







<https://doi.org/10.21603/2074-9414-2025-1-2557>
<https://elibrary.ru/JPCFYV>

Обзорная статья
<https://fptt.ru>

Биомембранные системы для конвергентных природоподобных технологий

Б. Н. Федоренко^{1,*}, А. В. Лесничий¹,
В. Ф. Стерин², М. А. Латышев¹, А. В. Мачнев¹,
А. Е. Яблоков¹, А. О. Якушев¹



¹ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

² Научно-исследовательский и конструкторский институт химического машиностроения, Москва, Россия

Поступила в редакцию: 26.03.2024

Принята после рецензирования: 13.09.2024

Принята к публикации: 01.10.2024

*Б. Н. Федоренко: fedorenkobn@mgipp.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-5577-0924>

А. В. Лесничий: <https://orcid.org/0009-0004-6078-8642>

М. А. Латышев: <https://orcid.org/0000-0002-8716-7510>

А. В. Мачнев: <https://orcid.org/0000-0001-7206-9128>

А. Е. Яблоков: <https://orcid.org/0000-0003-1489-8256>

А. О. Якушев: <https://orcid.org/0000-0001-5425-5445>

© Б. Н. Федоренко, А. В. Лесничий, В. Ф. Стерин, М. А. Латышев,
А. В. Мачнев, А. Е. Яблоков, А. О. Якушев, 2025



Аннотация.

Актуальными направлениями развития биотехнологических производств являются создание и внедрение конвергентных природоподобных технологий, в том числе на основе биологических и мембранных процессов. Однако эти качественно новые прогрессивные технологии требуют принципиально нового специального инженерного обеспечения, в частности разработки гибридных биомембранных систем. Цель обзора – проанализировать и обобщить результаты научных исследований и инженерных разработок, посвященных созданию и изучению биомембранных систем, включая их конструктивные особенности, технологические возможности и перспективы развития.

Объектами исследования послужили научные публикации о разработке, исследованиях, практическом применении, проблемах функционирования и перспективах развития биомембранных систем (преимущественно за 2013–2024 гг.). Поиск и отбор статей осуществлялись в библиографических базах Web of Science, Google Scholar, Scopus, Elsevier и в российской электронной библиотеке eLIBRARY.RU.

Провели анализ, обобщение и систематизацию научно-технической информации в области изучения и создания биомембранных систем, выявили основные признаки их классификации. Обобщили результаты функционирования биомембранных систем: их использование в производстве существенно (иногда в десятки раз) повышает продуктивность процессов культивирования дрожжей, молочной и уксусной кислот и прочих метаболитов. Применение биомембранных систем при получении молочной кислоты повышает производительность процесса до 10 раз с достижением продуктивности до 50 г/л×ч при содержании продукта 100 г/л.

Обосновали перспективность применения биомембранных систем для создания новых прогрессивных биотехнологий. Однако они остаются недостаточно изученными, что не позволяет применять их в промышленном масштабе, и нуждаются в дальнейших исследованиях. Таким образом, изучение организации, строения, функционирования и развития биомембранных процессов и систем, а также создание на их основе эффективных и экономичных конвергентных природоподобных технологий являются актуальными направлениями.

Ключевые слова. Мембранный биореактор, ферментационная система, биотехника, инженерная биотехнология, культивирование микроорганизмов

Для цитирования: Федоренко Б. Н., Лесничий А. В., Стерин В. Ф., Латышев М. А., Мачнев А. В. и др. Биомембранные системы для конвергентных природоподобных технологий. Техника и технология пищевых производств. 2025. Т. 55. № 1. С. 1–16. <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2025-1-2557>

Biomembrane Systems for Convergent Biomimetic Technologies



Boris N. Fedorenko^{1,*}, **Anton V. Lesnichiy¹**,
Vladimir F. Sterin², **Mikhail A. Latyshev¹**, **Aleksey V. Machnev¹**,
Alexander E. Yablokov¹, **Alexey O. Yakushev¹**

¹ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)^{ROR}, Moscow, Russia

² Research and Design Institute of Chemical Engineering, Moscow, Russia

Received: 26.03.2024

Revised: 13.09.2024

Accepted: 01.10.2024

*Boris N. Fedorenko: fedorenkobn@mgupp.ru,

<https://orcid.org/0000-0001-5577-0924>

Anton V. Lesnichiy: <https://orcid.org/0009-0004-6078-8642>

Mikhail A. Latyshev: <https://orcid.org/0000-0002-8716-7510>

Aleksey V. Machnev: <https://orcid.org/0000-0001-7206-9128>

Alexander E. Yablokov: <https://orcid.org/0000-0003-1489-8256>

Alexey O. Yakushev: <https://orcid.org/0000-0001-5425-5445>

© B.N. Fedorenko, A.V. Lesnichiy, V.F. Sterin, M.A. Latyshev, A.V. Machnev,
A.E. Yablokov, A.O. Yakushev, 2025



Abstract.

Convergent biomimetic technologies are a popular biotechnological direction. They include approaches that rely on biological and membrane processes, which require special engineering support, e.g., hybrid biomembrane systems. This article reviews scientific achievements in the sphere of biomembrane systems, their design, technological capabilities, and development prospects.

The review covered scientific publications on the development, research, application, problems, and prospects of biomembrane systems published in 2013–2024 and registered in Web of Science, Google Scholar, Scopus, Elsevier, and eLIBRARY.RU. The scientific and technical data made it possible to identify the main features of biomembrane systems and classify them. Biomembrane systems improve the cultivation of yeast, lactic and acetic acids, and other metabolites. In lactic acid production, biomembrane systems increase the process efficiency by tenfold: the yield reaches 50 g/L×h with a product content of 100 g/L. Biomembrane systems demonstrate excellent prospects as a source of new progressive biotechnologies. However, they remain understudied for industrial use. The organization, structure, performance, and development of biomembrane processes and systems are highly relevant as part of new effective and economical convergent biomimetic technologies but require additional research.

Keywords. Membrane bioreactor, fermentation system, biotechnology, engineering biotechnology, microbial cultivation

For citation: Fedorenko BN, Lesnichiy AV, Sterin VF, Latyshev MA, Machnev AV, et al. Biomembrane Systems for Convergent Biomimetic Technologies. Food Processing: Techniques and Technology. 2025;55(1):1–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2025-1-2557>

Введение

При переходе к цифровым, интеллектуальным производственным технологиям и роботизированным системам в пищевой и биотехнологической промышленности необходимо решать не только тактические научно-технические задачи, обеспечивающие текущий период функционирования производства и предопределяющие ближнесрочную перспективу его развития, но и стратегические – ориентированные на средние и долгосрочную перспективу, обуславливающие будущее устойчивое развитие человеческой цивилизации.

Стремительное развитие индустрии способствовало возникновению и обострению одной из глобальных

проблем XXI в. – повышенной неконтролируемой техногенной нагрузки на биосферу планеты. Эффективное разрешение этой жизненно важной планетарной проблемы требует выполнения ряда стратегических задач, направленных на создание и применение принципиально новых прогрессивных технологий с улучшенными технико-экономическими показателями и не оказывающих негативного техногенного влияния на окружающую среду.

О необходимости таких высокоэффективных и экологических технологий будущего 28 сентября 2015 г. говорил Президент РФ В. В. Путин в выступлении на заседании 70-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН:

«Нам нужны качественно новые подходы. Речь должна идти о внедрении принципиально новых природоподобных технологий, которые не наносят урон окружающему миру, а существуют с ним в гармонии и позволяют восстановить нарушенный человеком баланс между биосферой и техносферой. Это действительно вызов планетарного масштаба».

К таким новым прорывным технологиям можно отнести конвергентные природоподобные технологии на основе биомембранных процессов – НБМИ-технологии (нано-, био-, мембранные и информационные технологии). Однако эти специфические технологии требуют нового специального инженерного обеспечения, особенно разработки биомембранных систем (мембранных биореакторов).

Цель обзора – проанализировать и обобщить результаты научных исследований и инженерных разработок, посвященных созданию и изучению биомембранных систем, в том числе обсудить их конструктивные особенности, технологические возможности и перспективы развития.

Объекты и методы исследования

Работа выполнена на инициативной основе на базе кафедры «Прикладная механика и инжиниринг технических систем» Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ).

Объектом исследования послужила общедоступная научная литература, описывающая результаты инженерных разработок и научных исследований, области практического применения, проблемы функционирования и перспективы развития биомембранных систем как материальной основы для практической промышленной реализации конвергентных природоподобных технологий.

Поиск и отбор научных статей для составления литературного обзора по тематике развития биомембранных процессов и систем осуществляли в зарубежных библиографических информационных базах данных Web of Science, Google Scholar, Scopus, Elsevier и в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU.

Обзор включал анализ публикаций исследовательского, концептуального и обзорного характера, соответствующих тематике запроса. Поиск проводился по следующим ключевым словам: мембранный биореактор, биомембранные процессы и системы, ферментационные системы, конвергентные природоподобные технологии, биотехника, инженерная биотехнология, промышленная биоинженерия, культивирование микроорганизмов.

Глубина поиска основного массива источников составила 10 лет (2013–2024 гг.); языки поиска – английский и русский. Анализ некоторых литературных источников более раннего периода осуществляли в случае отсутствия новых публикаций по отдельным аспектам исследуемой тематики.

Результаты и их обсуждение

Актуальность работы обусловлена Указом Президента Российской Федерации от 02.11.2023 г. № 818 «О развитии природоподобных технологий в Российской Федерации». В настоящее время в нашей стране начаты работы по созданию и развитию природоподобных конвергентных технологий, перспективность которых обоснована членом-корреспондентом РАН, проф. М. В. Ковальчуком с соавторами [1–3].

При рассмотрении природоподобных процессов и создаваемых на их основе технологий для пищевых и биотехнологических производств следует отметить, что человечество издавна применяет некоторые из них – вначале неосознанно, а затем (по мере развития науки) и целенаправленно. К таким природоподобным процессам можно отнести биологические и мембранные, заимствованные человеком у живой природы. Как биотехнологические, так и мембранные методы широко используются в промышленном производстве. Но поскольку в природе биологические и мембранные процессы сопряжены и осуществляются во взаимодействии, то и в промышленной биотехнологии их конвергенция (от лат. *convergo* – сближаю) обещает быть очень перспективной [4].

Это обусловлено еще и тем, что специфичность биотехнологических сред, применяемых в биологических процессах, требует задействования специальных технологических приемов и оборудования, обеспечивающих мягкие условия обработки, которым в наивысшей степени соответствуют мембранные процессы, технические и технологические возможности которых почти идеально сочетаются со специфическими свойствами биологических объектов [5, 6]. Таким образом, создание новых специфических конвергентных природоподобных технологий на основе биологических и мембранных процессов требует разработки специального оборудования, к которому, в частности, относят биомембранные системы (мембранные биореакторы).

О перспективности этого направления свидетельствуют и результаты исследований по идеальному моделированию биореакторов будущего [7]. Такой инновационный подход к конструктивному совершенствованию биореакторов представляется возможным только при ориентации в работе на идеальную модель биореактора. Принцип идеализации предполагает абстрагирование от известных технических решений и, с учетом специфики осуществляемого технологического процесса и его известных проблем, формулирование гипотетических требований, предъявляемых к конструкции биореактора (или отдельных его систем), в таком виде, при котором его функциональные показатели приближались бы к теоретически возможным предельным значениям [8].

Начало изучения принципа мембранного биореактора в России относят к 1980-м гг. [9–11].

Биомембранные системы классифицируют по следующим основным признакам:

- по технологической направленности (для биосинтеза или биокатализа);
- по виду применяемых биологических агентов;
- по степени подвижности клеток или ферментов (свободные, иммобилизованные);
- по типу применяемых мембранных процессов (жидкофазные, газофазные);
- по виду применяемых мембран;
- по конструктивному устройству;
- по месту размещения мембранной системы (внутри или вне реакционного пространства) [4].

Технологическая направленность биомембранных систем. Концепция мембранного биореактора предусматривает синхронное осуществление двух разных и, казалось бы, несовместимых процессов – биотехнологического и мембранного. В первом происходит получение целевого продукта с помощью микробного синтеза либо биокатализа, а во втором – селективное удаление из реакционного пространства образующихся веществ, негативно влияющих на скорость биотехнологического процесса метаболитов или продуктов ферментативного гидролиза. Таким образом, по направленности и виду биотехнологических процессов различают следующие биомембранные системы:

- для микробного биосинтеза – на основе культивирования микроорганизмов;
- для биокатализа органического сырья – на основе действия индивидуальных ферментов, ускоряющих необходимые биохимические превращения [10].

Виды применяемых биологических агентов в биомембранных системах. В зависимости от технологической направленности в биомембранных системах могут применяться различные биологические агенты – микроорганизмы, ферменты или клеточные компоненты [4].

Степень подвижности биологических агентов в биомембранных системах. Биомембранная система для культивирования микроорганизмов представляет собой одну из форм ограничения в реакционном пространстве биологических агентов, осуществляющих сложный синтез биологически активных веществ из простых соединений или процесс биотрансформации сырья [11]. При этом по степени подвижности биологических агентов различают биомембранные системы, в которых они функционируют в ограниченном реакционном пространстве в свободном состоянии, и биомембранные системы с применением иммобилизованных биологических агентов, т. е. закрепленных клеток или ферментов на различных носителях, в том числе на мембранах. Биомембранные системы с применением свободных биологических агентов выгодно отличаются своими технологическими возможностями от систем с иммобилизованными биологическими агентами тем, что биохимические процессы не лимитируются диффузией, скорость которой невелика [12]. Возможность смещения скорости биосинтеза или био-

катализа в направлении образования целевых продуктов в соответствии с принципом Ле Шателье-Брауна дает преимущество биомембранным системам со свободными биологическими агентами перед традиционными реакторными системами глубинного культивирования или ферментативного катализа [4, 12, 13].

Типы мембранных процессов, применяемых в биомембранных системах. По этому признаку классификации различают биомембранные системы на основе жидкофазных и газофазных процессов [14, 15]. Газофазные процессы через силиконовые мембраны в биомембранных системах применяют для беспузырьковой мембранной аэрации ферментационной среды, которая способствует существенному уменьшению пенообразования [14]. При этом на аэрацию может нагнетаться не атмосферный воздух, а воздух, обогащенный кислородом, который также можно получать с применением мембранных технологий. Например, в газоразделительных мембранных аппаратах в составе одноступенчатых установок получают воздух с контролируемым содержанием кислорода 21–36 %, при двухступенчатом мембранном разделении концентрация может быть увеличена до 50 % [4], а трехстадийная система обогащения воздуха кислородом на жидких пассивных перфторуглеродных мембранах позволяет повышать концентрацию кислорода до 77 % [14].

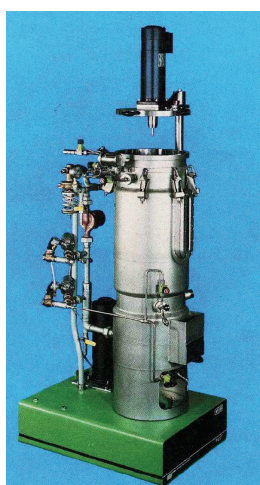
Примером мембранного биореактора с системой мембранной аэрации может служить конструкция MBR Bio Reactor AG (Нидерланды) [6] для перфузионного культивирования микроорганизмов, иммобилизованных на носителях или в микрокапсулах (рис. 1). Биореактор этой конструкции предназначен для культивирования популяции с очень высокой плотностью, когда потребность в кислороде чрезвычайно высока. Таким образом, система мембранной аэрации в биореакторе этого типа, по сути, играет роль искусственного легкого и представляет собой пример адаптации современной техники к условиям, аналогичным тем, что осуществляются в живой природе.

Виды полупроницаемых мембран, применяемых в биомембранных системах. В биомембранных системах применяют микро- и ультрафильтрационные мембраны различной природы и формы – половолоконные, плоские (листовые) и трубчатые. Мембраны могут быть изготовлены из различных материалов (чаще всего синтетических полимеров), обладающих биологической инертностью. Поскольку линейные размеры микроорганизмов находятся в диапазоне 1–8 мкм, то при культивировании дрожжевых или бактериальных клеток в мембранных биореакторах применяют микрофильтрационные мембраны с размером пор 0,2–0,5 мкм, а типичное рабочее давление не превышает, как правило, 0,2 МПа. В биокаталитических мембранных реакторах функционируют гидролитические ферменты, молекулярные массы которых обычно составляют несколько десятков кДа

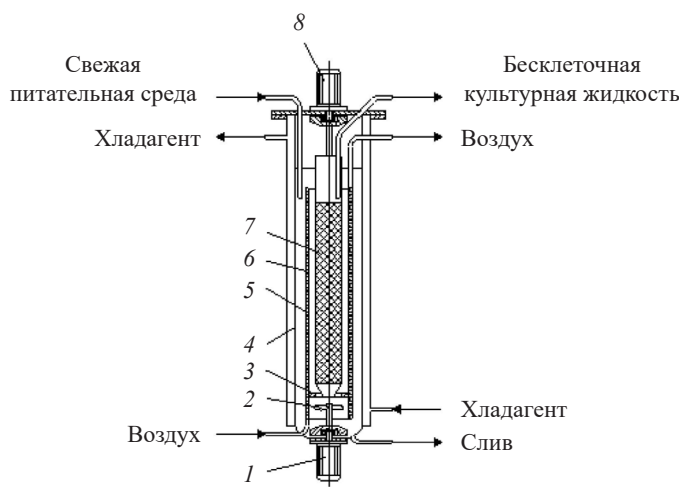
(у целлюлолитических ферментов 30–100 кДа), поэтому для удержания в реакционном пространстве биокатализаторов применяют ультрафильтрационные мембраны с размером пор около 50 нм, а типичное рабочее давление часто составляет 0,5–0,6 МПа [4, 10]. Возможно применение модифицированных полупроницаемых мембран, на поверхности и в порах которых иммобилизованы ферменты [16]. Большинство современных полупроницаемых мембран соответствует требованиям по термической и химической стойкости, механической прочности, биологической инертности и обладает высокими технологическими характеристиками и продолжительным ресурсом, обеспечива-

ющим стабильность функциональных показателей (прежде всего селективности и удельной производительности) в течение длительного периода эксплуатации. В зависимости от условий применения, срок службы мембран может достигать восьми лет [13].

В биомембранных системах для культивирования клеток применяют все виды полупроницаемых мембран. Трубочатые – в основном для мембранной аэрации, а половолоконные и плоские – для удерживания клеток в реакционном пространстве и удаления из него токсичных для культуры продуктов метаболизма. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика основных функциональных показателей



а



б

Рисунок 1. Общий вид (а) и принципиальное устройство (б) биореактора (MBR Bio Reactor AG, Нидерланды) для перфузионного культивирования микроорганизмов с мембранной аэрацией: 1 – привод перемешивающего устройства; 2 – перемешивающее устройство; 3 – диафрагма; 4 – корпус биореактора; 5 – диффузор; 6 – мембрана газообменная трубчатая; 7 – фильтр сетчатый; 8 – привод сетчатого фильтра

Figure 1. General view (a) and basic design (b) of a bioreactor (MBR Bio Reactor AG, Netherlands) for perfusion microbial cultivation with membrane aeration: 1 – mixing device drive; 2 – mixing device; 3 – diaphragm; 4 – bioreactor body; 5 – diffuser; 6 – tubular gas exchange membrane; 7 – mesh filter; and 8 – mesh filter drive

Таблица 1. Сравнительная характеристика мембранных биореакторов для культивирования клеток [17]

Table 1. Comparative analysis of membrane bioreactors for cell cultivation [17]

Показатель	Мембранный биореактор на основе полых волокон	Суспензионный мембранный биореактор (с перемешиванием и аэрацией)
Плотность клеток	3	2
Гомогенность среды	1	3
Напряжение сдвига	нет	да
Концентрация продукта	3	2
Производительность	3	2
Эффективность использования среды	1	3
Контроль	1	2
Выделение целевого продукта	3	2
Возможность стерилизации паром	нет	да
Повторность использования	нет	да

Примечание: 1–3 – относительная степень эффективности.

Note: 1–3 – relative degree of efficiency.

мембранных биореакторов на основе мембран двух видов (половолоконных и плоских) при культивировании клеток [17].

В источнике [18] авторами, к сожалению, не указаны численные значения эффективности рассматриваемых показателей функционирования исследуемых мембранных биореакторов, приведена лишь их балльная относительная оценка, которую вербально можно выразить как «удовлетворительно», «хорошо» и «отлично».

Мембранный биореактор на основе полых волокон имеет ряд преимуществ (табл. 1), среди которых – возможность достижения достаточно большой плотности концентрации клеток при отсутствии напряжений сдвига, что исключает вероятность механического травмирования клеток. Тем не менее для промышленных масштабов производства рекомендуется использовать суспензионные мембранные биореакторы с системами перемешивания и аэрации [19].

В настоящее время полволоконный мембранный биореактор широко применяют для лабораторных и пилотных исследований либо для выращивания и дифференциации стволовых клеток в персонализированной медицине [19].

Конструктивное устройство биомембранных систем. Организацию и строение биомембранных систем осуществляют преимущественно по модульному принципу [13]. Таким образом, по конструктивному устройству различают биомембранные системы с модулями полволоконного, трубчатого и плоскокорного типов [20–22].

Место размещения мембран в биомембранной системе. Классификация биомембранных систем по конструктивному устройству взаимосвязана с еще одним признаком классификации – по месту размещения мембранной системы (модуля) в реакционном про-

странстве мембранного биореактора. В соответствии с этим признаком различают мембранные биореакторы, в которых мембранные системы (мембраны или модули) расположены внутри или вне реакционного пространства [4, 12, 13]. При этом различают четыре основных типа мембранных биореакторов (рис. 2): – с выносной (напорной) мембранной системой и свободными биологическими агентами; – со встроенной (погружной) мембранной системой и свободными биологическими агентами; – со встроенной (совмещенной) мембранной системой и свободными биологическими агентами; – со встроенной (совмещенной) мембранной системой и иммобилизованными на мембранах биологическими агентами [4].

Первый тип мембранного биореактора с выносной (напорной) мембранной системой (рис. 2а) конструктивно представляет собой устройство, в котором серийные мембранные модули и реакционное пространство разобщены в пространстве, но соединены между собой коммуникациями и образуют единую биотехническую систему. По образованному таким образом циркуляционному контуру культура непрерывно прокачивается объемным насосом. При этом клетки задерживаются мембраной и возвращаются с циркуляционным потоком в реакционное пространство, а бесклеточная культуральная жидкость, проникая под давлением (напором) через мембраны, выводится из системы [4].

Примером применения биомембранной системы такого типа является конструкция мембранного биореактора МБР-01 (рис. 3).

Мембранный биореактор МБР-01 может применяться как для получения биомассы микроорганизмов, так и для получения продуктов их жизнедеятельности (табл. 2) [4]. Например, при культивировании

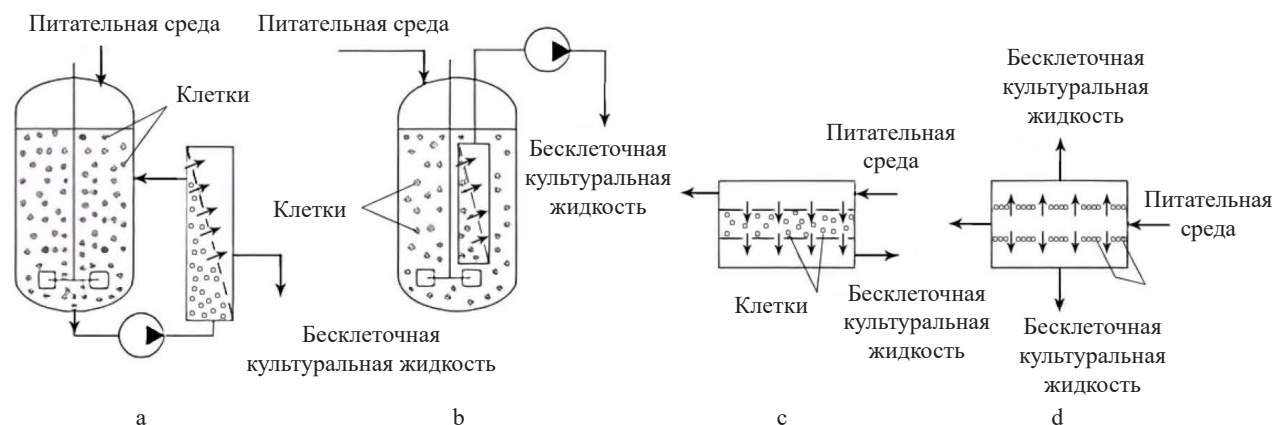


Рисунок 2. Принципиальные модели основных типов мембранных биореакторов: а – с выносной (напорной) мембранной системой; б – со встроенной (погружной) мембранной системой; в – со встроенной (совмещенной) мембранной системой; д – с иммобилизованными на мембранах клетками или ферментами

Figure 2. Principal models of basic membrane bioreactors: а – with an external (pressure) membrane system; б – with a built-in (submersible) membrane system; в – with a built-in (combined) membrane system; and д – with cells or enzymes immobilized on membranes

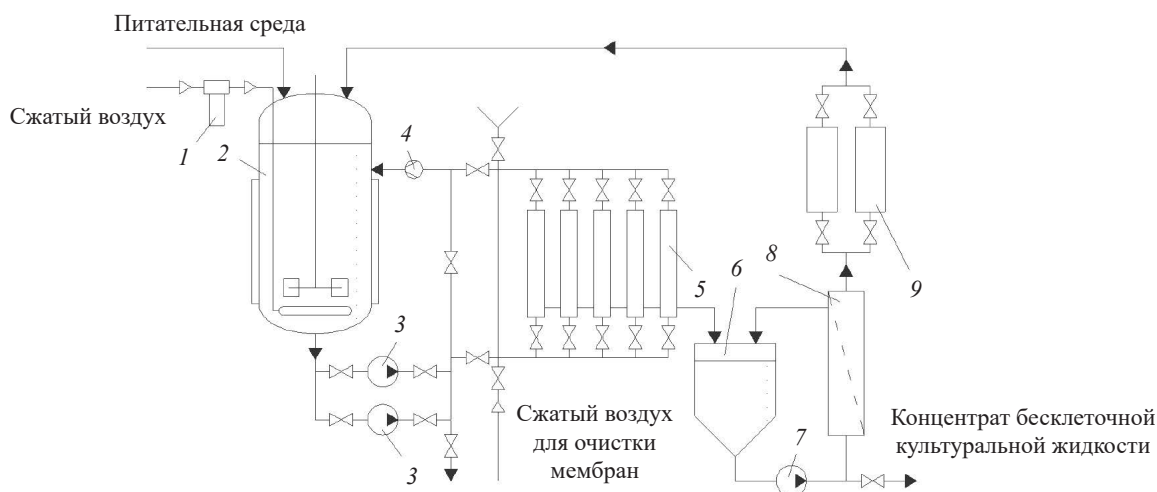


Рисунок 3. Принципиальная схема мембранного биореактора МБР-01 с выносной (напорной) мембранной системой: 1 – фильтр бактериальной очистки; 2 – корпус реакционный; 3 – насос мембранный; 4 – расходомер; 5 – аппарат микрофльтрационный; 6 – сборник пермеата; 7 – насос циркуляционный; 8 – аппарат обратноосмотический; 9 – колонна абсорбционная

Figure 3. MBR-01 membrane bioreactor with an external (pressure) membrane system: 1 – bacterial purification filter; 2 – reaction body; 3 – membrane pump; 4 – flow meter; 5 – microfiltration device; 6 – permeate collector; 7 – circulation pump; 8 – reverse osmosis device; and 9 – absorption column

молочнокислых бактерий целевым продуктом, непрерывно отводимым через мембраны, является молочная кислота. При культивировании дрожжей биомасса, являющаяся целевым продуктом, накапливается в биореакторе, а через мембрану непрерывно отводятся продукты метаболизма, благодаря чему происходит предохранение культивируемых дрожжевых клеток от их токсичного воздействия.

Благодаря устранению негативного влияния метаболитов на культуру максимальная концентрация дрожжей в мембранном биореакторе может достигать 100 г/л.

Принципиальной особенностью второго типа мембранного биореактора со встроенной (погружной) мембранной системой (рис. 2b) является то, что мембранное устройство погружено внутрь реакционного пространства, а бесклеточная культуральная жидкость отводится через мембраны за счет разряжения, создаваемого вакуум-насосом. Такие безнапорные конструкции на основе полволоконных мембран находят применение при очистке сточных вод [18, 23], а в пищевых биотехнологиях могут применяться в разбавленных средах и в качестве продуцентов молочнокислых, пропионовокислых, уксуснокислых и др. бактерий [12].

Примером биомембранной системы этого типа является конструкция мембранного биореактора в составе установки МБР для очистки сточных вод (рис. 4).

Мембранный биореактор третьего типа (рис. 2c) является специальной оригинальной конструкцией, в которой реакционное пространство и мембранная система совмещены – они неразделимы и образуют единое конструктивное устройство. В этом случае реакционное пространство представляет собой объем,

Таблица 2. Техническая характеристика мембранного биореактора МБР-01 [4]

Table 2. Technical characteristics of the membrane bioreactor MBR-01 [4]

Показатель	Значение
Полная вместимость биореактора, м ³	0,63
Рабочая вместимость биореактора, м ³	0,5
Аппарат микрофльтрационный, шт.	10
Общая площадь поверхности мембран, м ²	20
Скорость потока вдоль мембраны, м/с	≥ 1
Насос мембранный циркуляционный, шт.	2
Объемная подача насоса, м ³ /ч	16
Максимальная концентрация дрожжей, г/л	100

ограниченный мембранами, в котором функционируют малоподвижные клетки. С одной стороны к клеткам непрерывно подводят через мембрану питательную среду, насыщенную кислородом, а с другой – через другую мембрану отводят бесклеточную культуральную жидкость, содержащую продукты метаболизма [4]. К такому типу мембранных биореакторов относится конструкция (MBR Bio Reactor AG, Нидерланды) (рис. 5, табл. 3) [6].

Критический анализ конструктивных особенностей и технологических возможностей биомембранных систем основных типов. К основным преимуществам мембранных биореакторов с выносной (напорной) мембранной системой следует отнести: – возможность использования типового оборудования [12], что не требует специальных конструкторских разработок;

- использование мембранной системы с любой необходимой площадью поверхности [12, 13];
- возможность создания над мембраной оптимальных рабочих давлений и гидродинамических режимов для снижения концентрационной поляризации [12];
- использование двух и более сменных мембранных модулей позволяет осуществлять их поочередную регенерацию без остановки процесса, а при оснащении их мембранами различных типов появляется возможность на различных стадиях процесса биокатализа регулировать состав субстрата и целевых БАВ, а также номенклатуры и типов используемых ферментов и микроорганизмов [12];
- возможность отдельной стерилизации мембранной системы и реакционного пространства [11];
- промывка у мембран обратным током [12].

Тем не менее следует учитывать, что в биомембранных системах этого типа клетки микроорганизмов могут травмироваться, а ферменты – инактивироваться ввиду продолжительных механических и гидродинамических воздействий при циркуляции реакционной среды [4]. В связи с этим для уменьшения упомянутых негативных воздействий в биомембранных системах рекомендовано применять плунжерные, мембранные насосы и насосы центробежного типа с пониженными коэффициентами быстроходности [12].

Основными преимуществами мембранных биореакторов с внутренней мембранной системой являются их более простая конструкция и идентичные условия для развития всех клеток в течение всего периода работы [11].

Особенностями биореакторов со встроенной мембранной системой, совмещенной с реакционным пространством, являются [4]:

- необходимость специальной конструкторской разработки;
- ограничение площади поверхности мембран геометрическими размерами реакционной зоны;
- невозможность отдельной стерилизации мембранной системы и реакционного пространства;
- сложность регенерации мембран и невозможность ее осуществления в ходе процесса.

Факторы, влияющие на эффективность функционирования биомембранных систем. Помимо конструктивного устройства биомембранной технической системы, прежде всего реакционного пространства и узла мембранного разделения, ее эффективное функционирование предопределяется сочетанием многих специфических факторов, среди которых важнейшими являются [13, 24, 25]:

- режим работы;
- выбор применяемой мембраны (тип, материал, технические характеристики) для решения конкретной технологической задачи;
- физико-химические свойства реакционной среды;
- условия аэрации реакционной среды;
- влияние давления и скорости отбора пермеата;
- морфология, размер частиц, физиологические свойства биологических агентов;
- методы и режимы очистки мембран (включая их промывку обратным током) и их влияние на функционирование всей биомембранной технической системы.

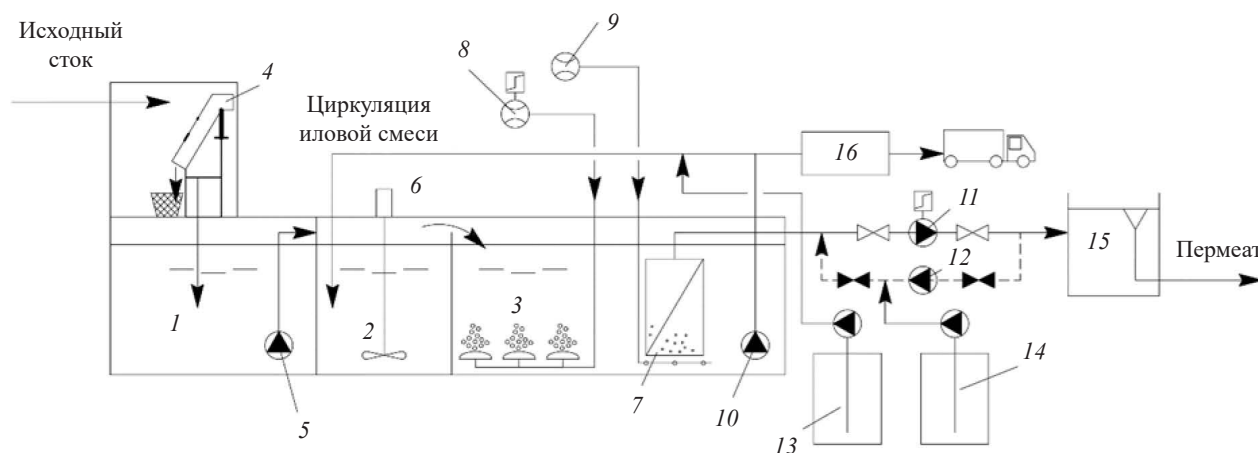


Рисунок 4. Принципиальная схема установки очистки сточных вод МБР со встроенной (погружной) мембранной системой: 1 – усреднитель; 2 – денитрификатор; 3 – нитрификатор; 4 – сито; 5 – подающий насос; 6 – перемешивающее устройство; 7 – мембранный полуволоконный модуль; 8 – воздухоудвка биореактора; 9 – воздухоудвка мембранного блока; 10 – насос рециркуляции иловой смеси; 11 – пермеатный насос; 12 – насос обратной промывки; 13 – система дозирования хлорного железа; 14 – система дозирования лимонной кислоты / гипохлорита натрия; 15 – сборник обратной промывки; 16 – установка обезвоживания осадка

Figure 4. Membrane reactor for wastewater treatment with a built-in (submersible) membrane system: 1 – sewage regulator; 2 – denitrifier; 3 – nitrifier; 4 – sieve; 5 – feed pump; 6 – mixing device; 7 – membrane hollow fiber module; 8 – bioreactor blower; 9 – membrane block blower; 10 – sludge mixture recirculation pump; 11 – permeate pump; 12 – backwash pump; 13 – ferric chloride dosing system; 14 – citric acid / sodium hypochlorite dosing system; 15 – backwash collector; and 16 – sludge dewatering unit

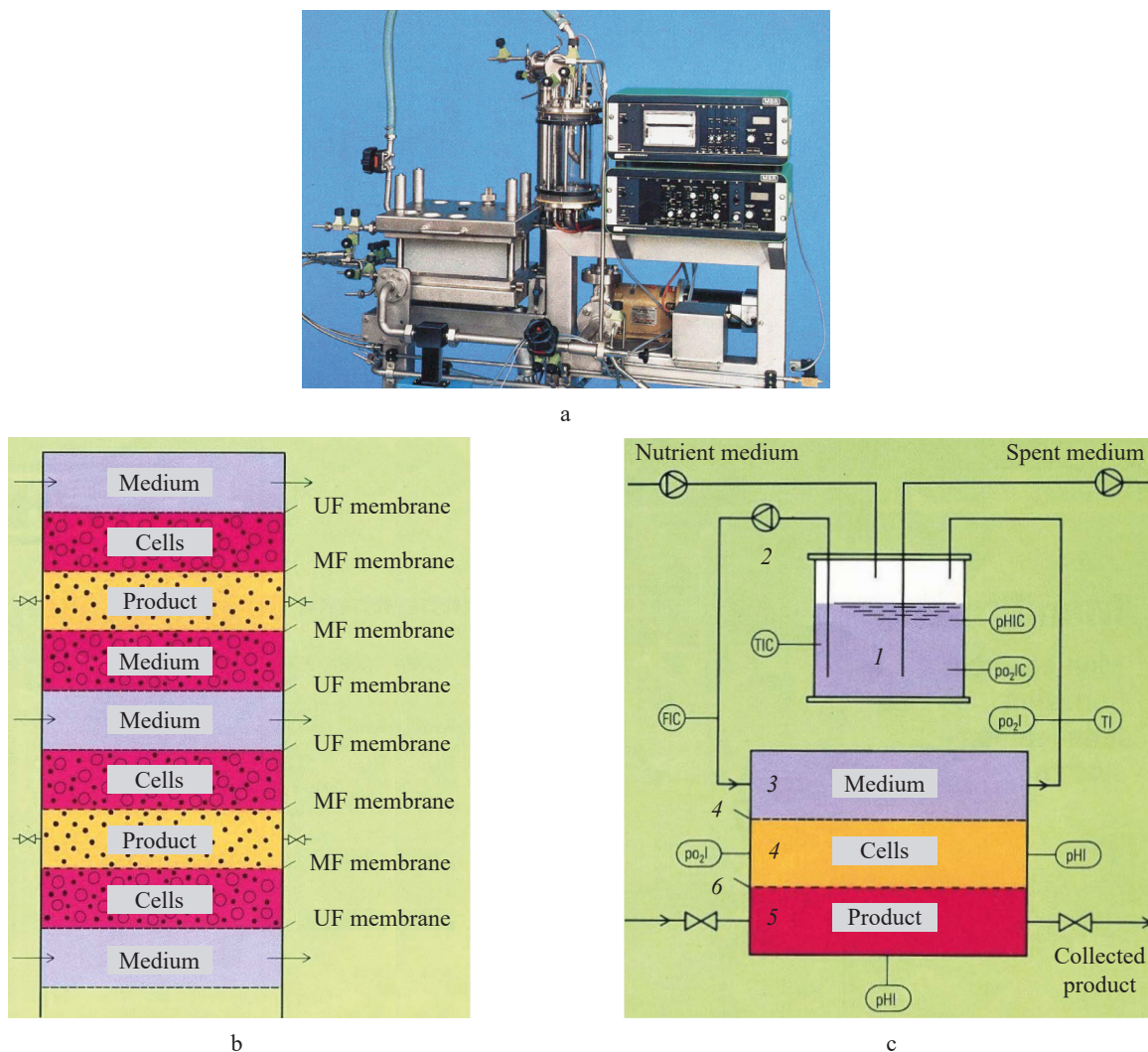


Рисунок 5. Мембранный биореактор (MBR Bio Reactor AG, Нидерланды) с мембранной системой, совмещенной с реакционным пространством: (а) общий вид; (б) схема сборки мембран в биореакторе; (с) схема работы биореактора: 1 – сборник питательной среды; 2 – насос для циркуляции питательной среды; 3 – камера для протока питательной среды; 4 – мембрана ультрафильтрационная; 5 – камера для развития клеток (реакционное пространство); 6 – мембрана микрофильтрационная; 7 – проточная камера для отвода продукта (бесклеточной культуральной жидкости)

Figure 5. Membrane bioreactor (MBR Bio Reactor AG, Netherlands) with a membrane system cum reaction space: (a) general view and schematic diagram; (b) assembly chart; (c) operation scheme: 1 – collection of nutrient medium; 2 – pump for nutrient medium circulation; 3 – chamber for nutrient medium flow; 4 – ultrafiltration membrane; 5 – chamber for cell development (reaction space); 6 – microfiltration membrane; and 7 – flow chamber for draining (cell-free culture liquid)

Функционирование биомембранных систем в некоторых отраслях промышленности.

В настоящее время наибольшее применение в промышленном масштабе при биологической очистке сточных вод находят мембранные биореакторы с внутренними, безнапорными мембранными модулями [18, 23]. Биомембранные системы очистки стоков выгодно отличаются от традиционного оборудования следующие технические особенности:

- повышенная концентрация биомассы активного ила обеспечивает высокую окислительную способность, благодаря которой возможны минимизация рабочей

вместимости системы и уменьшение потребности в производственной площади;

- свойства очищенных потоков на выходе из системы идеально подходят для дополнительной более глубокой мембранной обработки и обеззараживания ультрафиолетовым облучением;

- медленно растущие микроорганизмы (нитрификаторы) не вымываются из реакционного пространства системы;

- сокращение продолжительности выхода на стационарный режим в сравнении с другими очистными системами;

Таблица 3. Техническая характеристика мембранного биореактора (MBR Bio Reactor AG, Нидерланды) [6]

Table 3. Technical specifications of a membrane bioreactor (MBR Bio Reactor AG, Netherlands) [6]

Показатель	Значение
Количество мембранных камер, шт.	30–200
Площадь поверхности мембран, м ²	до 33,5
Габариты мембранной камеры, мм	310×270×0,7
Вместимость одной камеры, мл	25
Объемная подача насоса, м ³ /ч	до 0,8
Концентрация клеток, клеток/мл	до 10 ⁸

– уменьшение образования избыточной биомассы активного ила [26].

Но особенно перспективным представляется применение биомембранных процессов и систем в промышленной биотехнологии при культивировании микроорганизмов для решения важнейшей технической задачи – непрерывного удаления из ферментационной среды экстрацеллюлярных продуктов метаболизма, ингибирующих рост и развитие популяции. Вследствие этого обеспечиваются благоприятные условия для развития культуры в течение продолжительного времени при более высокой продуктивности. На выходе из биомембранной системы получают частично очищенный продукт биосинтеза – бесклеточную культуральную жидкость – нативный раствор, не содержащий не только клетки, но и крупные клеточные фрагменты, не утилизируемые коллоидные компоненты питательной среды и пр.

В мембранном биореакторе для культивирования микроорганизмов мембранная система обеспечивает бесперебойное удаление образующихся продуктов жизнедеятельности из реакционного пространства биореактора. При этом клетки задерживаются мембраной, а расход питательных веществ и уменьшение объема жидкой фазы в биореакторе компенсируются непрерывным добавлением в него свежего жидкого субстрата. Такой режим работы мембранного биореактора, характеризующийся непрерывностью по жидкой фазе, содержащей продукты метаболизма и питательные вещества, и периодичностью по твердой фазе – биомассе клеток, называют *эко-статом* и описывают математической моделью:

$$\begin{cases} dx/d\tau = \mu x \\ dS/d\tau = D(S_o - S) - \alpha_s \mu x \\ dP/d\tau = \alpha_p \mu x - DP \end{cases} \quad (1)$$

где x – концентрация биомассы в биореакторе, кг/м³; μ – удельная скорость роста, ч⁻¹; D – скорость потока, ч⁻¹; S_o , S – концентрация субстрата на входе в биореактор и в биореакторе соответственно, кг/м³; α_s – стехиометрический коэффициент по субстрату, кг/кг; α_p – стехиометрический коэффициент по целевому продукту метаболизма, кг/кг; P – концентрация

целевого продукта метаболизма в биореакторе, кг/м³; τ – продолжительность, ч.

Благодаря удержанию биологических агентов в реакционном пространстве при культивировании микроорганизмов можно существенно увеличить скорость потока (коэффициент разбавления) [10]. В результате в мембранных биореакторах обеспечивается более высокая продуктивность [13], а их конструкция может быть более компактной, по сравнению с традиционными биореакторами аналогичной производительности [4].

Поскольку биотехнологические производства чрезвычайно разнообразны с точки зрения получаемых целевых продуктов, то и исследования по применению биомембранных процессов и систем в различных технологиях достаточно многочисленны. Результаты этих исследований подтвердили эффективность новых гибридных видов технологического оборудования за счет значительного (иногда в десятки раз) повышения продуктивности процессов культивирования, в частности при ферментации этанола, получении молочной [26–32] и уксусной кислот, других продуктов брожения и прочих метаболитов [13].

Результаты исследований по культивированию молочнокислых бактерий – продуцентов молочной кислоты – в мембранном биореакторе в условиях отъемно-доливного режима подтвердили повышение технологической эффективности, а также улучшение экономических и экологических показателей процесса по сравнению с традиционным культивированием. Так, было экспериментально показано:

- повышение производительности биореактора до 10 раз с достижением продуктивности до 50 г/л×ч при содержании молочной кислоты 100 г/л;
- повышение степени конверсии глюкозы в молочную кислоту до 95–97 % с одновременным повышением выхода молочной кислоты из углеводного субстрата на 2–5 %;
- снижение расхода дорогостоящих ростовых факторов в 2–3 раза;
- снижение количества образуемой избыточной биомассы примерно в 10 раз (не более 4,5 г/кг молочной кислоты);
- упрощение обеспечения асептических условий и доминирование культуры в реакционном пространстве [24].

Еще одной перспективной областью применения биомембранных систем является промышленный биокатализ. Ввиду непрерывного отвода через мембрану продуктов биокатализа, ингибирующих процесс, обеспечиваются благоприятные условия функционирования ферментов. Скорость биокатализа стабилизируется на достаточно высоком уровне в течение продолжительного времени и, кроме того, поддерживает максимально эффективное использование ферментов практически до полного исчерпания их ресурса [4].

Исследования по разделению ферментолизатов белоксодержащего сырья (соевого шрота) в мембранном биокаталитическом реакторе с применением фер-

ментного препарата Пектофоедин П10х показали возможность многократного использования регенерированных ферментов. После каждого цикла задерживаемые мембраной ферменты оставались в активном состоянии и могли быть использованы повторно для гидролиза сырья, поэтому в последующих циклах ферментативный процесс протекал также эффективно, как и в первом.

Установлено, что с пермеатом из мембранного биореактора удаляется 76,4–94,7 % аминного азота, а потери протеолитической активности не превышают 2,5 %. Гидролизат, отводимый через мембрану, обесцвечивается в 5,2–6,9 раз, при этом его химический и аминокислотный составы после каждого цикла практически стабильны. Показано, что в четырех циклах ферментативного гидролиза расход ферментного препарата в мембранном биокаталитическом реакторе сокращается почти в четыре раза по сравнению с традиционной ферментативной обработкой белкового сырья [4]. При промышленной реализации процесса требуется периодическое добавление ферментного препарата в мембранный реактор лишь для восполнения потерь ферментов с отводимым через мембрану гидролизатом.

Исследования по разделению ферментализатов целлюлозосодержащего сырья (хлопкового линта, опилок и др.) показали, что целлюлолитические ферменты различаются способностью адсорбироваться на целлюлозе [4]. Одни ферменты, обладающие слабой адсорбционной способностью, находятся в растворе – в смеси с продуктами гидролиза, а другие – прочно адсорбирующиеся – на остатке целлюлозы. Слабо адсорбирующиеся ферменты практически полностью (на 98–99 %) могут быть регенерированы ультрафильтрацией.

Основные проблемы функционирования биомембранных систем. Основной проблемой функционирования биомембранных систем является существенное снижение скорости трансмембранного массопереноса при обработке биотехнологических белоксодержащих сред и особенно суспензий [33–35]. Этот эффект обусловлен загрязнением проточных межмембранных каналов и рабочей поверхности самих мембран, а также возникновением специфического явления – концентрационной поляризации. Суть этого явления объясняется тем, что молекулы высокомолекулярных соединений, в частности белков, в большей или меньшей степени всегда адсорбируются на поверхности мембраны и в ее порах, образуя так называемую динамическую мембрану, создающую дополнительное сопротивление трансмембранному потоку. Помимо адсорбции на эффект концентрационной поляризации влияет также адгезия клеток и растворенных белков на поверхности мембран, что способствует образованию примембранного слоя загрязнений. При этом значительную роль играют материал мембраны, гидрофобность частиц и их поверхностный заряд [36, 37].

Уменьшение негативного влияния концентрационной поляризации на трансмембранный массоперенос

обеспечивают интенсификацией гидродинамических условий у поверхности мембраны прежде всего за счет турбулизации разделяемой смеси [38, 39] при увеличении ее скорости потока в межмембранном канале (до 1,5–2,0 м/с) [39–41]. Дальнейшее увеличение скорости потока, как правило, не приводит к существенному повышению проницаемости мембраны, которая будет всегда ниже начальной водопроницаемости.

Таким образом, при организации функционирования биомембранных систем значимыми параметрами являются:

- скорость потока разделяемой смеси над поверхностью мембраны;
- значение трансмембранного давления;
- качественно-количественный состав растворимых и взвешенных веществ в разделяемой смеси [35, 42].

Поскольку мембраны при функционировании биомембранной системы загрязняются, работа мембранных модулей должна быть организована в циклическом режиме с периодическим чередованием рабочих циклов с очисткой мембран [43].

Кроме того, при длительном осуществлении биоконверсии и биокатализа в биомембранных системах непрерывного действия возникает опасность заражения рабочей среды посторонней микрофлорой [12]. Для подавления посторонней микрофлоры при биоконверсии пекарских дрожжей в циркуляционный контур биокаталитического мембранного реактора с выносным (напорным) мембранным узлом устанавливают проточное устройство для ультрафиолетового облучения обрабатываемой среды (рис. 6, 8) [12].

Результаты ряда исследований свидетельствуют об эффективном влиянии на биологические объекты ультразвуковых воздействий, степень которых предопределена их интенсивностью (мощностью), частотой и длительностью. Положительное влияние на процессы биосинтеза наблюдается при низкой интенсивности (0,3–1,0 Вт/см²) и высокой частоте ультразвука, поскольку увеличивается проницаемость клеточных мембран, ускоряются процессы диффузии и метаболизма [25, 44].

Например, ультразвуковая обработка спиртовых дрожжей стимулирует их рост и способствует многократному повышению активности инвертазы [25]. Ультразвуковое воздействие на пекарские дрожжи с частотой 425 кГц в течение 1 ч увеличивает бродильную энергию и подъемную силу на 15–18 %, повышает содержание эргостерина [44]. В связи с этим в структуру биомембранных систем для биосинтеза рекомендовано включать ультразвуковые устройства с регулируемой мощностью и частотой для оптимизации их воздействия на среды (рис. 6, 7) [12].

Применение биомембранных систем в бесклеточной биотехнологии. Еще одним перспективным направлением применения биомембранных процессов в биотехнологии является создание на их основе бесклеточных белоксинтезирующих систем [45], в которых

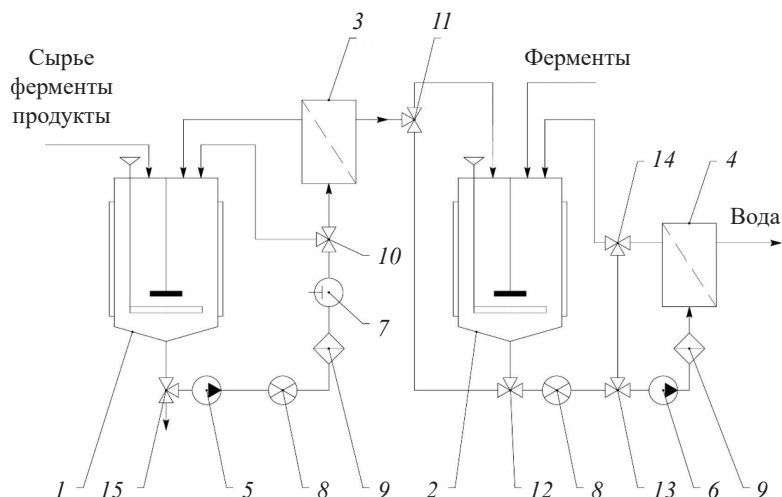


Рисунок 6. Принципиальная схема универсального двухступенчатого мембранного биореактора для биокатализа БАВ: 1 и 2 – биореакторы; 3 – мембранный модуль микро- или ультрафильтрационный; 4 – мембранный модуль нанофильтрационный; 5 – насос низкого давления; 6 – насос высокого давления; 7 – проточное ультразвуковое устройство; 8 – проточное устройство для ультрафиолетового облучения; 9 – теплообменник – охладитель; 10–14 – кран трехходовой

Figure 6. Schematic diagram of a universal two-stage membrane bioreactor for biocatalysis of biologically active substances: 1 and 2 – bioreactors; 3 – micro- or ultrafiltration membrane module; 4 – nanofiltration membrane module; 5 – low pressure pump; 6 – high pressure pump; 7 – flow ultrasonic device; 8 – flow device for ultraviolet irradiation; 9 – heat exchanger and cooler; and 10–14 – three-way valve

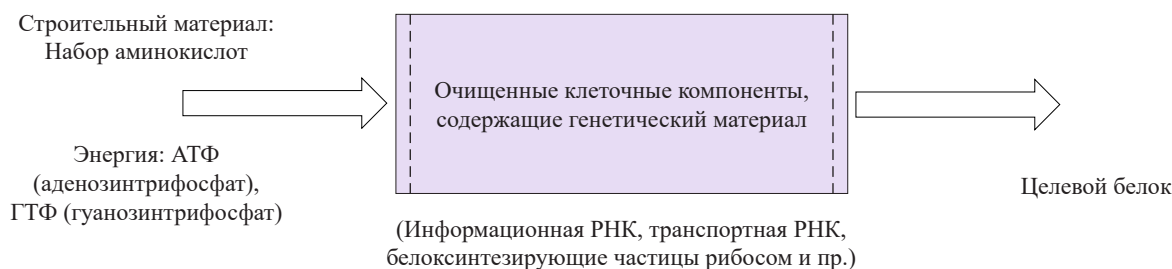


Рисунок 7. Модель биомембранной системы для бесклеточного синтеза белка

Figure 7. Model of a biomembrane system for cell-free protein synthesis

избирательный целенаправленный синтез белка осуществляют на внеклеточном уровне – непосредственно в мембранном биореакторе, содержащем набор клеточных компонентов. Во-первых, это становится осуществимым благодаря достигнутой возможности внеклеточного размножения и клонирования генетического материала в форме РНК, а во-вторых, благодаря уникальным возможностям биомембранных систем.

Внутреннее пространство трубчатого биореактора проточного типа, содержащее набор клеточных компонентов (генетический материал в виде информационной РНК, белоксинтезирующие частицы рибосом, некоторые белковые факторы и др.), ограничено на входе ультрафильтрационной, на выходе – микрофильтрационной мембранами (рис. 7). В такую систему непрерывно подают низкомолекулярные субстрат в виде аминокислот и энергоносители в форме аденозинтрифосфата и гуанозинтрифосфата, в резуль-

тате получают целевой синтезируемый белок без побочных примесей [45].

Практическое осуществление бесклеточной биотехнологии позволит исключить влияние лимитирующих факторов на внутриклеточные процессы и сделать биосинтез белка полностью управляемым.

Из биореактора через мембрану выводится лишь синтезируемый белок, а остальные компоненты, участвующие в синтезе белка, задерживаются, несмотря на то что теоретически они должны были бы также проникать через мембрану. Вероятно, эти компоненты связываются друг с другом в процессе биосинтеза, образуя ассоциации, задерживаемые мембраной [4].

Важное преимущество бесклеточной биотехнологии – синтез исключительно заданного белка, т. к. в систему вводят лишь одну матрицу. Благодаря этому исключаются сложные и трудоемкие стадии выделения и очистки белка.

Таким образом, мембранная система для бесклеточного синтеза белка, по сути играющая роль искусственной клетки, представляет собой еще один пример адаптации современной техники к условиям, аналогичным тем, что осуществляются в живой природе.

Несмотря на определенные успехи, бесклеточная биотехнология на данный момент не нашла применения в промышленном масштабе в силу стоящих перед ней технических барьеров, которые предстоит преодолеть в ближайшем будущем. Однако на экспериментальном уровне с помощью лабораторных мембранных биотехнических систем вместимостью всего до 10 мл уже сегодня удается получать такие продукты, как пептидные гормоны, антигены для диагностики, белковые токсины и антитоксины, антивирусные защитные белки, в количествах, достаточных для исследовательских целей. Возможно также получение ферментных и полиферментных белков, а в перспективе – многих форм искусственных белков, нестабильных в условиях клетки [45].

Выводы

Кардинальное совершенствование биотехнологических производств возможно за счет применения принципиально новых конвергентных природоподобных технологий на основе биомембранных процессов и систем – НБМИ-технологий (нано-, био-, мембранных и информационных технологий). Однако промышленная реализация этих технологий нуждается в специальном инженерном обеспечении, существенно отличающемся от традиционных видов технического оснащения пищевых, биотехнологических и других предприятий. Работы по идеальному моделированию биореакторов будущего позволяют сделать вывод, что таким видом биотехники для осуществления НБМИ-технологий являются биомембранные системы (мембранные биореакторы), в которых биологические и мембранные процессы конструктивно сопряжены, функционально взаимосвязаны и протекают синхронно. Мембранные биореакторы – это новое поколение биотехники, созданной по принципам биомиметики (бионики), сочетающей преимущества биологических и мембранных процессов и способной обеспечить эффективную реализацию конвергентных природоподобных технологий. Анализ научных публикаций по исследованию состояния и перспектив развития биомембранных систем позволил классифицировать их по ряду основных технологических и конструктивных признаков. Рассмотрены виды применяемых полупроницаемых мембран и конструктивное устройство основных типов биомембранных систем, проанализированы их технические особенности и технологические возможности. Обоснованы основные условия, предопределяющие эффективное функционирование биомембранных систем.

Показано, что сегодня мембранные биореакторы используют в промышленном масштабе при очистке

сточных вод. Рассмотрены основные области применения биомембранных систем и определены перспективы их применения при биоконверсии органического сырья и при культивировании микроорганизмов, в основном дрожжей и бактерий. Подтверждены технологическая эффективность и экономичность процессов, реализуемых в биомембранных системах. Наиболее перспективным представляется применение биомембранных систем при культивировании микроорганизмов, поскольку при этом существенно повышается продуктивность процесса. Одновременно это повышает компактность промышленного оборудования. Также перспективно использование биокаталитических мембранных реакторов, обеспечивающих более эффективное использование ферментов при снижении ингибирования ферментативного гидролиза продуктами биокатализа.

Выявлены основные проблемы, возникающие при функционировании биомембранных процессов и систем, и методы их устранения.

Отмечена перспективность применения проточных биомембранных систем трубчатого типа при осуществлении бесклеточного синтеза белка, который исключает образование побочных примесей и балластных белков.

Однако анализ научных публикаций показал, что несмотря на значительный профессиональный интерес к биомембранным процессам и системам в области инженерной биотехнологии, они остаются недостаточно изученными, что не позволяет применять их в промышленном масштабе. Это обстоятельство делает актуальными последующие исследования по данной тематике.

Таким образом, изучение организации, строения, функционирования и развития биомембранных процессов и систем, а также создание на их основе эффективных прогрессивных конвергентных природоподобных технологий являются актуальными направлениями и требуют дополнительных исследований.

Критерии авторства

Б. Н. Федоренко, А. В. Лесничий, В. Ф. Стерин, М. А. Латышев, А. В. Мачнев, А. Е. Яблоков – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных и материалов, подготовка и редактирование текста статьи. А. О. Якушев – сбор и анализ литературных данных, обработка иллюстраций, подготовка статьи к публикации. Все соавторы согласовали и утвердили окончательный вариант текста статьи и несут равную ответственность за его целостность, достоверность материалов и плагиат.

Финансирование

Работа выполнена на инициативной основе на базе кафедры «Прикладная механика и инжиниринг технических систем» Российского биотехнологического университета (РОСБИОТЕХ).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution

B.N. Fedorenko, A.V. Lesnichiy, V.F. Sterin, M.A. Latsyshev, A.V. Machnev, and A.E. Yablokov developed the research concept and design, collected, analyzed, and interpreted the data, and wrote the manuscript. A.O. Yakushev collected and analyzed the data, provided the illustrations, and wrote the manuscript. All co-authors appro-

ved the final version of the manuscript and bear equal responsibility for its integrity, reliability, and plagiarism.

Funding

The research was part of an initiative project at the Department for Applied Mechanics and Engineering of Technical Systems, Russian Biotechnological University.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest in relation to this publication.

Список литературы / References

1. Ковальчук М. В., Нарайкин О. С. Природоподобные технологии – новые возможности и угрозы. Индекс Безопасности. 2016. Т. 22. № 3–4. С. 103–108. [Kovalchuk MV, Naraykin OS. Nature-like technologies – New opportunities and threats. Security Index. 2016;22(3–4):103–108 (In Russ.)] <https://elibrary.ru/YRNQYF>
2. Ковальчук М. В., Нарайкин О. С., Яцишина Е. Б. Конвергенция наук и технологий – новый этап научно-технического развития. Вопросы философии. 2013. № 3. С. 3–11. [Kovalchuk MV, Naraykin OS, Yatsishina EB. Convergence of science and technology – A new stage of scientific and technological development. Russian Studies in Philosophy. 2013;(3):3–11. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/PYKLUU>
3. Ковальчук М. В., Нарайкин О. С., Яцишина Е. Б. Природоподобные технологии: новые возможности и новые вызовы. Вестник российской академии наук. 2019. Т. 89. № 5. С. 455–465. [Kovalchuk MV, Naraykin OS, Yatsishina EB. Nature-like technologies: New opportunities and new challenges. Herald of the Russian Academy of Sciences. 2019;89(5):455–465. (In Russ.)] <https://www.doi.org/10.31857/s0869-5873895455-465>
4. Федоренко Б. Н. Промышленная биоинженерия: инженерное сопровождение биотехнологических производств. СПб.: Профессия; 2020. 518 с. [Fedorenko BN. Industrial bioengineering: Engineering support for biotechnological production. Saint Petersburg: Professia; 2020. 518 p. (In Russ.)]
5. Федоренко Б. Н., Яблоков А. Е., Якушев А. О. Инженерное обеспечение конвергентных природоподобных технологий. Фабрика будущего: переход к передовым цифровым, интеллектуальным производственным технологиям, роботизированным системам для отраслей пищевой промышленности: сборник научных докладов конференции. М.: МГУПП; 2021. С. 399–407. [Fedorenko BN, Yablokov AE, Yakushev AO. Engineering support of convergent nature-like technologies. Factory of the future: Shifting to advanced digital and smart production and robotic systems in the food industry: Conference proceedings. Moscow: MSUFP; 2021;399–407. (In Russ.)]
6. Федоренко Б. Н. Инженерия конвергентных природоподобных технологий на основе биомембранных процессов и систем. М.: Росбиотех; 2024. 576 с. [Fedorenko BN. Engineering of convergent biomimetic technologies based on biomembrane processes and systems. Moscow: Rosbiotech; 2024. 576 p. (In Russ.)]
7. Антипов С. Т., Бредихин С. А., Ключников А. И., Панфилов В. А., Федоренко Б. Н. Конструирование биореакторов будущего пищевых технологий (научно-прикладные аспекты). СПб.: Лань; 2022. 524 с. [Antipov ST, Bredikhin SA, Klyuchnikov AI, Panfilov VA, Fedorenko BN. Bioreactors for the future of food technology: Theory and application. Saint Petersburg: Lan'; 2022. 524 p. (In Russ.)]
8. Klyuchnikov AI, Fedorenko BN, Antipov ST, Panfilov VA. Fundamental creation concepts for food technologies bioreactors constructions of the future. Bulletin of the Kerch State Marine Technological University. 2023;(1):130–137.
9. Dostalek M, Häggstrom M. A filter fermenter apparatus and control equipment. Biotechnology and Bioengineering. 1982;24(9):2077–2086. <https://www.doi.org/10.1002/bit.260240914>
10. Свитцов А. А., Марквичев Н. С., Кураков В. В. Мембранные биореакторы в биотехнологии. Обзор. М.: ВНИИСЭНТИМинмедмикробиопрома; 1986. 36 с. [Switsov AA, Markvichev NS, Kurakov VV. Membrane bioreactors in biotechnology. Review. Moscow: All-Union Scientific Research Institute of Certification Minmedmicrobioprom; 1986. 36 p. (In Russ.)]
11. Соيفер Р. Д. Мембранная технология в производстве биологически активных веществ. Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева. 1987. Т. 32. № 6. С. 661–669. [Soifer RD. Membrane technology of biologically active substances. Journal of the Mendeleev All-Union Chemical Society. 1987;32(6):661–669. (In Russ.)]
12. Кудряшов В. Л. Мембранный биореактор – новое гибридное оборудование для производства пищевых БАВ, биопрепаратов и очистки стоков. Пищевая промышленность. 2018. № 1. С. 14–17. [Kudryashov VL. Membrane bioreactor is a new hybrid equipment for the production of food biologically active substances, biological products and wastewater treatment. Food Processing Industry. 2018;(1):14–17. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/YNTMHG>

13. Kuznetsov NA, Beloded AV, Derunets AS, Grosheva VD, Vakar LL, *et al.* Biosynthesis of lactic acid in a membrane bioreactor for cleaner technology of polylactide production. *Clean Technologies and Environmental Policy*. 2017;19(3):869–882. <https://www.doi.org/10.1007/s10098-016-1275-z>
14. Мухачев С. Г., Александровская Ю. П., Филиппова Н. К., Емельянов В. М. Кинетика аэробного культивирования спиртовых дрожжей в мембранном биореакторе. *Вестник Казанского технологического университета*. 2003. № 2. С. 168–172. [Mukhachev SG, Alexandrovskaya YuP, Filippova NK, Yemelyanov VM. Kinetics of aerobic alcohol yeast cultivation in a membrane bioreactor. *Herald of Kazan Technological University*. 2003;(2):168–172. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/HUWHJJ>
15. Шавалиев М. Ф., Мухачев С. Г., Валеева Р. Т., Емельянов В. М. Применение инокулятора с мембранным устройством подвода газового питания для повышения асептики спиртовых производств. *Вестник Казанского технологического университета*. 2011. № 5. С. 147–149. [Shavaliyev MF, Mukhachev SG, Valeeva RT, Yemelyanov VM. Inoculator with membrane gas supply device as a means of improving the asepsis of alcohol production. *Herald of Kazan Technological University*. 2011;(5):147–149. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/NPIXVT>
16. Nedovic V, Willaert R. *Fundamentals of cell immobilisation biotechnology*. Berlin: Springer Science & Business Media; 2013. 555 p.
17. Eibl R, Eibl D, Portner R, Catapano G, Czermak P. *Cell and tissue reaction engineering: Principles and practice*. Berlin: Springer; 2009. 363 p.
18. Степанов С. В., Степанов А. С., Сташок Ю. Е., Блинкова Л. А. Модульные мембранные биореакторы. Водоснабжение и санитарная техника. 2013. № 8. С. 51–55. [Stepanov SV, Stepanov AS, Stashok YuE, Blinkova LA. Modular membrane bioreactors. *Water Supply and Sanitary Technique*. 2013;(8):51–55. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/QZHNYJ>
19. Воробьева Е. С., Сафаров Р. Р., Гусева Е. В., Меньшутина Н. В. Моделирование гидродинамики в полволоконной мембране для культивирования клеток млекопитающих. *Успехи в химии и химической технологии*. 2015. Т. 29. № 4. С. 72–74. [Vorobiova ES, Safarov RR, Guseva EV, Menshutina NV. Simulation of hydrodynamics in the hollow fiber membrane for cultivation of mammalian cells. *Advances in chemistry and chemical technology*. 2015;29(4):72–74. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/SLIZFV>
20. van Bentem AGN, Petri CP, Schyns PFT, van der Roest HF. *Membrane bioreactors: Operation and results of an MBR wastewater treatment plant*. London: IWA; 2007. 100 p. <https://doi.org/10.2166/9781780402017>
21. Judd S, Judd C. *The MBR Book: Principles and applications of membrane bioreactors in water and wastewater treatment*. Oxford: Elsevier; 2006. 325 p.
22. Yang W, Cicek N, Ilg J. State-of-the-art of membrane bioreactors: Worldwide research and commercial applications in North America. *Journal of Membrane Science*. 2006;270(1–2):201–211. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2005.07.010>
23. Степанов С. В. Технологический расчет аэротенков и мембранных биореакторов. М.: АСВ; 2023. 224 с. [Stepanov SV. *Technological calculation of aerotanks and membrane bioreactors*. Moscow: АСВ; 2023. 224 p. (In Russ.)]
24. Kozlovskiy R, Shvets V, Kuznetsov A. Technological aspects of the production of biodegradable polymers and other chemicals from renewable sources using lactic acid. *Journal of Cleaner Technology*. 2017;155(1):157–163. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2016.08.092>
25. Смирнова И. В., Кречетникова А. Н., Гернет М. В. Способ получения суслу в производстве спирта с ультразвуковой обработкой сырья. *Хранение и Переработка Сельхозсырья*. 2007. № 9. С. 68–69. [Smirnova IV, Krechetnikova AN, Gernet MV. Way of receipt of mash in spirits manufacture with ultrasonics treatment of raw. *Storage and Processing of Farm Products*. 2007;(9):68–69. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/IBSBAL>
26. Dey P, Pal P. Direct production of l (+) lactic acid in a continuous and fully membrane-integrated hybrid reactor system under non-neutralizing conditions. *Journal of Membrane Science*. 2012;389:355–362. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2011.10.051>
27. Giorno L, Chojnacka K, Donato L, Drioli E. Study of a cell-recycle membrane fermentor for the production of lactic acid by *Lactobacillus bulgaricus*. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2002;41(3):433–440. <https://doi.org/10.1021/ie010201r>
28. Nishiwaki A, Dann I. Comparison of lactic acid productivities at high substrate conversions in a continuous two-stage fermenter with cell recycle using different kinetic models. *Chemical Engineering Communications*. 2005;192(2):219–236. <https://doi.org/10.1080/00986440590473335>
29. Xu G, Chu J, Wang Y-H, Zhuang Y-P, Zhang S-L, *et al.* Development of a continuous cell-recycle fermentation system for production of lactic acid by *Lactobacillus paracasei*. *Process Biochemistry*. 2006;41(12):2458–2463. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2006.05.022>
30. Pal P, Sikder J, Roy S, Giorno L. Process intensification in lactic acid production: A review of membrane based processes. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 2009;48(11–12):1549–1559. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2009.09.003>
31. Lu Z, Wei M, Yu L. Enhancement of pilot scale production of l(+)-lactic acid by fermentation coupled with separation using membrane bioreactor. *Process Biochemistry*. 2012;47(3):410–415. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2011.11.022>

32. Fan R, Ebrahimi M, Czermak P. Anaerobic membrane bioreactor for continuous lactic acid fermentation. *Membranes*. 2017;7(2):26. <https://doi.org/10.3390/membranes7020026>
33. Meng F, Chae S-R, Drews A, Kraume M, Shin H-S, *et al.* Recent advances in membrane bioreactors (MBRs): Membrane fouling and membrane material. *Water Research*. 2009;43(6):1489–1512. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.12.044>
34. Xiong Y, Liu Y. Biological control of microbial attachment: A promising alternative for mitigating membrane biofouling. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2010;86(3):825–837. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2463-0>
35. Judd SJ. A review of fouling of membrane bioreactor in sewage treatment. *Water Science & Technology*. 2004;49(2):229–235. <https://doi.org/10.2166/wst.2004.0131>
36. van der Marela P, Zwijnenburg A, Kempermana A, Wessling M, Temmink H, *et al.* Influence of membrane properties on fouling in submerged membrane bioreactors. *Journal of Membrane Science*. 2010;348(1–2):66–74. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2009.10.054>
37. Yu H-Y, Hu M-X, Xu Z-K, Wang J-L, Wang S-Yu. Surface modification of polypropylene microporous membranes to improve their antifouling property in MBR: NH₃ plasma treatment. *Separation and Purification Technology*. 2005;45(1):8–15. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2005.01.012>
38. Kim J-S, Lee C-H, Chang I-S. Effect of pump shear on the performance of a crossflow membrane bioreactor. *Water Research*. 2001;35(9):2137–2144. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00495-4](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00495-4)
39. Liu R, Huang X, Sun YF, Qian Y. Hydrodynamic effect on sludge accumulation over membrane surfaces in a submerged membrane bioreactor. *Process Biochemistry*. 2003;39(2):157–163. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00022-0)
40. Ognier S, Wisniewski C, Grasmick A. Membrane bioreactor fouling in sub-critical filtration conditions: A local critical flux concept. *Journal of Membrane Science* 2004;229(1–2):171–177. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2003.10.026>
41. Pollice A, Brookes A, Jefferson B, Judd S. Sub-critical flux fouling in membrane bioreactors – A review of recent literature. *Desalination*. 2005;174(3):221–230. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2004.09.012>
42. Cho BD, Fane AG. Fouling transients in nominally sub-critical flux operation of a membrane bioreactor. *Journal of Membrane Science*. 2002;209(2):391–403. [https://doi.org/10.1016/S0376-7388\(02\)00321-6](https://doi.org/10.1016/S0376-7388(02)00321-6)
43. Meng F, Chae S-R, Drews A, Kraume M, Shin H-S, *et al.* Recent advances in membrane bioreactors (MBRs): Membrane fouling and membrane material. *Water Research*. 2009;43(6):1489–1512. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.12.044>
44. Паландова Р. Д. Анализ методов активации хлебопекарных дрожжей и альтернативный вариант. *Хранение и Переработка Сельхозсырья*. 2000. № 8. С. 19–22. [Palandova RD. Activation methods for baker's yeast and alternative options. *Storage and Processing of Farm Products*. 2000;(8):19–22. (In Russ.)]
45. Спири́н А. С., Четверин А. Б., Воронин Л. А., Баранов В. И., Алахов Ю. Б. Биосинтез белка и перспективы бесклеточной биотехнологии. *Вестник АН СССР*. 1989. № 11. С. 30–38. [Spirin AS, Chetverin AB, Voronin LA, Baranov VI, Alakhov YuB. Protein biosynthesis and prospects of cell-free biotechnology. *Bulletin of the USSR Academy of Sciences*. 1989;(11):30–38. (In Russ.)]