

Пеньков Николай Васильевич, Трошин Олег Викторович

**ПОПУЛЯЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПРОТОЧНОМ БИОРЕАКТОРЕ ИДЕАЛЬНОГО СМЕШЕНИЯ**

Адрес статьи: [www.gramota.net/materials/1/2010/9/24.html](http://www.gramota.net/materials/1/2010/9/24.html)

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

**Альманах современной науки и образования**

Тамбов: Грамота, 2010. № 9 (40). С. 77-82. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: [www.gramota.net/editions/1.html](http://www.gramota.net/editions/1.html)

Содержание данного номера журнала: [www.gramota.net/materials/1/2010/9/](http://www.gramota.net/materials/1/2010/9/)

**© Издательство "Грамота"**

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: [www.gramota.net](http://www.gramota.net)

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: [almanac@gramota.net](mailto:almanac@gramota.net)

Третье направление – обеспечение доступным жильем молодых специалистов на селе непосредственно связано со вторым, т.к. собственно обеспечение жильем не вызывает особых проблем. В селах и деревнях, за относительно небольшие деньги (от 70 до 200 тыс. рублей, в зависимости от близости районного или областного центра), можно приобрести вполне комфортабельное жилье (с газом, водопроводом).

Проблема в другом, смогут ли молодой специалист и его семья трудоустроиться, будут ли они обеспечены детским садом, школой, другими социально-культурными учреждениями, думается, что не везде и не всегда. Например, сельские учреждения здравоохранения утратили право выдавать больничные листы и теперь больным надо ехать в районные центры независимо от вида заболевания. В деревнях закрываются малокомплектные школы, а у сельских и районных администраций, не говоря уже о школах, нет средств на программу «Школьный автобус». В результате все больше деревенских детей не получают даже основного образования.

Подводя некоторые итоги анализа существующих Программ, можно отметить и положительные моменты, касающиеся, в частности, освоения выделяемых средств. Так в Тамбовской области в 2008 году в целях финансирования (субсидирования) малых форм хозяйствования выдано кредитов на сумму более 1,8 млрд. рублей. Тем не менее, полных оснований для вывода, что экономическое положение селян, а соответственно и социально-психологический климат, улучшаются, пока нет.

УДК 579.2

*Николай Васильевич Пеньков, Олег Викторович Трошин  
Уральский государственный университет путей сообщения*

#### ПОПУЛЯЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ В ПРОТОЧНОМ БИОРЕАКТОРЕ ИДЕАЛЬНОГО СМЕШЕНИЯ<sup>©</sup>

Подход Н. В. Пенькова к исследованию процессов развития микроорганизмов [1; 5], опирается на уравнения, описывающие закономерности микропроцессов, происходящих с отдельными клетками, с выводом из них интегро-дифференциальных уравнений для плотностей функций распределения клеток при использовании принципа суперпозиции [2] разнообразных причин, влияющих на процессы роста, размножения и гибели клеток. Уравнения для концентраций живых и мертвых клеток получаются интегрированием уравнений для соответствующих плотностей распределения.

В [3] этот метод применен к популяции микроорганизмов в периодическом реакторе идеального смешения. В данной статье исследуется популяция клеток, развивающихся в хемостате - в проточном биореакторе идеального смешения с постоянной скоростью потока среды.

Пусть  $U(x,t)$  - скорость роста клетки массы  $x$  в момент времени  $t$ . Тогда увеличение массы этой клетки в процессе роста за промежуток времени  $\Delta t$  равно  $\delta x = U(x,t)\Delta t$ .

Из определения плотности  $f(x,t)$  распределения числа клеток по массам следует, что произведение  $f(x,t)\Delta x$  равно числу клеток в единице объема среды в интервале масс  $(x, x+\Delta x)$  в момент времени  $t$ . Очевидно, произведение  $f(x,t)\cdot\delta x = f(x,t)\cdot U(x,t)\Delta t$  определяет число клеток в единице объема среды, увеличивающих свою массу от значения  $x$  за промежуток времени  $\Delta t$  или, другими словами, это поток клеток за время  $\Delta t$  через границу  $x$  в сторону увеличения массы.

Изменение числа клеток популяции в интервале масс  $(x, x+\Delta x)$  в единице объема среды за промежуток времени  $\Delta t$  равно разности приходящего в интервал  $(x, x+\Delta x)$  за время  $\Delta t$  потока клеток через границу  $x$  и уходящего из этого интервала потока через границу  $(x+\Delta x)$ :

$$f(x,t+\Delta t)\Delta x - f(x,t)\Delta x = f(x,t)U(x,t)\Delta t - f(x+\Delta x,t)U(x+\Delta x,t)\Delta t \quad (1)$$

Отсюда получаем частную производную по времени для плотности  $f(x,t)$  за счет роста клеток

$$[\partial f(x,t)/\partial t]_{\text{рост}} = -[\partial(U(x,t)f(x,t))/\partial x] \quad (2)$$

Скорость изменения плотности  $f(x,t)$  при размножении клеток посредством деления равна сумме скорости уменьшения плотности  $f(x,t)$  при исчезновении частиц массы  $2x_0$  в момент их деления и удвоенной скорости увеличения плотности  $f(x,t)$  за счет появления частиц массы  $x_0$  в этот момент

$$[\partial f(x,t)/\partial t]_{\text{дел}} = \cdot N \cdot [ - (x-2x_0) + 2 (x-x_0) ] \quad (3)$$

Здесь  $\cdot$  - удельная скорость деления;  $N$  - число живых клеток популяции в единице объема среды в момент времени  $t$ ;  $(z)$  - дельта-функция Дирака от  $z$ .

Гибель клеток, как естественной смертью, так и в процессе внутривидовой борьбы описывается формулой:

$$[\partial f(x,t)/\partial t]_{гиб} = -\varepsilon(x,t) f(x,t) - f(x,t) \int_{x_0}^{2x_0} G(x,x_1,t) f(x_1,t) dx_1, \quad (4)$$

где  $\varepsilon(x,t)$  и  $\int_{x_0}^{2x_0} G(x,x_1,t) f(x_1,t) dx_1$  – доли клеток массой  $x$ , гибнущих в единицу времени в единице объема естественной смертью и во внутривидовой борьбе, соответственно;  $G(x,x_1,t)$  – функция, характеризующая внутривидовую борьбу при встрече клетки массы  $x$  с клеткой массы  $x_1$ .

$$[\partial f(x,t)/\partial t]_{выход} = -f(x,t)/\tau, \quad (5)$$

где  $\tau$  – время протекания через реактор объема субстрата, равного рабочему объему реактора.

Применяя принцип суперпозиции,

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x,t) = \left( \frac{\partial}{\partial t} f(x,t) \right)_{рост} + \left( \frac{\partial}{\partial t} f(x,t) \right)_{дел} + \left( \frac{\partial}{\partial t} f(x,t) \right)_{гиб} + \left( \frac{\partial}{\partial t} f(x,t) \right)_{выход}, \quad (6)$$

получаем интегро-дифференциальное уравнение для плотности  $f(x,t)$  функции распределения живых клеток популяции по массам  $x$  в проточном биореакторе идеального смешения

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} f(x,t) = & -\frac{\partial}{\partial x} U(x,t) f(x,t) - N \cdot [(x-2x_0) - 2(x-x_0)] - \\ & -\varepsilon(x,t) f(x,t) - f(x,t) \int_{x_0}^{2x_0} G(x,x_1,t) f(x_1,t) dx_1 - f(x,t)/\tau \end{aligned} \quad (7)$$

Для плотности  $f_p(x,t)$  функции распределения числа погибших клеток имеем соответственно уравнение

$$\frac{\partial}{\partial t} f_p(x,t) = \varepsilon(x,t) f(x,t) + f(x,t) \int_{x_0}^{2x_0} G(x,x_1,t) f(x_1,t) dx_1 - f_p(x,t)/\tau \quad (8)$$

В качестве упрощающих предположений используем следующие приближения. Вероятность естественной смерти клетки в единицу времени  $\varepsilon(x,t) = \varepsilon$  – постоянна и не зависит от массы клетки; функция  $G(x,x_1,t) = x_1 \cdot \alpha$  – постоянна и пропорциональна массе  $x_1$  взаимодействующей клетки; скорость роста живой клетки  $U(x,C,t) = x \cdot \psi(C)$  – зависит от концентрации  $C$  питательных веществ в среде и пропорциональна массе клетки  $x$ .

При данных приближениях интегрирование уравнений (7), (8) по массам  $x$  клеток в пределах от  $x=x_0$  до  $x=2x_0$  приводит к уравнениям для концентрации живых клеток

$$X(t) = \int_{x_0}^{2x_0} x \cdot f(x,t) dt$$

и для концентрации мертвых клеток

$$Xp(t) = \int_{x_0}^{2x_0} x \cdot f_p(x,t) dt$$

в момент времени  $t$ :

$$\frac{\partial}{\partial t} X = \psi(C) X - (\alpha + \varepsilon) X - X/\tau = 0, \quad (9)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} Xp = (\alpha + \varepsilon) X - Xp/\tau, \quad (10)$$

Заметим, что процесс деления клеток, описываемый уравнением (3), изменяя количество клеток, не изменяют массовой концентрации клеток  $X$ .

Систему двух дифференциальных уравнений (9)-(10) относительно трех неизвестных функций  $X$ ,  $Xp$  и  $C$  следует для замкнутости дополнить уравнением для концентрации  $C = C(t)$  питательных веществ в момент времени  $t$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{C_{00}}{Y} - \frac{1}{Y} \psi(C) X - \frac{C}{\tau}, \quad (11)$$

где  $C_{00}$  – концентрация питательного раствора, непрерывно поступающего на вход хемостата с начала его работы.

Система уравнений (9)-(11) удовлетворяет закону сохранения вещества. Действительно, из этой системы получаем дифференциальную форму этого закона: скорость изменения полной концентрации  $X_{полн}(t) = C + (X + Xp)/Y$  равна разности скорости поступления исходной концентрации  $C_{00}$  на вход реактора и скорости выхода полной концентрации  $X_{полн}(t)$  из реактора:

$$\frac{d}{dt} X_{полн}(t) = \frac{C_{00}}{\tau} - \frac{X_{полн}(t)}{\tau} \quad (12)$$

При стационарном режиме (когда производная по времени равна нулю) из уравнения (12) следует закон сохранения вещества: концентрация  $C_{00}$  питательного раствора, поступающего на вход реактора, равна полной концентрации  $X_{полн}$  вещества, уходящего из реактора на его выходе

$$C_{00} = C_s + (X_s + X_{ps})/Y \quad (13)$$

Здесь  $C_s$ ,  $X_s$ ,  $X_{ps}$  - стационарные концентрации питательных веществ, живых клеток и мертвых клеток, соответственно.

Далее концентрации погибших клеток  $X_p$  и  $X_{ps}$ , участвующие в законах сохранения вещества (12) и (13), не рассматриваем. Будем опираться на замкнутую относительно стационарных концентраций  $C_s$  и  $X_s$  систему двух уравнений (9) и (11). Исследуем подробнее зависимости этих концентраций от параметров режима работы реактора  $\tau$  и  $C_{00}$  при заданных характеристиках естественной гибели  $\varepsilon$  и внутривидовой борьбы  $\alpha$  клеток.

Из уравнений (9) и (11) при  $\partial X/\partial t = 0$ ,  $\partial C/\partial t = 0$  и при отличной от нуля стационарной концентрации живых клеток  $X_s$  получаем условия стационарности в виде системы двух уравнений относительно  $C_s$  и  $X_s$

$$\psi(C_s) - (\mu + \alpha \cdot X_s) - 1/\tau = 0 \quad (14)$$

$$-\frac{1}{Y} \psi(C_s) X_s + \frac{C_{00} - C_s}{\tau} = 0 \quad (15)$$

Для нахождения стационарных концентраций  $C_s$  и  $X_s$  выберем функцию скорости роста  $\psi(C)$  в форме Моно [4]

$$\Psi(C) = \mu \cdot C / (K + C) \quad (16)$$

где  $\mu$  - максимальная скорость роста микроорганизма,  $K$  - концентрация питательных веществ, обеспечивающая скорость роста вдвое меньшую максимальной. Тогда из условий (14) и (15) получаем систему двух уравнений для стационарных концентраций питательного раствора  $C_s$  и живых клеток  $X_s$ :

$$C_s = K / \{ [(\mu + \alpha \cdot X_s + 1/\tau)] - 1 \} \quad (17)$$

$$X_s = Y \cdot (C_{00} - C_s) / (\Psi(C_s) \cdot \tau) \quad (18)$$

Анализ этой системы показывает, что наличие как естественной смертности ( $\varepsilon > 0$ ), так и гибели в результате внутривидовой борьбы ( $\alpha > 0$ ) увеличивает стационарную (остаточную) концентрацию  $C_s$  питательных веществ и уменьшает стационарную концентрацию  $X_s$  живых клеток по сравнению со случаем  $\varepsilon = 0$  и  $\alpha = 0$ .

Рассмотрим подробнее развитие в биореакторе популяции микроорганизмов без внутривидовой борьбы ( $\alpha = 0$ ), используя замкнутую относительно  $C$  и  $X$  систему, состоящую из уравнения (11) и уравнения

$$dX/dt = [\psi(C) - \varepsilon - 1/\tau] \cdot X \quad (19)$$

следующего из уравнения (9) при  $\alpha = 0$ .

При  $dX/dt = 0$  и при отличной от нуля стационарной концентрации живых клеток  $X = X_s$  из уравнения (19) следует условие для стационарной концентрации  $C_s$  в виде

$$\psi(C_s) - \varepsilon - 1/\tau = 0 \quad (20)$$

С использованием формулы Моно (16) отсюда получаем стационарную концентрацию питательного раствора, зависящую для данной популяции от параметра  $\tau$  и не зависящую от концентрации  $X_s$

$$C_s(\tau) = K / \{ [(\mu + 1/\tau)] - 1 \} \quad (21)$$

Значение стационарной концентрации  $X_s$  живых клеток, при найденной по формуле (21) концентрации  $C_s(\tau)$ , определяется формулой (15).

Далее в статье используются безразмерные величины

$$t' = t/te, \quad \tau' = \tau/te, \quad \mu' = \mu \cdot te, \quad \varepsilon' = \varepsilon \cdot te, \quad \alpha' = \alpha \cdot te/C_e, \quad C' = C/C_e, \quad C_{00}' = C_{00}/C_e, \quad K' = K/C_e \quad (22)$$

$$X' = X/C_e, \quad X_p' = X_p/C_e, \quad V' = V \cdot te/C_e.$$

Здесь  $te$ ,  $C_e$  - заданные значения размерных величин, принятые соответственно за единицу времени и за единицу концентрации. В расчетах использованы значения  $te=1$ ч и  $C_e=20$ мг/л. В дальнейшем символ «'» опускается.

Рассмотрим результаты для популяции со следующими характеристиками

$$\mu = 0.855, \quad K = 0.72, \quad \varepsilon = 0.225, \quad \alpha = 0, \quad Y = 0.4 \quad (23)$$

Зададим, для примера, параметрам  $\tau$  и  $C_{00}$ , которые может менять экспериментатор, значения  $\tau=4$  и  $C_{00}=6$ . Для рассматриваемой популяции находим, согласно (17), значение стационарной (остаточной) концентрации питательных веществ на выходе реактора

$$C_s = C_s(\tau) = 0.9 \quad (24)$$

Значение стационарной концентрации  $X_s$  живых клеток, согласно (18), равно

$$X_s = X_s(\tau, C_{00}) = 0.537 \quad (25)$$

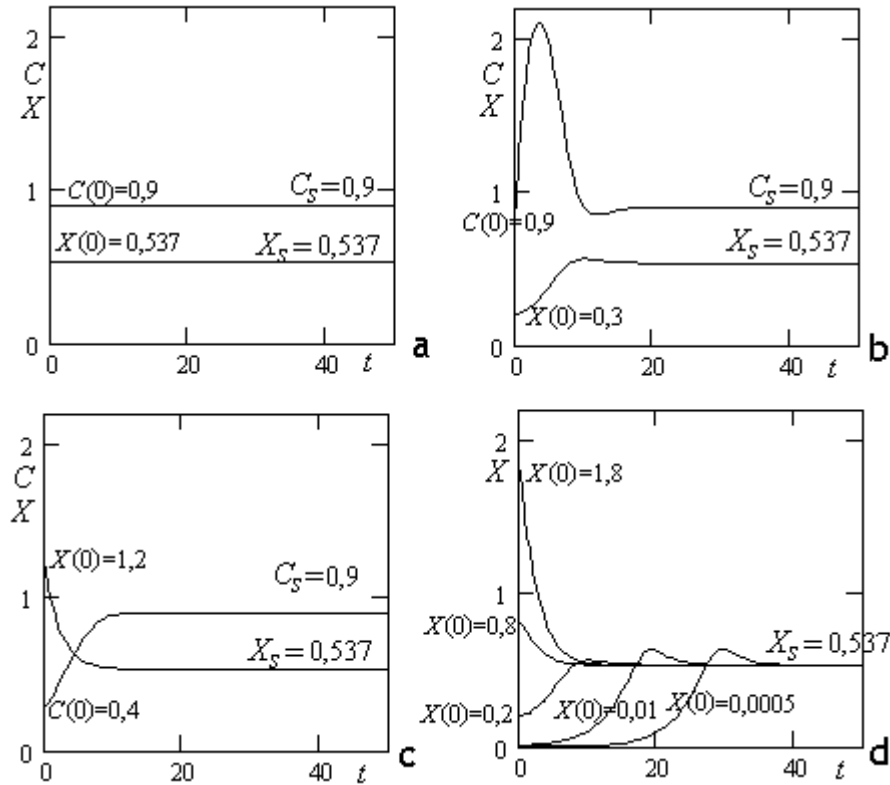
Найденные значения  $C_s$  и  $X_s$  подтверждаются результатами компьютерных решений системы дифференциальных уравнений (11), (19) с использованием формы Моно (16) для  $\psi(C)$  при различных начальных условиях  $C(0)$  и  $X(0)$  (Рис. 1а, 1б, 1с).

При начальных значениях концентраций, совпадающих со стационарными значениями ( $C(0) = C_s$ ,  $X(0) = X_s$ ) в биореакторе с самого начала работы устанавливается стационарный режим (Рис. 1а).

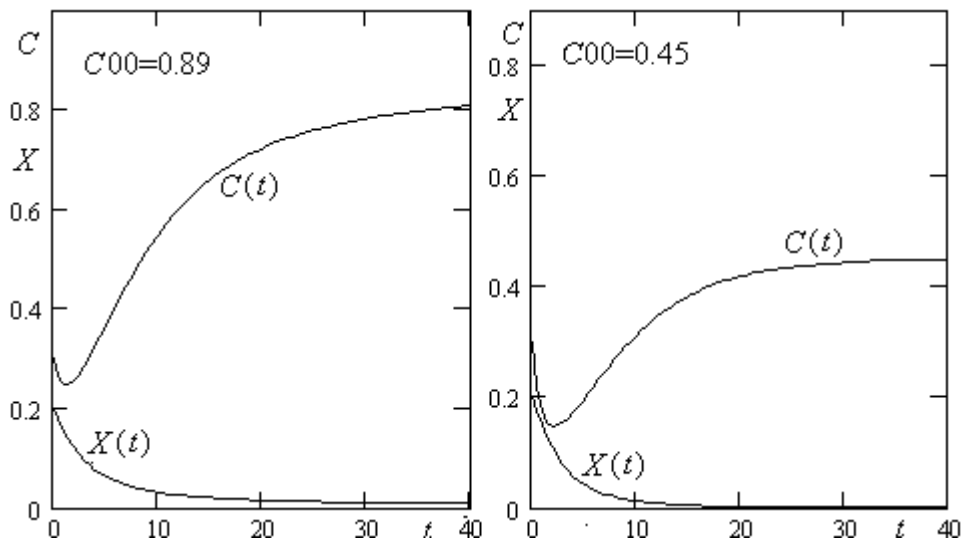
При начальных значениях, отличных от стационарных, время установления стационарного режима составляет несколько времен  $\tau$  смены объема биореактора (Рис. 1б и 1с).

Более значительно время установления стационарного режима, если начальная концентрация живых клеток  $X(0)$  много меньше стационарной концентрации  $X_s$ , (Рис. 1d). Например, при  $X(0) = 0,0005$  стационарный режим устанавливается к моменту времени  $t = 34$  при  $\tau = 4$ . Установившаяся стационарная концентрация  $X_s$  живых клеток в этом случае в 1074 раза превышает мизерную начальную концентрацию  $X(0)$ .

Рассмотрим далее влияние на результаты работы реактора параметров  $\tau$  и  $C_{00}$ , определяющих, согласно (21) и (18), стационарные значения концентраций  $C_s$  и  $X_s$  при  $\alpha = 0$ .



**Рис. 1.** Изменение концентраций  $C$  и  $X$  со временем  $t$  для популяции с характеристиками  $\mu=0,855$ ,  $K=0,72$ ,  $\epsilon=0,225$ ,  $\alpha=0$  при параметрах режима работы биореактора  $C_{00}=6$  и  $\tau=4$



**Рис. 2.** Вымывание популяции при концентрации питательных веществ  $C_{00}$  на входе меньшей стационарной концентрации  $C_s$

При концентрации питательного раствора  $C_{00}$  на входе проточного реактора меньшей стационарного значения  $C_s$  ( $C_{00} < C_s$ ) популяция полностью вымывается из реактора ( $X_s \rightarrow 0$ ).

На Рис. 2 представлены два случая ( $C_{00} = 0.89 < C_s$  и  $C_{00} = 0.45 < C_s$  при  $C_s = 0.9$ ). Поскольку концентрация живых клеток  $X(t)$  со временем стремится к нулю, концентрация питательных веществ на выходе  $C(t)$  стремится к концентрации  $C_{00}$ , непрерывно подаваемой на вход реактора.

Найдем еще одну величину, зависящую от параметров  $\tau$  и  $C_{00}$ , и характеризующую процесс развития популяции в хемостате, а именно, поток живых клеток  $V = X_s/\tau$ , равный массе живых клеток, производимой в биореакторе в единицу времени в расчете на единицу его объема. Используя формулу (21) для стационарной концентрации  $C_s$  питательных веществ и формулу (18) для стационарной концентрации  $X_s$  живых клеток, получаем выражение для потока  $V$ , зависящее для данной популяции от параметров режима работы биореактора  $C_{00}$  и  $\tau$ :

$$V(C_{00}, \tau) = X_s/\tau = Y \cdot [C_{00} - C_s(\tau)] / [\psi(C_s(\tau)) \cdot \tau^2] \tag{26}$$

Графики зависимости потока  $V(C_{00}, \tau)$  от параметра  $\tau$  при значениях концентрации  $C_{00}$  равных 10, 6 и 3 приведены на Рис. 3a для ранее рассмотренной популяции с  $\epsilon \neq 0$ . Для сравнения на Рис. 3b представлены результаты для популяции с нулевой смертностью ( $\epsilon = 0$ ). Максимумы на графиках определяют для каждого случая оптимальные значения параметра  $\tau_{opt}$ , обеспечивающие наибольший поток живых клеток  $V_{max}(C_{00}, \tau_{opt})$ .

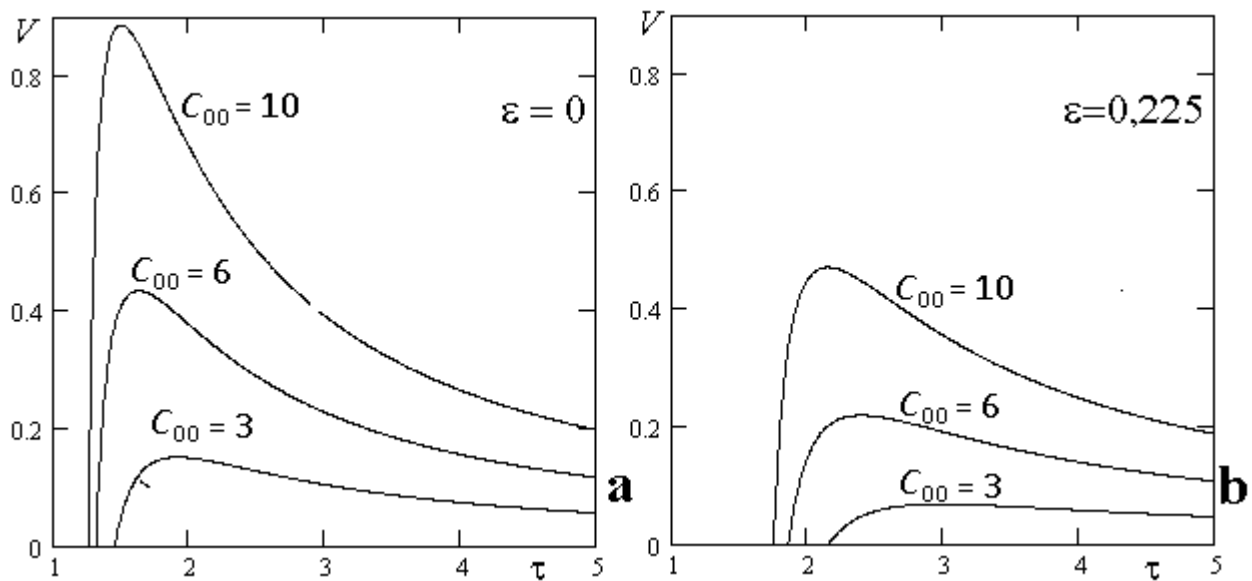


Рис. 3. Зависимость потока  $V$  от параметра  $\tau$  при различных значениях концентрации  $C_{00}$  для двух популяций

Значения  $\tau_{opt}$  находим из уравнения

$$\partial V(C_{00}, \tau) / \partial \tau = 0 \tag{27}$$

являющегося условием экстремума потока  $V(C_{00}, \tau)$ , при заданном значении концентрации  $C_{00}$ . В Табл. 1 приведены значения  $\tau_{opt}$ ,  $V_{max}(C_{00}, \tau_{opt})$ , а также соответствующие значения  $C_s(\tau_{opt})$ ,  $X_s(C_{00}, \tau_{opt})$ , при трех значениях концентрации  $C_{00}$  для двух популяций, отличающихся только значениями  $\epsilon$ .

Микро-макрокинетический подход Н. В. Пенькова позволяет обоснованно получать интегродифференциальные уравнения для макросвойств популяций микроорганизмов, учитывающие различные микропроцессы, происходящие с отдельными клетками, и их разнообразные особенности.

В следующей статье рассмотрены две популяции в проточном биореакторе, условия их совместного развития или вымывания одной из них с той или иной скоростью.

Таблица 1

Характеристики популяции				Параметры режима		Результаты расчета		
$\mu$ , час <sup>-1</sup>	$K$ , мг/л	$\epsilon$ , час <sup>-1</sup>	$\alpha$ , л·(мг·ч) <sup>-1</sup>	$C_{00}$ , мг/л	$\tau_{max}$ , час	$C_s$ , мг/л	$X_s$ , мг/л	$V_{max}$ , мг·(л·час)
0,855	0,72	0,225	0	10	2,145	3,037	1,010	0,471
				6	2,390	2,189	0,522	0,219
				3	2,984	1,320	0,201	0,067
0,855	0,72	0	0	10	1,493	2,603	1,323	0,886
				6	1,623	1,857	0,704	0,434
				3	1,912	1,248	0,288	0,151

## Список литературы

1. **Пеньков Н. В.** К кинетике роста, размножения и гибели микроорганизмов // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2009. № 11 (30). Ч. 1. С. 156-160.
2. **Пеньков Н. В.** Коагуляционные процессы в дисперсных средах. Екатеринбург: Сократ, 2006. С. 12-13.
3. **Пеньков Н. В., Трошин О. В.** Условия роста и вымывания популяций клеток // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2010. № 3 (34). Ч. 1. С. 77-80.
4. **Monod J.** La technique de culture continue // Ann. Inst. Past. 1950. № 79. P. 390-410.
5. **Penkov N. V.** To kinetics of growth, duplication and destruction of microorganisms // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2009. № 12 (31). Ч. 1. С. 144-148.

УДК 616.65-07

Нариман Маратович Садыков

Павлодарская областная больница им. Г. Султанова, Республика Казахстан

## К ВОПРОСУ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ УРЕТРОПРОСТАТИТОВ®

С целью изучения клинического течения воспалительных заболеваний мужских половых органов нами было проведено обследование 1000 рабочих и 200 работников администрации АО «Алюминий Казахстана». После уточнения жалоб и анамнеза обследуемых, клинического осмотра для скрининговой оценки характера инфицирования у больных хроническим уретропростатитом произведено стандартное бактериологическое обследование 216 рабочих. Результаты обследования представлены в Табл. 1.

Табл. 1. Частота встречаемости микрофлоры, выделенной из уретры у больных уретропростатитом

Штаммы микроорганизмов	Абс.	%
Диплококки	32	14,8
Эпидермальный стафилококк	73	33,8
Гемолитический стрептококк	63	29,2
Сапрофитный стафилококк	59	27,3
Кишечная палочка	53	24,5
Дрожжевые грибки	30	13,9
Микрококки	21	9,7
Энтерококки	19	8,8
Протей	13	6,02
Вульгарный протей	9	4,2
Синегнойная палочка	5	2,3
Клебсиелла	4	1,6
Другая флора	8	3,7

Наиболее часто обнаружено обсеменение уретры кокковой флорой, в том числе эпидермальный стафилококк выявлен в 33,3%. Далее по убывающей последовательности выявлены гемолитический стрептококк- 29,2%, сапрофитный стафилококк- 27,3%, кишечная палочка- 24,5% и ряд других микроорганизмов, относящихся как к условно-патогенной, так и к патогенной флоре.

С учетом выраженности клиники заболевания выделена группа из 120 пациентов, у которых произведен посев секрета предстательной железы на твердые питательные среды. Для этой группы больных достаточно характерным оказалось микст-инфицирование секрета ПЖ тремя видами микробов (Табл. 2).