скорости вымывания субстрата, “не успевшего” вступить в процесс синтеза.

Это подчеркивает наличие ограниченности области значений входных показателей  $S_f$  и  $D$ , обеспечивающих реальные условия существования технологии.

**Таблица 3.** Алгоритмы вычисления показателей стационарного состояния для системы (1)–(3), (6)

Литературный источник	Алгоритм	Исходные данные	Результат
[29]	Алгоритм 3	$S_f$ , г/л, $D$ , ч <sup>-1</sup>	$S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке; $Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность
	Алгоритм 4	$S_{fmin}$ , г/л, $S_{fmax}$ , г/л, $D$ , ч <sup>-1</sup>	$S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке при $\max Q_p$ , г/(л ч); $S^{max}$ , г/л – концентрация $S_f$ , г/л, для обеспечения $\max Q_p$ , г/(л ч); $\max Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность
[30]	Алгоритм 1	$D$ , ч <sup>-1</sup>	$S_f$ , г/л – концентрация в поступающем потоке; $S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке; $Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность
	Алгоритм 2	$S_f$ , г/л	$D$ , ч <sup>-1</sup> – величина протока; $S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке; $Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность
[31]	Алгоритм 1	$S_f$ , г/л, $D$ , ч <sup>-1</sup>	$S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке; $Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность
	Алгоритм 2	$S_{fmin}$ , г/л, $S_{fmax}$ , г/л, $D$ , ч <sup>-1</sup>	$S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке при $\max Q_p$ , г/(л ч); $S^{max}$ , г/л – концентрация $S_f$ , г/л, для обеспечения $\max Q_p$ , г/(л ч); $\max Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность
	Алгоритм 3	$D_{min}$ , ч <sup>-1</sup> , $D_{max}$ , ч <sup>-1</sup> , $S_f$ , г/л	$S$ , г/л, $X$ , г/л, $P$ , г/л – концентрации компонентов в выходном потоке при $\max Q_p$ , г/(л ч); $D$ , ч <sup>-1</sup> – величина протока, обеспечивающая $\max Q_p$ , г/(л ч); $\max Q_p$ , г/(л ч) – продуктивность

Два показателя относятся к формированию области реального обеспечения технологии и являются очень важными для оценки возможностей технологического процесса –  $D^{пред}$  и  $Q_p$ .

Вычисления  $D^{пред}$  приведены в публикациях [32, 33] по формуле

$$D^{пред} = \mu_m \frac{K_i S_f}{K_i K_S + K_i S_f + S_f}, \quad (7)$$

т.е. такое значение  $D$ , при котором субстрат вымывается из ферментера, “не успев” вступить в синтез. В этом случае  $X = 0$ ;  $P = 0$ ;  $S = S_f$ .

В этих же публикациях приведено максимально возможное  $D^{пред}$ :

$$\max D^{пред} = \frac{\mu_m}{1 + 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2}}, \quad (8)$$

которое определяется только значениями кинетических констант. Для  $\max D^{пред}$  получено значение  $S_f = (K_m K_i)^{1/2}$ .

Очевидно, что реальное значение  $D$  в технологии должно удовлетворять условию

$$0 < D < D^{пред}. \quad (9)$$

Второй показатель  $\max Q_p$  приведен в [32] и вычисляется по формуле

$$\max Q_p = \frac{\mu_m P_m}{4 \left[ 1 + 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} \right]}. \quad (10)$$

В работе [32] приведены также формулы вычисления показателей процесса:  $X^{opt}$ ,  $S^{opt}$ ,  $P^{opt}$ ,  $S_f^{opt}$ ,  $D^{opt}$  для  $\max Q_p$ . Общая постановка задачи оптимизации приведена в работе [36].

Область для оценки исходных показателей  $S_f$  и  $D$  формируется в виде зависимости для заданного  $Q_p < \max Q_p$ :

$$S_{f_{1,2}} = \frac{B(D)}{2} \left[ 1 \pm \sqrt{1 - \frac{4K_m K_i}{B^2(D)}} \right] + \frac{Q_p}{Y_{X/S}(\alpha D + \beta)}; \quad (11)$$

$$B(D) = K_i \left[ \frac{\mu_m (DP_m - Q_p)}{P_m D^2} - 1 \right]. \quad (12)$$

Соотношения (11)–(12) получены в [37]. В этой же публикации приведены координаты так называемых особых точек, ограничивающих область значений  $D$  и область значений  $S_f$ . Значения  $D_1$  – минимальное значение  $D$  для обоих уравнений (11) и (12);  $D_2$  – максимальное значение  $D$  для обоих уравнений (11) и (12):

$$D_{1,2} = \frac{\mu_m}{2 \left[ 1 + 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} \right]} \left[ 1 \mp \sqrt{\frac{4Q_p}{P_m \mu_m} \left[ 1 + 2 \left( \frac{K_m}{K_i} \right)^{1/2} \right]} \right]. \quad (13)$$

Приведен расчет значений  $S_f$ :  $S_f(D_1)$  и  $S_f(D_2)$ .

Еще две особые точки для области допустимых значений  $S_f^{\max}$  и  $S_f^{\min}$  вычислялись, используя необходимое условие по  $D$ :

$$\text{для } S_f^{\max}: \frac{dS_f}{dD} = 0; \quad \text{для } S_f^{\min}: \frac{dS_f}{dD} = 0. \quad (14)$$

Вычислены значения  $D$  для  $S_1^{\max}$  и  $D$  для  $S_2^{\min}$ . Таким образом, определили портрет допустимых значений  $S_f$  и  $D$  для любого  $Q_p < \max Q_p$ .

В работах [37–39] приведены соотношения, обосновывающие существование множественности стационарных состояний для рассматриваемого процесса. Более подробно этот вопрос рассмотрен в работах [33, 39]. В работе [33] приведены расчетные соотношения, по которым при заданном значении  $D$  в реальной технологии определяются два значения  $S_f$ , обеспечивающие одно и то же значение  $Q_p$ , т.е. существуют два технологических процесса. Приведены алгоритмы расчета показателей процесса в условиях множественности. Дан пример результатов численного расчета для двух стационарных состояний.

Более сложная задача решалась в [37], где в качестве исходного значения принималось  $S_f$  и вычислялись значения  $D$ , обеспечивающие одно и то же значение  $Q_p$ . В данном варианте область допустимых значений [37] разделяется на три части, для каждой из которых по заданному  $S_f$  используются свои расчетные соотношения. Однако, так же как и в [33], по каждому значению  $S_f$  получают два значения  $D$ , т.е. формируется два стационарных состояния для одного и того же значения  $Q_p$ . Приведены примеры численных расчетов для каждой из частей.

В работе [40] показано, что учет ингибирования в выражении для удельной скорости роста концентрацией биомассы и концентрацией продукта может быть выражен в более общей форме:

$$\mu = \mu_m \frac{S}{K_S + S} \left( 1 - \frac{X}{X_m} \right)^f \left( 1 - \frac{P}{P_m} \right)^h. \quad (15)$$

В этой же работе получены оценки для  $f$  и  $h$  при обработке шести экспериментов с различной концентрацией лактозы штамма *Lactobacillus casei*. Значения  $f$  и  $h$  по всем экспериментам были равными 0.5. И только один опыт показал  $f = 0.7$  при  $h = 0.5$ .

В последующем эти данные использовались при моделировании в процессах с другими штаммами микроорганизмов.

В работах [41, 42] при моделировании стационарных состояний рассматривалась возможность использования в технологии сырья, воспроизводящего основной субстрат в процессе синтеза [41], и использование штаммов микроорганизмов, образующих побочный продукт в достаточно больших количествах [42].

В работе [41] рассматривался и моделировался процесс получения молочной кислоты из пшеничной муки. В качестве компонента, воспроизводящего основной субстрат, использовалась мальтоза, в процессе гидролиза которой образовывался основной субстрат (глюкоза). Приведены расчетные соотношения для показателей стационарного процесса  $X$ ,  $P$ ,  $S$ ,  $M_0$  по решению уравнений модели вида

$$\mu X - DX = 0; \quad (16)$$

$$\frac{Y_p}{Y_x} \mu X - DP = 0; \quad (17)$$

$$-\frac{1}{Y_x} \mu X + k_M M + D(S_0 - S) = 0; \quad (18)$$

$$-k_M M + D(M_0 - M) = 0, \quad (19)$$

где  $M_0$  – концентрация мальтозы в поступающем потоке, г/л;  $S_0$  – концентрация глюкозы в поступающем потоке, г/л.

Удельная скорость роста микроорганизмов  $\mu$  использовалась в виде

$$\mu = \mu_m \frac{S}{K_S + S} \left( 1 - \frac{P}{P_m} \right)^h, \quad (20)$$

т.е. учитывалось ингибирование субстратом и продуктом.

Экспериментальные исследования выполнены в двух вариантах: 1)  $S_0 = 125$  г/л;  $M_0 = 60$  г/л; 2)  $S_0 = 115$  г/л;  $M_0 = 70$  г/л.

Получены оценки констант для (16)–(20), значения которых приведены в табл. 4 [41].

**Таблица 4.** Идентифицированные величины параметров модели

Параметр	Значение
$\mu_{\max}$ , ч <sup>-1</sup>	0.28
$P_{\max}$ , г/л	98.6
$Y_X$ , г(клеток)/г(глюкозы)	0.053
$Y_P$ , г(продукта)/г(клеток)	0.82
$K_M$ , ч <sup>-1</sup>	0.035
$K_S$ , г/л	0.5
$n$	3

Приведены численные значения показателей стационарных процессов, в том числе и оптимального ( $\max Q_p$ ).

В работе [42] приведены соотношения для расчета показателей процесса получения молочной кислоты с использованием штамма *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* ATCC 19435. Особенность процесса заключалась в том, что в отличие от стандартных условий при температуре выше 30°C образуется побочный продукт. Таким образом, удельная скорость роста использована в виде

$$r_X = \frac{\mu_m S_g X}{S_g + K_S + S_g^2/K_i} (1 - K_p P^*)^n. \quad (21)$$

Скорость образования продукта  $r_p$ :

$$r_p = \alpha r_X + \beta X. \quad (22)$$

Скорость образования побочного продукта  $r_{p2}$ :

$$r_{p2} = \alpha_a r_X + \beta_a X. \quad (23)$$

При стандартных условиях (рН 6.0 и 30°C) побочный продукт не образуется. Для этих условий  $n = 2.06$ ;  $\alpha = 13.2$ ;  $\beta = 6.45 \times 10^{-2}$ .

Зависимость параметров процесса от температуры принята в форме

$$\text{параметр} = A_1 e^{-\frac{E_1}{RT}} + A_2 e^{-\frac{E_2}{RT}}. \quad (24)$$

Значения для  $\alpha_a$ :  $A_1 = 2.88$ ;  $E_1 = 53.9$ . Для  $\beta_a$ :  $A_1 = 2.97 \times 10^{-2}$ ;  $E_1 = 543$ ;  $A_2, E_2$  не указаны.

Температурная зависимость изучалась в области температур от 30 до 37°C.

В публикации [43] разработана более сложная математическая модель для описания стационарного состояния в ферментере с использованием штамма *Lactococcus lactis* NZ133.

Сложность математической модели заключается в том, что она включает большое число констант. Уравнения модели:

$$\mu_m \left( \frac{S}{K_{SX} + S} \right) \left( 1 - \frac{P - P_{iX}}{P_{mX} - P_{iX}} \right) \times \left( \frac{K_{iX}}{K_{iX} + S} \right) X - DX = 0; \quad (25)$$

$$q_{P_{\max}} \left( \frac{S}{K_{SP} + S} \right) \left( 1 - \frac{P - P_{iP}}{P_{mP} - P_{iP}} \right) \times \left( \frac{K_{iP}}{K_{iP} + S} \right) X - DP = 0; \quad (26)$$

$$D(S_0 - S) - q_{S_{\max}} \left( \frac{S}{K_{SS} + S} \right) \times \left( 1 - \frac{P - P_{iS}}{P_{mS} - P_{iS}} \right) \left( \frac{K_{iS}}{K_{iS} + S} \right) X = 0. \quad (27)$$

Значения констант определялись по экспериментальным данным в условиях периодического культивирования.

С использованием математической модели [43] в работе [44] разработан и численно реализован алгоритм расчета показателей процесса  $X, S, P$  и  $Q_p$  для различных значений входных показателей  $S_f$  и  $D$ .

Численная реализация алгоритма выполнена с использованием констант [43]. Важным показателем является наличие экстремальной зависимости продуктивности  $Q_p$  от  $D$  при значениях  $S_f = 40$  г/л и  $S_f = 60$  г/л. Экстремальная зависимость подчеркивает наличие множественности стационарных состояний для технологии с данным штаммом.

В публикациях [45–47] с использованием (25)–(27) приведены соотношения для оптимальных условий, а так же расчетные соотношения оценки множественности показателей для стационарных процессов по заданному значению потока  $D$  и значению концентрации субстрата  $S_f$ .

В работе [45] показано, что величина продуктивности определяется двумя показателями: значением концентрации субстрата  $S$  и величиной потока  $D$ , т.е.  $Q_p = Q_p(S, D)$ .

Условие экстремума формировалось двумя соотношениями

$$\frac{\partial Q_p}{\partial S} = 0 \quad \text{и} \quad \frac{\partial Q_p}{\partial D} = 0. \quad (28)$$

при ограничениях на входные показатели  $S_f$  и  $D$ .

Получено выражение для максимальной продуктивности:

$$\max Q_p = \mu_m \frac{P_{mX}^2}{4(P_{mX} - P_{iX})} \frac{K_{iX}}{(K_{SX}^{1/2} - K_{iX}^{1/2})^2}. \quad (29)$$

Описаны и численно реализованы три алгоритма, основной из которых решает задачу определения  $S_f$  и  $D$ , доставляющих  $\max Q_p$ .

В работе [46] представлена последовательность оценки показателя  $S_f$  по заданному значению  $D$  при условии  $Q_p < \max Q_p$ . Предварительно определяется область возможных значений  $D$ , не противоречащая уравнениям материального баланса (25)–(27). Задается значение  $D$  и вычисляется два значения  $S_f$ . Таким образом, определяются два стационарных состояния при одном  $D$ . Приведен алгоритм вычислений и численный расчет по константам [43].

Более сложный вариант оценки множества стационарных состояний по заданному  $S_f$  при  $Q_p < \max Q_p$  описан в работе [47]. Значение  $S_f$  по уравнениям материального баланса может задаваться в трех различных вариантах:

вариант 1:  $S_{f1} \leq S_f < \max S_f$ ;

вариант 2:  $S_{f2} < S_f < S_{f1}$ ;

вариант 3:  $\min S_f < S_f \leq S_{f2}$ .

Расчетные соотношения вычисления  $D$  для каждого варианта различны. Поскольку значения  $D$  ограничены для условий практической реализации технологии  $D_1 < D < D_2$ , значения  $S_{f1} = S_f$  при  $D_1$ ;  $S_{f2}$  при  $D_2$ ;  $\max S_f$  и  $\min S_f$  – предельные значения  $S_f$  для данного штамма микроорганизмов.

Приведена последовательность вычисления  $D$  при задании  $S_f$  по каждому из вариантов, для этих же вариантов рассчитаны численно по два значения  $D$  для каждого  $S_f$ , т.е. определены по два стационарных состояния. Численные расчеты выполнены по константам [43].

В работе [48] сформирована более общая математическая модель, учитывающая образование побочного продукта  $B$  (совокупность всех побочных продуктов) и использование компонентов сырья, воспроизводящего основной субстрат в процессе синтеза,  $M_0$ .

Математическая модель имеет следующий вид:

$$-DX + \mu X = 0; \quad (30)$$

$$(\alpha\mu + \beta)X - DP = 0; \quad (31)$$

$$(\alpha_B\mu + \beta_B)X - DB = 0; \quad (32)$$

$$D(S_0 - S) - \frac{1}{Y_X} \mu X + k_M M = 0; \quad (33)$$

$$D(M_0 - M) - k_M M = 0; \quad (34)$$

$$\mu = \mu_{\max} \left(1 - \frac{X}{X_{\max}}\right)^{n_1} \left(1 - \frac{P}{P_{\max}}\right)^{n_2} \frac{S}{K_m + S + S^2/K_i}. \quad (35)$$

Математическая модель содержит элементы, учитывающие возможность ингибирования, включенные в соотношение кинетики: ингибирование биомассой ( $X_{\max}$ ,  $n_1$ ), продуктом ( $P_{\max}$ ,  $n_2$ ), субстратом ( $K_i$ ).

Результаты преобразования системы (30)–(35) приведены в приложении (формулы (П.1)–(П.11)), которые необходимы для решения поставленной задачи.

В публикации [48] приведена последовательность решения задачи оптимизации при  $\max Q_p$ . Особенность решения заключается в возможности получения множества значений показателей процесса  $S_0^{\text{opt}}$  и  $M_0^{\text{opt}}$  для одного и того же значения  $\max Q_p$ . Приведены результаты численных расчетов с использованием констант по литературным источникам.

Подробный анализ обобщенной математической модели с позиций оценки стационарных состояний приведен в работе [49].

Расчетные соотношения приведены для трех вариантов постановки задачи. Наиболее интересным из них является третий – наиболее общий.

Для всех вариантов приведена формула вычисления максимального значения  $D^{\text{пред}}$  (при отсутствии подпитки, т.е.  $M_0 = 0$ ). Формируется область значений  $D$  по уравнению

$$0 < D^{\text{пред}} < \frac{\mu_m}{1 + 2 \left(\frac{K_m}{K_i}\right)^{1/2}}. \quad (36)$$

Условия варианта 3: значение  $S$  с использованием математической модели

$$S = S_0 + \frac{k_M M_0}{D + k_M} - \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{P}{(\alpha + \beta/D)}. \quad (37)$$

Приведен алгоритм решения задачи оценки  $X$ ,  $S$ ,  $P$ ,  $B$ ,  $M$ ,  $Q_p$  с численными значениями по константам уравнений приведены в [49].

В работе [50] приведены расчетные соотношения оценки показателей стационарного состояния в условиях задания величины протока  $D$ , которые определяются как крайние значения  $D_1$  и  $D_2$ , т.е.  $D$  может быть задано по условию

$$D_1 < D < D_2. \quad (38)$$

Приведены расчетные соотношения для  $D_1$  и  $D_2$ .

Множественность формируется при задании  $D$

по (37) и вычисляется по формулам для  $S'_1(D)$  и

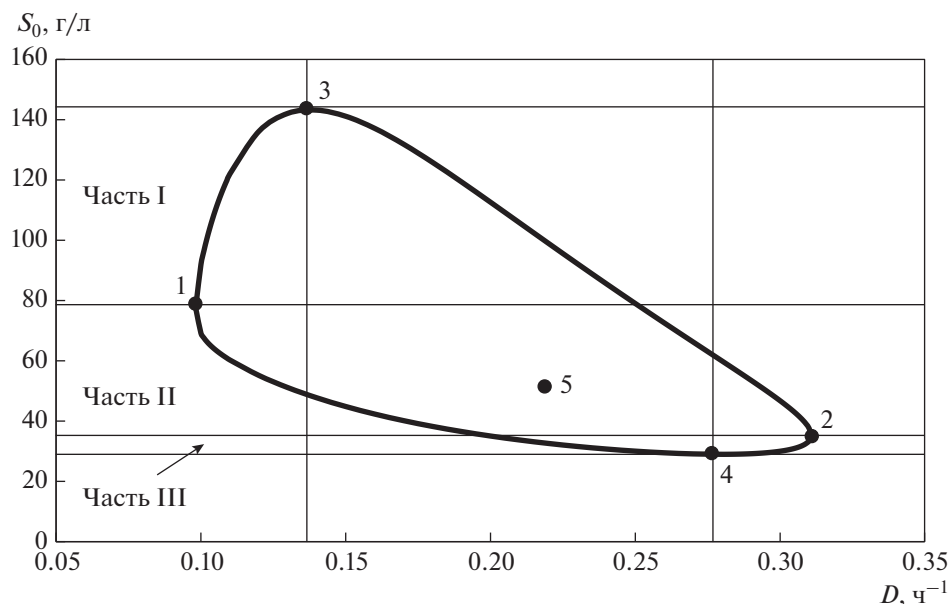


Рис. 1. Портрет  $S_0$  от  $D$  при  $Q_p = 6$  г/(л ч): 1–4 – положение особых точек; 5 – положение точки экстремума.

$S'_2(D)$  (формулы (П.2), (П.6) и (П.7) из приложения).

В публикациях [51, 52] с использованием уравнений математической модели (30)–(35) получены соотношения для формирования множества стационарных состояний, реально обеспечивающих получение молочной кислоты.

В работе [51] оценка показателей множественности производится по условию задания  $S_0$  в допустимых пределах и определяются  $M_0$  и  $D$  при заданном значении продуктивности при  $Q_p < \max Q_p$ .

Отмечена область возможного задания  $S_0$ . Определение области производится по совместному решению уравнений (П.6) и (П.7) с использованием (П.2). В (П.6) и (П.7)  $S'_1 = S_0$  и  $S'_2 = S_0$  при  $M_0 = 0$ . Область ограничена координатами особых точек. Особые точки 1 и 2 получены по решению (П.8) с последующей оценкой  $S_0$  для  $D_1$  и  $D_2$ . Еще две особые точки 3 и 4 определены как максимальное значение  $S_0$  по (П.6) (точка 3) и минимальное значение  $S_0$  по (П.7) (точка 4), точка 5 – точка экстремума.

При задании  $S_0$  по каждой из особых точек стационарное состояние всегда единственное, т.е. множества не существует.

Вся область возможного задания  $S_0$  разделена на три части. Последнее объясняется необходимостью вычислений показателей множественности по различным соотношениям для каждой части:

$$\text{часть I: } S_1(D_1) < S_0 < S_3(D_3); \quad (39)$$

$$\text{часть II: } S_2(D_2) < S_0 < S_1(D_1); \quad (40)$$

$$\text{часть III: } S_4(D_4) < S_0 < S_2(D_2), \quad (41)$$

где  $S_3 = S'_1(D_3)$ ;  $S_2 = S'_1(D_2)$ ;  $S_1 = S'_1(D_1)$ ;  $S_4 = S'_2(D_4)$ .

Показано, что  $S'_1 > S'_2$ . Отдельно для каждой из частей рассмотрено формирование множеств стационарных состояний для принятого  $Q_p$ .

Получена и приведена таблица формул для вычислений  $M_0$  и  $D$  по заданному  $S_0$  для каждой части. Даны результаты численных расчетов по каждой из частей, т.е. определены значения координат особых точек с использованием констант, приведенных в публикации для принятого значения  $Q_p$ , сформированы показатели множеств Мн1\*, Мн2\* и Мн3\* по каждой части соответственно.

На рис. 1 показан портрет зависимости  $S_0$  от  $D$  для  $Q_p = 6.0$  г/(л ч) с обозначением частей расчета.

В работе [52] приведены показатели оценки множественности по заданной концентрации компонента, воспроизводящего основной субстрат в процессе синтеза,  $M_0$ . Так же как и в [51], определяется область задания  $M_0$  в доступных пределах и соответствующих значений  $S_0$  и  $D$  при заданном значении  $Q_p < \max Q_p$ .

Определена область возможных заданий  $M_0$  по совместному решению (П.6) и (П.7) с использованием (П.2). Здесь в (П.6) и (П.7) значение  $S'$  по (П.4) при  $S_0 = 0$ .

Таким образом, получаем два уравнения:



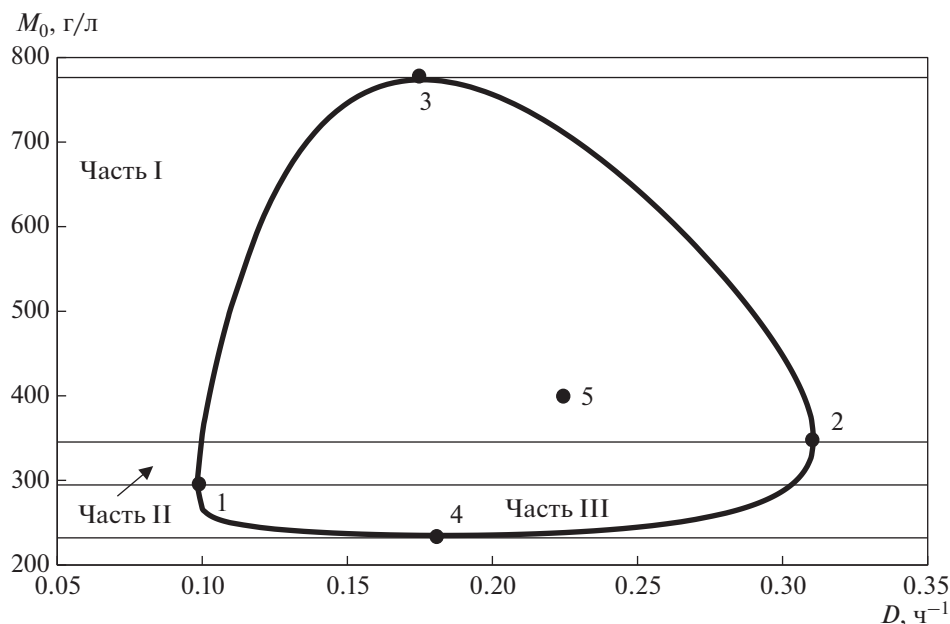


Рис. 2. Портрет  $M_0$  от  $D$  при  $Q_p = 6$  г/(л ч): 1–4 – положение особых точек; 5 – положение точки экстремума.

используя (П.6):

$$M_0 = \left[ \frac{D + k_M}{k_M} \right] \left[ \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{\alpha D + \beta} + \frac{K_i}{2} \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right] \right] + \sqrt{\left( \frac{K_i}{2} \right)^2 \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right]^2 - K_m K_i}; \tag{42}$$

используя (П.7):

$$M_0 = \left[ \frac{D + k_M}{k_M} \right] \left[ \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{\alpha D + \beta} + \frac{K_i}{2} \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right] \right] - \sqrt{\left( \frac{K_i}{2} \right)^2 \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right]^2 - K_m K_i}. \tag{43}$$

Область ограничена координатами особых точек. Особые точки 1 и 2 вычисляются по решению (П.8), откуда получаем  $D_1$  и  $D_2$ . Для  $D_1$  и  $D_2$  вычисляются значения  $M_0$ :

$$\text{для } D_1 : M_0(D_1) = \frac{D_1 + k_M}{k_M} \left[ \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{\alpha D_1 + \beta} + (K_m K_i)^{1/2} \right]; \tag{44}$$

$$\text{для } D_2 : M_0(D_2) = \frac{D_2 + k_M}{k_M} \left[ \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{\alpha D_2 + \beta} + (K_m K_i)^{1/2} \right]. \tag{45}$$

Еще две особые точки 3 и 4 вычисляются как максимальное значение  $M_0$  по (42) (точка 3) и минимальное по (43) (точка 4). Значение  $M_0$  для точки 3 вычисляется по (42) при  $D = D_3$ ; значение  $M_0$  для точки 4 – по (43) при  $D = D_4$ .

В результате область выделенных значений для  $M_0$  разделена на три части:

$$\text{часть I: } M_0(D_2) < M_0 < M_0(D_3); \tag{46}$$

$$\text{часть II: } M_0(D_1) < M_0 < M_0(D_2); \tag{47}$$

$$\text{часть III: } M_0(D_4) < M_0 < M_0(D_1), \tag{48}$$

где  $M_0(D_2) > M_0(D)$ .

Раздельно для каждой из частей рассмотрено формирование множеств стационарных состояний для принятого  $Q_p$ .

Получена и приведена таблица формул для вычисления  $S_0$  и  $D$  по заданному  $M_0$  по каждой части. Приведены результаты численных расчетов по каждой из частей, сформированы показатели множеств  $M_{n1}^{**}$ ,  $M_{n2}^{**}$ ,  $M_{n3}^{**}$ . На рис. 2 показан портрет зависимости  $M_0$  от  $D$  с обозначением особых точек и обозначением частей I, II и III.

Портрет построен для  $Q_p = 6.0$  г/(л ч) по константам таблицы [52]; точка 5 – точка экстремума.

Завершая эту часть обзора, приведем еще одну публикацию [53], которая выпадает из общей схемы обзора, так как в ней описан специальный прибор (аппарат) для получения молочной кислоты. Сам аппарат представляет собой трубку диаметром 10 мм и длиной 400 мм с биопленкой. Описано моделирование (экспериментальное) непрерывного процесса и приведены результаты опытов. Количественных оценок (уравнений материальных балансов) в публикации нет, однако, судя по заключению, аппарат имеет перспективу использования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение приведем две публикации [54, 55], в которых отсутствуют расчеты показателей стационарных состояний получения молочной кислоты и, более того, сами являются обзорными публикациями. Публикация [54] содержит 63 литературных ссылок, [55] – 35 литературных ссылок.

Публикация [54] представляет собой обзор текущих разработок непрерывной ферментации молочной кислоты и обстоятельное изучение утилизации недорогих сырьевых материалов. Приведен перечень микроорганизмов с основными показателями их культивирования в непрерывной ферментации, в том числе с клеточным рециклом. Описаны возможности использования альтернативных субстратов и даны общие экономические оценки процессов непрерывной ферментации. Отметим, что большинство публикаций в обзоре относятся к 2016 году и ранее.

Интерес к публикации [55] связан с тем, что этот обзор фактически в какой-то степени расширяет обзор публикации [3] по разделу пищевая промышленность. В частности, отмечена роль ферментации в обеспечении пищей, т.е. подчеркивается, какие свойства пищи улучшают молочнокислые бактерии (LAB): аромат, сохранение свойств, предотвращение отравления, антибиотические свойства.

Приведен перечень LAB для пищевой отрасли – приготовление творога, йогуртов, хлебной продукции и т.п. Следует отметить, что количественных показателей в публикации не приводится и, таким образом, имеем чисто литературный обзор с обоснованием заключений по ссылкам на публикации.

### ПРИЛОЖЕНИЕ

$$\frac{D}{\mu_{\max}} = A(D) \frac{K_i S}{K_m K_i + K_i S + S^2}, \quad (\text{П.1})$$

$$A(D) = \left(1 - \frac{Q_p}{X_{\max}(\alpha D + \beta)}\right)^{n_1} \times \quad (\text{П.2})$$

$$\times \left(1 - \frac{Q_p}{P_{\max}(\alpha D + \beta)}\right)^{n_2},$$

$$S = S' - \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{(\alpha D + \beta)}, \quad (\text{П.3})$$

$$S' = S_0 + \frac{k_M M_0}{D + k_M}, \quad (\text{П.4})$$

$$S = \frac{K_i}{2} \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right] \pm \sqrt{\left(\frac{K_i}{2}\right)^2 \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right]^2 - K_m K_i}, \quad (\text{П.5})$$

$$S'_1 = \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{(\alpha D + \beta)} + \frac{K_i}{2} \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right] + \sqrt{\left(\frac{K_i}{2}\right)^2 \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right]^2 - K_m K_i}, \quad (\text{П.6})$$

$$S'_2 = \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{Q_p}{(\alpha D + \beta)} + \frac{K_i}{2} \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right] - \sqrt{\left(\frac{K_i}{2}\right)^2 \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right]^2 - K_m K_i}. \quad (\text{П.7})$$

Уравнения для вычисления  $\max Q_p$  (максимального значения  $Q_p$ ) и соответствующего ему значения протока  $D^{\text{opt}}$ :

$$\left(\frac{K_i}{2}\right)^2 \left[ A(D) \frac{\mu_{\max}}{D} - 1 \right]^2 - K_m K_i = 0, \quad (\text{П.8})$$

$$S'_{\text{opt}} = \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{\max Q_p}{(\alpha D^{\text{opt}} + \beta)} + (K_m K_i)^{1/2}, \quad (\text{П.9})$$

$$S'_{\text{opt}} = S_0^{\text{opt}} + \frac{k_M M_0^{\text{opt}}}{D^{\text{opt}} + k_M}, \quad (\text{П.10})$$

$$\begin{cases} P = \frac{Q_p}{D}; X = \frac{P}{\alpha + \beta/D}; \\ B = (\alpha_B + \beta_B/D) \frac{P}{\alpha + \beta/D} \\ S = S_0 + \frac{k_M M_0}{D + k_M} - \frac{1}{Y_{X/S}} \frac{P}{\alpha + \beta/D}; M = \frac{D M_0}{D + k_M}. \end{cases} \quad (\text{П.11})$$

### ОБОЗНАЧЕНИЯ

$B$	концентрация суммарного количества побочных продуктов, г/л
$D$	величина протока, ч <sup>-1</sup>

$K_i$	константа ингибирования, г/л
$K_m$	константа насыщения субстрата, г/л
$k_M$	константа, определяющая количество воспроизведенного субстрата, ч <sup>-1</sup>
$M$	концентрация сырья, дополнительно воспроизводящего субстрат, г/л
$P$	концентрация продукта, г/л
$Q_p$	продуктивность, г/(л ч)
$S$	концентрация субстрата, г/л
$X$	концентрация биомассы, г/л
$Y_{X/S}$	стехиометрический коэффициент, г/г
$\alpha, \alpha_B, \beta, \beta_B$	константы
$\mu$	удельная скорость роста микроорганизмов, ч <sup>-1</sup>

## ИНДЕКСЫ

0	начальное значение
max	максимальное значение
opt	оптимальное значение

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gordeev L.S., Koznov A.V., Skichko A.S., Gordeeva Y.L.* Unstructured mathematical models of lactic acid biosynthesis kinetics: a review // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017. V. 51. № 2. P. 175. [Гордеев Л.С., Кознов А.В., Скичко А.С., Гордеева Ю.Л. Неструктурированные математические модели кинетики биосинтеза молочной кислоты. Обзор // *Теор. осн. хим. технол.* 2017. Т. 51. № 2. С. 8.]
2. *Gordeeva Yu.L., Rudakovskaya E.G., Gordeeva E.L., Borodkin A.G.* Mathematical modeling of biotechnological process of lactic acid production by batch fermentation: A review // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2017. V. 51. № 3. P. 282. [Гордеева Ю.Л., Рудаковская Е.Г., Гордеева Е.Л., Бородкин А.Г. Математическое моделирование биотехнологического процесса периодической ферментации получения молочной кислоты. Обзор // *Теор. осн. хим. технол.* 2017. Т. 51. № 3. С. 270.]
3. *Wee Y.J., Kim J.N., Ryu H.W.* Biotechnological production of lactic acid and its recent applications // *Food Technol. Biotechnol.* 2006. V. 44. № 2. P. 163.
4. *Datta R., Henry M.* Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies – a review // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2006. V. 81. P. 1119.
5. *Abdel-Rahman M.A., Tashiro Y., Sonomoto K.* Recent advances in lactic acid production by microbial fermentation processes // *Biotechnol. Adv.* 2013. V. 31. № 6. P. 877.
6. *Hofvendahl K., Hahn-Hägerdal B.* Factors affecting the fermentative lactic acid production from renewable resources // *Enzyme Microb. Technol.* 2000. V. 26. № 2–4. P. 87.
7. *Kotzamanidis Ch., Roukas T., Skaracis G.* Optimization of lactic acid production from beet molasses by *Lactobacillus delbrueckii* NCIMB 8130 // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2002. V. 18. № 5. P. 441.
8. *Wee Y.J., Kim J.N., Yun J.S., Ryu H.W.* Utilization of sugar molasses for economical L(+)-lactic acid production by batch fermentation of *Enterococcus faecalis* // *Enzyme Microb. Technol.* 2004. V. 35. № 6–7. P. 568.
9. *Richter K., Berthold C.* Biotechnological conversion of sugar and starchy crops into lactic acid // *J. Agric. Eng. Res.* 1998. V. 71. № 2. P. 181.
10. *Richter K., Träger A.* L(+)-lactic acid from sweet sorghum by submerged and solid-state fermentations // *Acta Biotechnol.* 1994. V. 14. P. 367.
11. *Hofvendahl K., Hahn-Hägerdal B.* L-lactic acid production from whole wheat flour hydrolysate using strains of *Lactobacilli* and *Lactococci* // *Enzyme Microb. Technol.* 1997. V. 20. № 4. P. 301.
12. *Oh H., Wee Y.J., Yun J.S., Han S.H., Jung S., Ryu H.W.* Lactic acid production from agricultural resources as cheap raw materials // *Bioresour. Technol.* 2005. V. 96. № 13. P. 1492.
13. *Xiaodong W., Xuan G., Rakshit S.K.* Direct fermentative production of lactic acid on cassava and other starch substrates // *Biotechnol. Lett.* 1997. V. 19. № 9. P. 841.
14. *Yun J.S., Wee Y.J., Kim J.N., Ryu H.W.* Fermentative production of DL-lactic acid from amylase-treated rice and wheat brans hydrolysate by a novel lactic acid bacterium, *Lactobacillus* sp. // *Biotechnol. Lett.* 2004. V. 26. № 20. P. 1613.
15. *Linko Y.Y., Javanainen P.* Simultaneous liquefaction, saccharification, and lactic acid fermentation on barley starch // *Enzyme Microb. Technol.* 1996. V. 19. № 2. P. 118.
16. *Vishnu C., Seenayya G., Reddy G.* Direct fermentation of various pure and crude starchy substrates to L(+)-lactic acid using *Lactobacillus amylophilus* GV6 // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2002. V. 18. № 5. P. 429.
17. *Yáñez R., Moldes A.B., Alonso J.L., Parajó J.C.* Production of D(–)-lactic acid from cellulose by simultaneous saccharification and fermentation using *Lactobacillus coryniformis* subsp. *torquens* // *Biotechnol. Lett.* 2003. V. 25. № 14. P. 1161.
18. *Miura S., Arimura T., Itoda N., Dwiarti L., Feng J.B., Bin C.H., Okabe M.* Production of L-lactic acid from corncob // *J. Biosci. Bioeng.* 2004. V. 97. № 3. P. 153.
19. *Yáñez R., Alonso J.L., Parajó J.C.* D-lactic acid production from waste cardboard // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2005. V. 80. № 1. P. 76.
20. *Park E.Y., Anh P.N., Okuda N.* Bioconversion of waste office paper to L(+)-lactic acid by the filamentous fungus *Rhizopus oryzae* // *Bioresour. Technol.* 2004. V. 93. № 1. P. 77.
21. *Moldes A.B., Alonso J.L., Parajó J.C.* Strategies to improve the bioconversion of processed wood into lactic acid by simultaneous saccharification and fermentation // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2001. V. 76. № 3. P. 279.
22. *Wee Y.J., Yun J.S., Park D.H., Ryu H.W.* Biotechnological production of L(+)-lactic acid from wood hydrolysate by batch fermentation of *Enterococcus faecalis* // *Biotechnol. Lett.* 2004. V. 26. № 1. P. 71.

23. *Schepers A.W., Thibault J., Lacroix C.* Lactobacillus helveticus growth and lactic acid production during pH-controlled batch cultures in whey permeate/yeast extract medium. Part II: kinetic modeling and model validation // *Enzyme Microb. Technol.* 2002. V. 30. № 2. P. 187.
24. *Büyükkileci A.O., Harsa S.* Batch production of L(+)-lactic acid from whey by *Lactobacillus casei* (NRRL B-441) // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2004. V. 79. № 9. P. 1036.
25. *Monod J.* Recherches sur la croissance des cultures bactériennes. Paris: Hermann & Cie, 1942.
26. *Agrawal P., Koshy G., Ramseier M.* An algorithm for operating a fed-batch fermentor at optimum specific-growth rate // *Biotechnol. Bioeng.* 1989. V. 33. № 1. P. 115.
27. *Henson M.A., Seborg D.E.* Nonlinear control strategies for continuous fermenters // *Chem. Eng. Sci.* 1992. V. 47. № 4. P. 821.
28. *Kumar P., Subrahmanya J.V.K., Chidambaram M.* Periodic operation of a bioreactor with input multiplicities // *Can. J. Chem. Eng.* 1993. V. 71. P. 766.
29. *Гордеева Ю.Л., Ивашкин Ю.А., Гордеев Л.С., Глебов М.Б.* Моделирование процессов микробиологического синтеза с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2011.
30. *Гордеева Ю.Л., Комиссаров Ю.А., Бородин А.Г.* Алгоритмы расчета показателей процесса микробиологического синтеза с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов // *Вестн. Астрах. гос. тех. унив. Сер.: Упр., вычисл. тех. инф.* 2014. № 2. С. 128.
31. *Гордеева Ю.Л.* Алгоритмы оценки показателей процесса биосинтеза // *Програм. прод. сист.* 2012. № 2. С. 94.
32. *Gordeeva Y.L., Gordeev L.S.* Optimization of continuous microbiological synthesis processes with nonlinear microbial growth kinetics // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2015. V. 49. № 6. P. 829. [*Гордеева Ю.Л., Гордеев Л.С.* Оптимизация непрерывных процессов с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов // *Теор. осн. хим. технол.* 2015. Т. 49. № 6. С. 651.]
33. *Гордеева Ю.Л., Меньшутина Н.В., Гордеева Е.Л., Комиссаров Ю.А.* Алгоритмы обеспечения реальных условий множественности в процессах микробиологического синтеза при заданной величине протока // *Вестн. Астрах. гос. тех. унив. Сер.: Упр., вычисл. тех. инф.* 2016. № 2. С. 60.
34. *Гордеева Ю.Л., Щербинин М.Ю., Гордеев Л.С.* Стационарные состояния биотехнологических процессов с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов. Множественность при заданной величине протока // *Энцикл. инж.-хим.* 2012. № 8. С. 23.
35. *Gordeeva E.L., Glebov M.B., Borodkin A.G., Gordeeva Y.L.* Evaluating the real conditions that provide multiplicity in processes of microbial synthesis at a given substrate concentration // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2016. V. 50. № 4. P. 476. [*Гордеева Е.Л., Глебов М.Б., Бородин А.Г., Гордеева Ю.Л.* Оценка реальных условий обеспечения множественности в процессах микробиологического синтеза при заданной концентрации субстрата // *Теор. осн. хим. технол.* 2016. Т. 50. № 4. С. 480.]
36. *Saha P., Patwardhan S.C., Ramachandra Rao V.S.* Maximizing productivity of a continuous fermenter using nonlinear adaptive optimizing control // *Bioprocess Eng.* 1999. V. 20. P. 15.
37. *Гордеева Ю.Л., Щербинин М.Ю., Гордеев Л.С., Комиссаров Ю.А.* Стационарные состояния биотехнологических процессов с нелинейной кинетикой роста микроорганизмов. Множественность при заданной величине концентрации субстрата в поступающем потоке // *Вестн. Астрах. гос. тех. унив. Сер.: Упр., вычисл. тех. инф.* 2013. № 1. С. 21.
38. *Гордеева Ю.Л., Понкратова С.А., Гордеев Л.С.* Информационные системы в биотехнологии. Множественность стационарных состояний // *Вестн. Казан. технол. унив.* 2011. Т. 14. № 18. С. 137.
39. *Гордеева Ю.Л., Гордеев Л.С.* Алгоритмы оценки множественности стационарных состояний биотехнологического процесса получения молочной кислоты // *Вестн. Астрах. гос. тех. унив. Сер.: Упр., вычисл. тех. инф.* 2014. № 1. С. 7.
40. *Altiock D., Tocatli F., Harsa S.* Kinetic modelling of lactic acid production from whey by *L. casei* (NRRL B-441) // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2006. V. 81. P. 1190.
41. *Gonzalez K., Tebbani S., Lopes F., Thorigne A., Givry S., Dumur D., Pareau D.* Modeling the continuous lactic acid production process from wheat flour // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016. V. 100. № 1. P. 147.
42. *Åkerberg C., Hofvendahl K., Zacchi G., Hahn-Hägerdal B.* Modelling the influence of pH, temperature, glucose and lactic acid concentrations on the kinetics of lactic acid production by *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* ATCC 19435 in whole-wheat flour // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1998. V. 49. № 6. P. 682.
43. *Boonmee M., Leksawasdi N., Bridge W., Rogers P.L.* Batch and continuous culture of *Lactococcus lactis* NZ133: experimental data and model development // *Biochem. Eng. J.* 2003. № 14. P. 127.
44. *Gordeeva Yu.L., Ivashkin Yu.A., Gordeev L.S.* Modeling Continuous Biotechnological Process of Lactic-Acid Production // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2012. V. 46. № 3. P. 279. [*Гордеева Ю.Л., Ивашкин Ю.А., Гордеев Л.С.* Моделирование непрерывного процесса получения молочной кислоты // *Теор. осн. хим. технол.* 2012. Т. 46. № 3. С. 324.]
45. *Гордеева Ю.Л., Ивашкин Ю.А., Гордеев Л.С.* Алгоритмы оптимизации непрерывного процесса биосинтеза молочной кислоты // *Програм. прод. сист.* 2012. № 3(99). С. 244.
46. *Gordeeva Yu.L., Ivashkin Yu.A., Gordeev L.S.* Steady states of a biotechnological process for producing lactic acid at a given dilution rate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2013. V. 47. № 2. P. 149. [*Гордеева Ю.Л., Ивашкин Ю.А., Гордеев Л.С.* Стационарные состояния биотехнологического процесса получения молочной кислоты при заданной величине протока // *Теор. осн. хим. технол.* 2013. Т. 47. № 2. С. 196.]
47. *Gordeeva Yu.L., Gordeev L.S.* Steady States of a Biotechnological Process for Producing Lactic Acid at a Given Substrate Concentration in the Inlet Stream // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2014. V. 48. № 3. P. 262. [*Гордеева Ю.Л., Гордеев Л.С.* Стационарные состояния биотехнологического процесса получения молочной кислоты при заданной концентрации

- субстрата в поступающем потоке // Теор. осн. хим. технол. 2014. Т. 48. № 3. С. 282.]
48. *Gordeeva Y.L., Borodkin A.G., Gordeev L.S.* Optimal process parameters of the synthesis of lactic acid by continuous fermentation // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2018. V. 52. № 3. P. 386. [*Гордеева Ю.Л., Бородкин А.Г., Гордеев Л.С.* Оптимальные технологические показатели процесса получения молочной кислоты непрерывной ферментацией // Теор. осн. хим. технол. 2018. Т. 52. № 3. С. 334.]
49. *Gordeeva Y.L., Borodkin A.G., Gordeeva E.L., Rudakovskaya E.G.* Mathematical modeling of continuous fermentation in lactic acid production // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2019. V. 53. № 4. P. 501. [*Гордеева Ю.Л., Бородкин А.Г., Гордеева Е.Л., Рудаковская Е.Г.* Математическое моделирование процесса непрерывной ферментации при получении молочной кислоты // Теор. осн. хим. технол. 2019. Т. 53. № 4. С. 402.]
50. *Gordeeva Y.L., Borodkin A.G., Gordeeva E.L.* Steady states of a continuous fermentation process for lactic acid production: the multiplicity for a given dilution rate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020. V. 54. № 3. P. 482. [*Гордеева Ю.Л., Бородкин А.Г., Гордеева Е.Л.* Стационарные состояния непрерывного процесса ферментативного получения молочной кислоты. Множественность по заданной величине протока // Теор. осн. хим. технол. 2020. Т. 54. № 3. С. 362.]
51. *Gordeeva E.L., Ravichev L.V., Gordeeva Yu.L.* Steady states of a fermentation process for lactic acid production at a given concentration of the main substrate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020. V. 54. № 4. P. 569. [*Гордеева Е.Л., Равичев Л.В., Гордеева Ю.Л.* Стационарные состояния ферментативного процесса получения молочной кислоты по заданной концентрации основного субстрата // Теор. осн. хим. технол. 2020. Т. 54. № 4. С. 440.]
52. *Gordeeva Yu.L., Ravichev L.V., Gordeeva E.L.* Estimating the multiplicity of the steady states of a fermentation process for lactic acid production at a given concentration of the component producing the main substrate // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020. V. 54. № 6. P. 1256. [*Гордеева Ю.Л., Равичев Л.В., Гордеева Е.Л.* Оценка множественности стационарных состояний ферментативного процесса получения молочной кислоты по заданной концентрации компонента, воспроизводящего основной субстрат // Теор. осн. хим. технол. 2020. Т. 54. № 6. С. 747.]
53. *Cuny L., Pfaff D., Luther J., Ranzinger F., Ödman P., Gescher J., Guthausen G., Horn H., Hille-Reichel A.* Evaluation of Productive Biofilms for Continuous Lactic Acid Production // *Biotechnol. Bioeng.* 2019. V. 116. № 14. P. 2687.
54. *López-Gómez J.P., Alexandri M., Schneider R., Venus J.* A review on the current developments in continuous lactic acid fermentations and case studies utilising inexpensive raw materials // *Process Biochem.* 2019. V. 79. P. 1.
55. *Admassie M.* A Review on Food Fermentation and the Biotechnology of Lactic Acid Bacteria // *World J. Food Sci. Technol.* 2018. V. 2. № 1. P. 19.