

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2021. Т. 57, № 2

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2021. Т. 57, № 2

Журнал основан в январе 1965 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 390 от 18.05.2009 г.

*Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований,
включен в международную базу данных Scopus и в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)*

Главный редактор

Сергей Александрович Усанов – Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия

- А. В. Бильдюкевич** (*заместитель главного редактора*) – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Н. П. Крутько (*заместитель главного редактора*) – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Я. В. Рощина (*ведущий редактор журнала*) – Издательский дом «Беларуская навука», Минск, Беларусь
В. Е. Агабеков – Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

И. В. Войтов – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
А. А. Гилеп – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. И. Иванец – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Е. Н. Калининченко – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
М. И. Кузьменков – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
А. И. Кулак – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Ф. А. Лахвич – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Г. Левашкевич – Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
И. И. Лиштван – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. И. Поткин – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Д. В. Свиридов – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
В. А. Хрипач – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
О. И. Шадыро – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
В. В. Шманай – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционный совет

В. Балтрунас – Центр исследований природы Литвы Института геологии и географии, Вильнюс, Литва
П. Драшар – Пражский университет химии и технологии, Прага, Чехия
Л. Маркс – Варшавский университет, Варшава, Польша
В. Н. Пармон – Сибирское отделение Российской академии наук, Российская Федерация
В. Я. Прушак – Солигорский институт проблем ресурсосбережения с опытным производством, Солигорск, Беларусь
А. В. Рогачев – Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, Гомель, Беларусь
Чжао Лян – Хэнаньская академия наук, Хэнань, Китай

Адрес редакции:

*ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 272-19-19; e-mail: himvesti@mail.ru
Сайт: vestichem.belnauka.by*

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия химических наук. 2021. Том 57, № 2.

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Я. В. Роцина*

Компьютерная вёрстка *Ю. А. Агейчик*

Подписано в печать 05.05.2021. Выход в свет 28.05.2021. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 64 экз. Заказ 91.

Цена: индивидуальная подписка – 12,38 руб., ведомственная подписка – 29,38 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,

Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук, 2021

PROCEEDINGS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2021, vol. 57, no. 2

The Journal was founded in January 1965

Periodicity is 4 issues per annum

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The Journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information
of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 390

*The Journal is included in the List of Journals for Publication of the Results
of Dissertation Research in the Republic of Belarus, of the international Scopus Database
and in the Database of Russian Scientific Citation Index (RSCI)*

Editor-in-Chief

Sergey A. Usanov – Department of Chemistry and Earth Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Editorial board

Alexandr V. Bilyukevich (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of Physical Organic Chemistry of the National
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Nikolay P. Krutko (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of General and Inorganic Chemistry of the National
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Yanina V. Roshchina (*Lead Editor*) – Publishing House “Belaruskaya Navuka”, Minsk, Belarus

Vladimir E. Agabekov – Institute of New Materials Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Igor V. Voitov – Belarusian State University of Technology, Minsk, Belarus

Andrey A. Gilep – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
Belarus

Andrei I. Ivanets – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Elena N. Kalinichenko – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Mikhail I. Kuzmenkov – Belarusian State University of Technology, Minsk, Belarus

Anatoly I. Kulak – Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus

Fyodor A. Lakhvich – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
Belarus

Vladimir G. Levashkevich – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Ivan I. Lishtvan – Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
Belarus

Vladimir I. Potkin – Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Dmitry V. Sviridov – Belarusian State University, Minsk, Belarus
Vladimir A. Khripach – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Oleg I. Shadyro – Belarusian State University, Minsk, Belarus
Vadim V. Shmanai – Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Council

Baltrunas Valentinas – Lithuanian Nature Research Center of the Institute of Geology and Geography, Vilnius, Lithuania
Pavel Drasar – Prague University of Chemistry and Technology, Prague, Czechia
Leszek Marks – University of Warsaw, Warszawa, Poland
Valentin N. Parmon – Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation
Victor Ya. Prushak – Soligorsk Institute of Resource Saving Problems with the Pilot Plant, Soligorsk, Belarus
Alexander V. Rogachev – Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Belarus
Zhao Liang – Henan Academy of Sciences, Henan, China

*Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Tel.: +375 17 272-19-19; e-mail: himvesti@mail.ru
Website: vestichem.belnauka.by*

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Chemical series, 2021, vol. 57, no. 2.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *Ya. V. Roshchina*
Computer imposition *Y. A. Aheichyk*

It is sent of the press 05.05.2021. Appearance 28.05.2021. Format 60×84¹/₈. Offset paper.
The press digital. Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Circulation 64 copies. Order 91.
Price: individual subscription – 12,38 byn., departmental subscription – 29,38 byn.

Publisher and printing execution:

Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka".
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions
no. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press no. 02330/455 dated December 30, 2013.
Address: F. Scorina Str., 40, 220141, Minsk, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series, 2021

ЗМЕСТ

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

Солдатов В. С., Вонсович Н. В., Коршунова Т. А. Равновесия ионного обмена кальция, магния и калия на протон на волокнистом карбоксильном ионите.....	135
Анискевич Е. Н., Радченко А. В., Артемьев М. В., Рагойша Г. А., Стрельцов Е. А. Электрохимические свойства и оптический отклик пленочных электродов, сформированных из квантовых точек селенида кадмия.....	144
Водопьянова Л. А., Куваева З. И., Каранкевич Е. Г., Корзюк Е. Б. Валидация методики количественного определения оригинальной субстанции дипептида треонилтреонина.....	152
Макаревич Н. А. Термодинамика реальных растворов полимеров в новом формализме Реньи и Тсаллиса ...	162

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ

Михнюк О. Н., Лещев С. М. Экстракция лекарственных соединений класса бензодиазепинов из водных растворов и их последующее газохроматографическое определение.....	177
--	-----

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Казак Д. В., Дикусар Е. А., Акишина Е. А., Алексеев Р. С., Бумагин Н. А., Поткин В. И. Синтез и свойства сложных эфиров и амидов пиридин- и 1,2-азолкарбоновых кислот.....	185
---	-----

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Литвинко Н. М. Гидролиз УФ-индуцированного перекисно-окисленного фосфатидилхолина фосфолипазами разной субстратной специфичности.....	195
Чиркин А. А., Балаева-Тихомирова О. М., Долматова В. В., Семенов И. О. Молекулярно-структурная гомология протеолитических ферментов в изучении механизма протеолиза и его регуляции.....	206

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

Осипова Е. О., Шевчук В. В. Интенсификация процесса флотации калийной руды при введении гидрофобизатора в состав собирательной смеси хлорида калия.....	218
Шевчук В. В., Готто З. А., Стромский А. С., Стромский А. А. Одностадийный способ получения сульфата калия и переработка щелока.....	226

АГЛЯДЫ

Латышев И. А., Гапанькова Е. И., Козлов Н. Г., Полховский А. В. Связующие для пропитки волокнистых наполнителей при производстве препрегов.....	236
--	-----

ВУЧОНЫЯ БЕЛАРУСІ

Памяти Вадима Васильевича Свиридова (1931–2002).....	253
Памяти Анатолия Ивановича Лесниковича (1941–2019).....	255

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

- Soldatov V. S., Vonsovich N. V., Korshunova T. A.** Equilibrium of ion exchange of calcium, magnesium and potassium for proton on fibrous carboxylic ion exchanger..... 135
- Aniskevich Y. M., Radchanka A. V., Artemyev M. V., Ragoisha G. A., Streltsov E. A.** Electrochemical properties and optical response of cadmium selenide quantum dot film electrodes..... 144
- Vodopyanova L. A., Kuvaeva Z. I., Karankevich E. G., Korzyuk E. B.** Validation of quantitative determination of original substance of dipeptide threonylthreonine..... 152
- Makarevich N. A.** Thermodynamics of real polymer solutions in the new Rényi and Tsallis formalism..... 162

ANALYTICAL CHEMISTRY

- Mikhniuk O. N., Leshchev S. M.** Extraction of medicinal compounds of the benzodiazepines class from aqueous solutions and their following gas chromatographic determination..... 177

ORGANIC CHEMISTRY

- Kazak D. V., Dikusar E. A., Akishina E. A., Alexeev R. S., Bumagin N. A., Potkin V. I.** Synthesis and properties of esters and amides of pyridine- and 1,2-azolcarbonic acids..... 185

BIOORGANIC CHEMISTRY

- Litvinko N. M.** Hydrolysis of UV-induced peroxidized phosphatidylcholine initiated by phospholipases of different substrate specificities 195
- Chirkin A. A., Balaeva-Tikhomirova O. M., Dolmatova V. V., Semenov I. O.** Molecular-structural homology of proteolytic enzymes in the studying of proteolysis mechanism and its regulation..... 206

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

- Osipova E. O., Shevchuk V. V.** Intensification of potash ore flotation process by the introduction of hydrophobizator into the potassium chloride collective mixture..... 218
- Shauchuk V. V., Hotto Z. A., Stromsky A. S., Stromsky A. A.** One-step method for obtaining potassium sulfate and processing of lye..... 226

REVIEWS

- Latyshevich I. A., Hapankova A. I., Kozlov N. G., Polkhovsky A. V.** Binders for impregnation of fibrous fillers in the production of prepreps 236

SCIENTISTS OF BELARUS

- In Memory of Vadim Vasilevich Sviridov (1931–2002)**..... 253
- In Memory of Anatolij Ivanovich Lesnikovich (1941–2019)**..... 255

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 661.183.123
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-135-143>

Поступила в редакцию 16.02.2021
Received 16.02.2021

В. С. Солдатов, Н. В. Вонсович, Т. А. Коршунова

Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**РАВНОВЕСИЯ ИОННОГО ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ, МАГНИЯ И КАЛИЯ НА ПРОТОН
НА ВОЛОКНИСТОМ КАРБОКСИЛЬНОМ ИОНИТЕ**

Аннотация. Методом потенциометрического титрования волокнистого аминокарбоксильного полиамфолита с преобладающим содержанием карбоксильных групп изучено равновесие катионного обмена ионов кальция, магния и калия на ион водорода. В связи с низкой растворимостью гидроксидов кальция и магния в этих случаях титрование проводилось $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и $\text{Mg}(\text{OH})_2$, образующихся в растворе, контактирующим с Н-формой ионита, при добавлении в нее возрастающих порций твердых CaO и MgO . Это позволило получить кривые титрования в широком интервале рН и концентраций хлоридов кальция и магния (0–0,1 экв/л). Получены зависимости набухания ионитов от их степени нейтрализации основаниями изученных катионов. Рассчитаны коэффициенты равновесия обмена. Установлено, что набухание ионита сравнительно мало зависит от степени замещения водорода металлическим ионом ионной формы. Ионит имеет более высокое сродство к иону кальция, чем магния.

Ключевые слова: волокнистый карбоксильный ионит, потенциометрическое титрование, твердые титранты, ионный обмен кальция и магния

Для цитирования. Солдатов, В. С. Равновесия ионного обмена кальция, магния и калия на протон на волокнистом карбоксильном ионите / В. С. Солдатов, Н. В. Вонсович, Т. А. Коршунова // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 135–143. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-135-143>

V. S. Soldatov, N. V. Vonsovich, T. A. Korshunova

Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**EQUILIBRIUM OF ION EXCHANGE OF CALCIUM, MAGNESIUM AND POTASSIUM
FOR PROTON ON FIBROUS CARBOXYLIC ION EXCHANGER**

Abstract. By the method of potentiometric titration of a fibrous aminocarboxylic polyampholyte with a predominant content of carboxyl groups, the equilibrium of the cation exchange of calcium, magnesium, and potassium ions for a hydrogen ion was studied. Due to the low solubility of calcium and magnesium hydroxides in these cases, titration was carried out by $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and $\text{Mg}(\text{OH})_2$, which are formed in solution upon contact with the H-form of the ion exchanger of increasing portions of solid CaO and MgO . This made it possible to obtain titration curves in a wide range of pH and calcium and magnesium chlorides concentration (0–0.1 eq./L). The dependences of the swelling of ion exchangers on the neutralization degree with the bases of the studied cations are obtained. The coefficients of ion-exchange equilibria are calculated. It was found that the swelling of the ion exchanger is relatively little dependent on its ionic form. The ion exchanger has a higher affinity for calcium than magnesium ion.

Keywords: fibrous carboxyl ion exchanger, potentiometric titration, solid titrants, ion exchange of calcium and magnesium

For citation. Soldatov V. S., Vonsovich N. V., Korshunova T. A. Equilibrium of ion exchange of calcium, magnesium and potassium for proton on fibrous carboxylic ion exchanger. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 135–143 (in Russian).* <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-135-143>

Введение. Волокнистая форма ионитов создает возможность разработки новых нетрадиционных ионообменных технологий [1–6]. Одной из них является использование ионообменных текстильных материалов в качестве питательных сред для растений [7]. Карбоксильные иониты, получаемые щелочным гидролизом гидразидированного полиакрилонитрильного волокна,

наиболее распространенные ионообменные материалы, допускающие текстильную переработку [1, 3, 4] и предположительно могут использоваться в качестве компонентов таких субстратов.

Волокнистые иониты этого типа нашли значительное применение в областях, в которых их потребность исчисляется тоннами или десятками тонн. Они производятся в Республике Беларусь по технологиям, разработанным в Институте физико-органической химии (ИФОХ) НАН Беларуси, на фирмах ИМТ-фильтр, ИМАТЕК, опытным производстве ИФОХ НАН Беларуси и в Российской Федерации по разработкам Института химических волокон (фирма ЛИРСОТ). Несмотря на многолетнюю историю применения волокнистых карбоксильных ионитов, ионообменные свойства этих материалов изучены недостаточно, чтобы решить, пригодны ли они для применения в качестве носителей биогенных макрокатионов в составе питательных волокнистых ионитных субстратов для растений. Основная цель работы – выяснить этот вопрос путем изучения равновесий обмена калия, магния и кальция на протон на ионите данного типа. Исследованные ионы являются основными участниками катионообменных процессов в системах «ионит–раствор–корень растения».

Кроме этой конкретной задачи, информация о подобных процессах необходима и для использования волокнистых ионитов и их гранульных аналогов в традиционных областях применения ионообменных технологий, таких как деионизация, умягчение и извлечение из воды ионов тяжелых металлов [8–10], очистка и выделение биологически активных веществ [11, 12]. Предложены также и новые области их использования – раздельное выделение кальция и магния из морской воды [13], получение молока с пониженным содержанием кальция [14].

В настоящей работе приводятся результаты исследования распределения ионов кальция, магния и калия между волокнистым карбоксильным ионитом на основе промышленного полиакрилонитрильного волокна Нитрон С и водными растворами солей соответствующих катионов в зависимости от их концентрации, рН равновесного раствора и набухания ионита. Равновесие характеризуется рассчитанными из этих данных коэффициентами селективности и равновесия. Получение этих данных стало возможным благодаря применению ранее не описанного метода титрования ионита малорастворимыми щелочами $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и $\text{Mg}(\text{OH})_2$, образующимися при взаимодействии с водой оксидов CaO и MgO при их добавлении в воду или раствор, непосредственно контактирующий с ионитом.

Экспериментальная часть. Карбоксильный волокнистый ионит Панион 110, полученный щелочным гидролизом гидразидированного промышленного волокна Нитрон С, предоставлен производителем (ИМТ-фильтр, Минск, Беларусь). Ионит содержал преимущественно карбоксильные группы и небольшое количество слабоосновных групп. Он был поставлен в виде расчесанного гомогенизированного штапеля с длиной волокон 60 мм и эффективным диаметром 20 μ . Обменные емкости в $\text{H}^+ - \text{OH}^-$ -форме по катионам K^+ и анионам Cl^- равны 5,3 и 0,5 мэкв/г соответственно. Образцы для исследования нарезались на фрагменты длиной ~ 3 мм.

Водопоглощение из воды и равновесных растворов определяли методом центрифугирования; концентрацию катионов металлов в исходных и равновесных растворах – методом капиллярного электрофореза на приборе Капель-104Т, относительная погрешность определения составляла 2–5 % в зависимости от концентрации. Стеклянным электродом с иономером Hanna рН 213 измеряли рН растворов.

Потенциометрическое титрование ионита твердыми титрантами. Точные навески ионита в Н-форме ~ 0,5 г помещали в пластиковые пробирки. К ним добавляли 50 мл деионизированной воды или раствора хлорида катиона заданной нормальности – 0, 0,005, 0,02 или 0,1 н. и возрастающие по массе навески порошкообразных CaO или MgO с шагом 20 мг (всего 20 навесок), пока не достигли полной нейтрализации ионита. В случае титрования KOH добавляли порции раствора 1 н. KOH , содержащие KCl указанной выше концентрации. Пробирки герметично закрывали и непрерывно перемешивали на ротационном смесителе в течение времени, гарантирующего наступление равновесия, которое определялось по постоянству рН. В случае с MgO для этого требовалось до 24 ч. По окончании процесса устанавливали рН и отбирали aliquоту раствора, в которой определялась концентрация катиона металла. Ионит переносили в центрифужную пробирку, взвешивали после отделения раствора в полностью набухшем состоянии

и сушили до постоянной массы при 105 °С. Из этих данных рассчитывали водопоглощение ионитов и содержание в них металлических ионов в зависимости от рН равновесных растворов. Полученные результаты описывали с помощью следующих зависимостей и величин.

Коэффициент селективности (избирательности) ионного обмена:

$$k_x = x_{\text{Me}}^{1/z} y_{\text{H}} / (y_{\text{Me}}^{1/z} x_{\text{H}}), \quad (1)$$

где x и y – эквивалентные доли ионов в ионите и растворе, z – заряд иона металла.

$$x_I = zn_I/E, \quad (2)$$

$$y_{\text{Me}} = zm_{\text{Me}}/N y_{\text{H}} = 10^{-\text{pH}}/N, \quad (3)$$

n – число молей соответствующего иона I на грамм безводного ионита; m – моляльность, практически равная молярности; E – обменная емкость ионита в Н-форме, определенная как вертикальная точка перегиба кривой титрования; N – суммарная нормальность раствора, которая равна:

$$N = zm_{\text{Me}} + m_{\text{H}} \quad (4)$$

Коэффициент равновесия:

$$k_m = m_{R\text{Me}}^{1/z} m_{\text{H}} / (m_{\text{Me}}^{1/z} m_{\text{RH}}), \quad (5)$$

индекс R относится к фазе ионита. Моляльность ионов в ионите рассчитывали из водопоглощения w .

Результаты и их обсуждение. При титровании низкомолекулярных кислот не имеет значения какой щелочью проводится процесс нейтрализации, кривые титрования всегда идентичны, так как практически единственным процессом здесь является реакция нейтрализации, а состояние других ионов, присутствующих в растворе, в процессе не изменяется.

В отличие от этого, при титровании ионитов в Н-форме двухфазной системы «ионит–раствор» при добавлении в раствор порций щелочи наряду с нейтрализацией протекает процесс ионного обмена между ионом водорода и катионом титрующей щелочи. Катион титранта переходит в фазу ионита и его состояние меняется в соответствии с селективностью его сорбции ионитом. Поэтому кривые титрования ионитов несут информацию о сродстве катионов титранта к функциональным группам ионита. Однако возможность получения такой информации ограничена тем, что количество водорастворимых сильных оснований весьма незначительно – практически это только гидроксиды щелочных металлов и (с некоторым ограничением) бария. Применение $\text{Ba}(\text{OH})_2$ в качестве титранта позволяет резко повысить качество кривых титрования и точность определения точек эквивалентности [15]. Для наших целей необходимо получить количественные данные о сродстве и селективности ионов кальция и магния к карбоксильному иониту, гидроксиды которых являются сильными основаниями, но они недостаточно растворимы в воде для использования в качестве титрантов традиционными методами. С использованием предложенного метода титрования ионитов твердыми титрантами были получены кривые титрования, которые показаны на рис. 1 и 2.

При анализе закономерностей ионного обмена на ионите Панион 110 необходимо учитывать, что он содержит значительное количество анионообменных групп (0,5 мэкв/г) и является, по сути, полиамфолитом. Кроме того, он содержит два типа карбоксильных групп с pK_a , равные 5,3 и 8,3, количества которых 4,7 и 0,5 м-кв/г соответственно [16]. Проведенные расчеты показали, что при концентрациях солевого фона порядка 10^{-2} моль/л при $\text{pH} < 4$ ионизируются практически только анионообменные группы. При pH 5–8 (это физиологический интервал для растений) ионизируются практически только «сильные» карбоксильные группы, а при более высоких pH начинают ионизироваться «слабые» кислотные группы. В связи с этим в интересующем нас интервале pH волокно Панион 110 будет описываться как монофункциональный карбоксильный катионит.

На рис. 1, 2 сравниваются кривые титрования ионита в Н-форме раствором КОН и твердыми титрантами СаО и MgO. Последние мало различаются между собой и идут гораздо ниже кривой

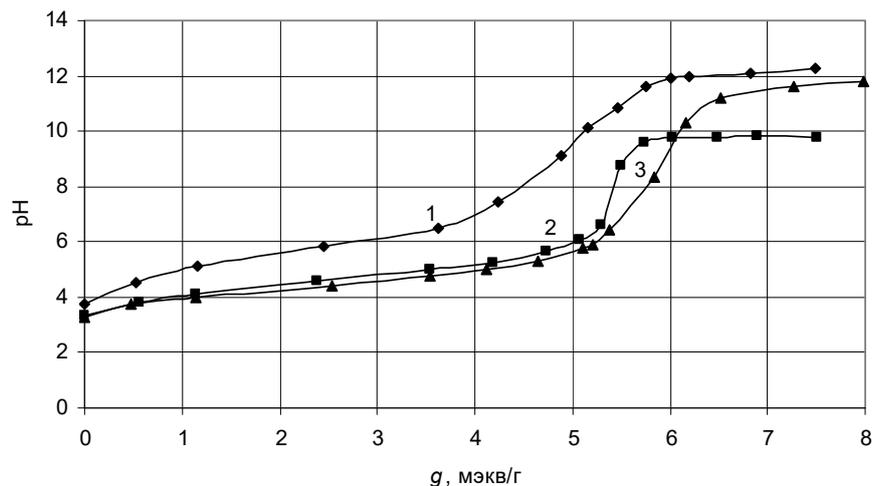


Рис. 1. Кривые титрования H-формы ионита гидроксидами: 1 – K^+ , 2 – Mg^{2+} , 3 – Ca^{2+} на фоне 0,1 н. растворов соответствующих хлоридов

Fig. 1. Titration curves of H-form of the ion exchanger with hydroxides: 1 – K^+ , 2 – Mg^{2+} , 3 – Ca^{2+} in 0,1 N chlorides

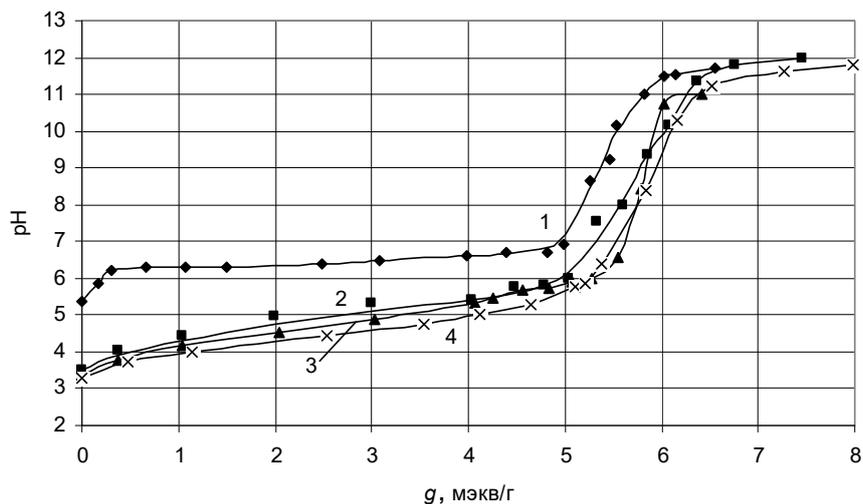


Рис. 2. Кривые титрования H-формы ионита гидроксидом кальция в растворах $CaCl_2$ различной концентрации: 1 – 0, 2 – 0,005, 3 – 0,02, 4 – 0,1 н.

Fig. 2. Titration curves of H-form of the ion exchanger with calcium hydroxide in the solutions of $CaCl_2$ of different concentrations: 1 – 0, 2 – 0,005, 3 – 0,02, 4 – 0,1 N.

титрования для КОН, что свидетельствует о более высокой селективности обмена двухвалентных катионов на H^+ . Вид кривых титрования одинаков для всех катионов. Особенности проявляются только при $pH > 7$, когда большая часть карбоксильных групп уже нейтрализована. Кривая для Mg^{2+} выходит на насыщение при pH 9,8, что связано с низкой растворимостью $Mg(OH)_2$. Вертикальные точки перегиба кривых (точки эквивалентности) для Mg^{2+} и Ca^{2+} смещены в сторону более высоких значений g по сравнению с кривыми для калия. Это соответствует несколько различным обменным емкостям для исследуемых катионов (5,0 для калия, 5,4 для магния и 5,9 для кальция при максимальной концентрации солевого фона). Причина этого состоит в том, что ионит содержит некоторое количество очень слабо диссоциирующих карбоксильных групп, часть которых не может быть нейтрализована КОН в 0,1 М КСl, но нейтрализуется гидроксидами магния и в большей степени кальция. Это приводит к некоторой неопределенности рассчитываемых по общепринятым методам величинам «полной» обменной емкости ионитов такого типа, даже если их обменные группы принадлежат к одному химическому типу. Смещение точки перегиба в область более низких g наблюдается и при уменьшении концентрации нейтраль-

ного электролита, что следует из закона действующих масс при неполной диссоциации нейтрализуемых групп в условиях эксперимента. Очевидно, что положение кривых титрования в порядке возрастания соответствует уменьшению поглощения ионитом металлических ионов от Ca^{2+} к K^+ , так как процесс титрования является частным случаем ионного обмена. Коэффициент равновесия (в идеальном случае константа равновесия) связан с коэффициентом селективности этого процесса соотношением (6), которое непосредственно вытекает из их определений (1) и (4):

$$\lg k_x = \lg k_m + (1/Z)\lg N_R - (1/Z)\lg N_S, \quad (6)$$

где через N_R и N_S обозначены общие весовые нормальности ионов в фазе ионита и раствора соответственно.

Закономерности изученных ионообменных процессов оказались очень простыми. Коэффициенты равновесия ионообменных равновесий $\text{Ca}^{2+}\text{-H}^+$ и $\text{Mg}^{2+}\text{-H}^+$ представлены на рис. 3, 4. Видно, что они мало зависят от степени обмена x и почти одинаковы для Ca^{2+} и Mg^{2+} . Суммарные весовые нормальности (N_R) также оказались близкими для Ca-H - и Mg-H -форм ионита и мало зависящими от x , поэтому возрастание селективности сорбции этих ионов практически целиком определяется слагаемым $-(1/Z)\lg N_S$ (эффектом электроселективности), одинаковым для всех двухзарядных ионов.

Стандартные свободные энергии Гиббса, рассчитанные как

$$\Delta G^\circ = -RT \ln k_m, \quad (7)$$

равны: для обмена $\text{H}^+\text{-K}^+$ +30,3 кДж/экв., +23,4 кДж/экв. для обменов $\text{H}^+\text{-Ca}^{2+}$ и $\text{H}^+\text{-Mg}^{2+}$ соответственно. Обмен протона на металлические ионы термодинамически невыгоден, а ряд сродства катионов к иониту (выражаемого величиной ΔG°) в порядке уменьшения имеет вид: $\text{H}^+ \gg \text{Mg}^{2+} \approx \text{Ca}^{2+} > \text{K}^+$. Близкие величины сродства ионита к ионам кальция и магния, вероятно, связаны с тем, что взаимодействие ионов с карбоксильной группой и молекулами воды имеет конкурентный характер и осуществляется путем образования ион-молекулярных связей Me-O , в которых атом кислорода почти с равной вероятностью может принадлежать или молекуле воды, или карбоксилатной группе [17]. Ион Mg^{2+} , имеющий меньший размер, чем Ca^{2+} , сильнее взаимодействует и с карбоксилатной группой, и с молекулами воды, разница же энергий этих взаимодействий может иметь любой знак или быть близкой к нулю, как это оказалось в нашем конкретном случае.

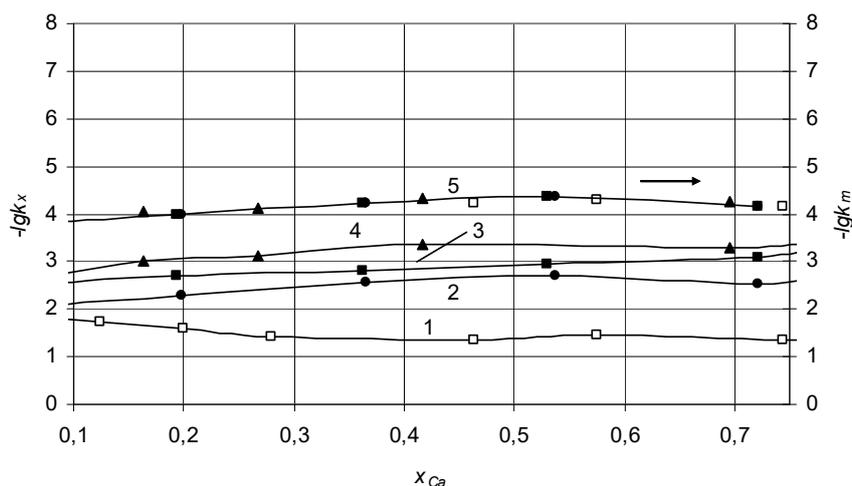


Рис. 3. Зависимость коэффициента селективности (k_x) и коэффициента равновесия (k_m) обмена $\text{H}^+ - \text{Ca}^{2+}$ от x_{Ca} при различных концентрациях фона Ca^{2+} : k_x – кривые 1–4, k_m – кривая 5.
Концентрации CaCl_2 : \square – 0, \bullet – 0,005, \blacksquare – 0,02, \blacktriangle – 0,1 н.

Fig. 3. The selectivity coefficient (k_x) and equilibrium coefficient (k_m) of $\text{H}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchange as a function of x_{Ca} at different concentrations of the background Ca^{2+} : k_x – curves 1–4, k_m – curve 5.
Concentrations of CaCl_2 : \square – 0, \bullet – 0,005, \blacksquare – 0,02, \blacktriangle – 0,1 N.

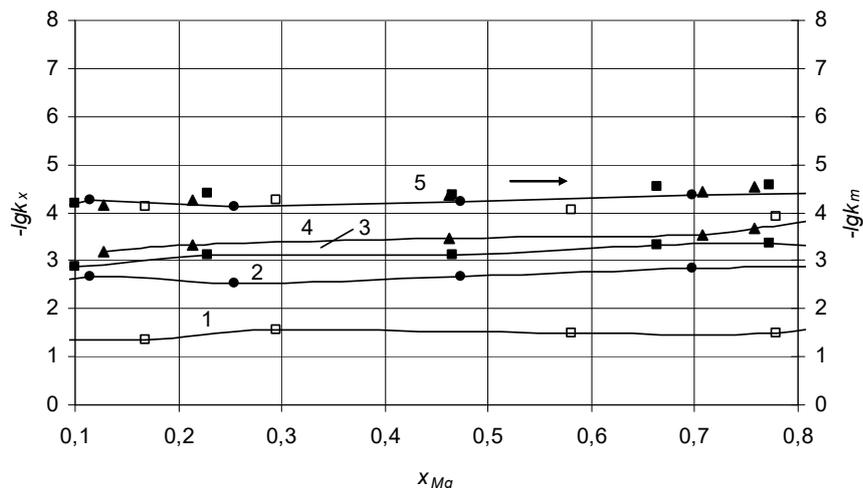


Рис. 4. Зависимость коэффициента селективности (k_x) и коэффициента равновесия (k_m) обмена $\text{H}^+ - \text{Mg}^{2+}$ от x_{Mg} при различных концентрациях фона Mg^{2+} : k_x – кривые 1–4, k_m – кривая 5. Концентрации MgCl_2 :
 \square – 0, \bullet – 0,005, \blacksquare – 0,02, \blacktriangle – 0,1 н.

Fig. 4. The selectivity coefficient (k_x) and equilibrium coefficient (k_m) of $\text{H}^+ - \text{Mg}^{2+}$ exchange as a function of x_{Mg} at different concentrations of the background Mg^{2+} : k_x – curves 1–4, k_m – curve 5. Concentrations of MgCl_2 :
 \square – 0, \bullet – 0,005, \blacksquare – 0,02, \blacktriangle – 0,1 N.

Особый интерес представляют кривые титрования при очень низких концентрациях солевого фона или при его отсутствии. Из соотношения (6) следует, что в ионообменной системе, в отличие от обычного титрования растворов, pH зависит не только от количества добавленного титранта, но и от концентрации и вида добавленного в раствор нейтрального электролита. Обычно кривые титрования получают, используя в качестве фонового электролита хлориды натрия или калия с фиксированной концентрацией в интервале 0,1–1 М. Применение высоких концентраций электролита оправдано при определении обменной емкости ионитов, так как оно способствует лучшему разрешению точек эквивалентности. Однако есть области применения слабодиссоциирующих ионитов, где требуется корректировать составы разбавленных водных растворов по содержанию одно- и двухзарядных ионов и показателю pH. Это, например, умягчение и деионизация воды с исходной концентрацией электролитов порядка 10^{-3} М. Сюда же относится и получение ионитных почв на основе слабодиссоциирующих ионитов. В этом случае требуется задать иониту такой состав по трем изученным в этой статье катионам, чтобы он удовлетворял потребностям растений и имел суммарную ионную концентрацию 10^{-4} – 10^{-2} М и pH 5–8, что не всегда возможно. В настоящей работе этот вопрос выяснялся применительно к иониту Панион 110. Для этого требовалось получить кривые титрования при отсутствии солевого фона или при его концентрации указанного выше порядка. Одновременно измерялись и pH, и концентрация катиона титранта в равновесном растворе, поскольку при отсутствии фона или в области его низких концентраций m_{Me} фактическая концентрация иона металла отличается от номинальной и существенно непостоянна при $m_{\text{An}} = 0$.

$$m_{\text{Me}} = (1/z)(m_{\text{An}} + 10^{(\text{pH}-14)} - 10^{-\text{pH}}), \quad (8)$$

m_{An} – моляльность однозарядного ко-иона в растворе.

Уравнение (8), которое является условием электронейтральности раствора, показывает разницу между солевым фоном раствора (в нормальностях) и концентрацией катиона титранта в растворе. Концентрация солевого фона равна концентрации аниона m_{An} и может быть равной нулю. Концентрация катиона титранта m_{Me} не может равняться нулю, так как при отсутствии фона не происходит полного поглощения катиона и его концентрация становится равной:

$$m_{\text{Me}} = (1/z)(10^{(\text{pH}-14)} - 10^{-\text{pH}}), \quad (9)$$

а при $\text{pH} < 6$ с высокой точностью $m_{\text{Me}} \cong (1/z)10^{-\text{pH}}$.

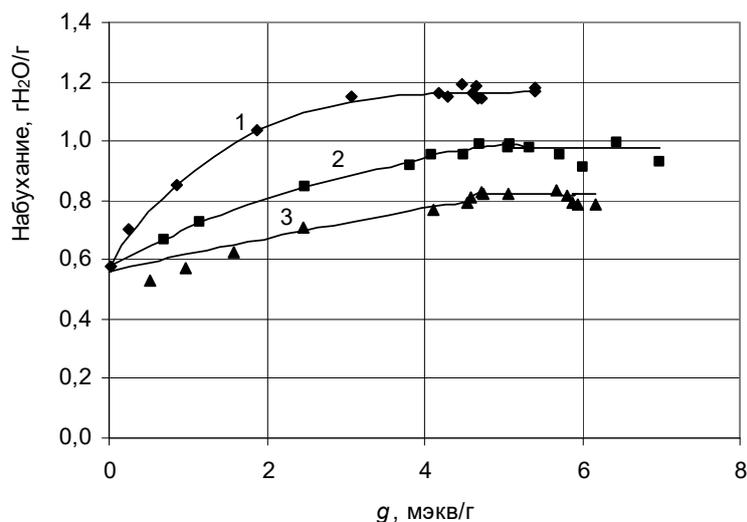


Рис. 5. Набухание ионита в 0,1 N растворах хлоридов K, Mg, Ca в зависимости от количества добавленного титранта:
1 – K⁺, 2 – Mg²⁺, 3 – Ca²⁺

Fig. 5. Swelling of the ion exchanger in 0,1 N solutions of chlorides of K, Mg, Ca as a function of the titrant added:
1 – K⁺, 2 – Mg²⁺, 3 – Ca²⁺

Из соотношения (6) видно, что pH раствора кроме степени нейтрализации ионита x определяется его набуханием, которое используется для расчета моляльностей (слагаемое, $(1/Z)\lg N_R$) и индивидуальных свойств ионов титранта, выражаемых термом $pk_m(x, m_{Me})$, учитывающим заряд и средство ионов к иониту.

Набухание ионита в растворах в зависимости от pH при различных номинальных концентрациях фонового электролита иллюстрируется рис. 5, 6. Видно, что его величины близки к таковым для наиболее распространенных гранульных ионитов и сравнительно мало зависят от pH равновесного раствора, что совершенно нетипично для карбоксильных ионитов и является существенным упрощающим фактором при их использовании в обработке воды. Наибольшим набуханием обладает ионит в калиевой ионной форме несмотря на принадлежность к отрицательно гидратированным ионам [17]. Это вызвано его сравнительно низким средством к карбоксильной группе ионита и наибольшему количеству свободных K⁺ ионов в ионите, вызывающих набухание ионита за счет их осмотической активности. Набухание Mg- и Ca-форм ионита ниже, чем K несмотря на их сильную гидратируемость. В этих случаях набуханию препятствует их сильная связь с атомами кислорода карбоксилатного фиксированного аниона, не обладающего осмотической активностью. Разница между набуханием Ca- и Mg-форм ионита определяется более сильной гидратацией иона Mg²⁺.

Коэффициенты равновесия обмена ионов относятся к интервалу концентраций ионов титрантов $1,7 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-1}$ M и pH 5–8 и интервалу эквивалентных долей металлических ионов в ионите $x = 0,1 - 0,8$, что соответствует ионообменным процессам на карбоксильных группах с параметрами кислотности по иону калия $pK_0 = 5,3$; $\Delta pk = 0,5$; $b = 0,8$ с обменной емкостью 4,7 мэкв/г [15].

Коэффициенты равновесия обмена ионов водорода на ионы кальция и магния при различных фоновых концентрациях электролита и степенях обмена оказались мало зависящими от этих параметров и очень близкими для кальция и магния. Обмен этих ионов описывается постоянным коэффициентом равновесия с $pk_m = 4,1 \pm 0,1$.

Заключение. Предложен метод потенциметрического титрования H-формы катионита твердыми малорастворимыми гидроксидами кальция и магния, образующимися в растворе, контактирующими с H-формой ионита при добавлении в него возрастающих порций твердых CaO и MgO. Поскольку до сих пор потенциметрическое титрование H-форм ионитов проводилось только растворами щелочей, применение твердых титрантов позволило расширить применение этого метода на исследование взаимодействия ионитов с ионами двухвалентных ионов, образующих малорастворимые гидроксиды.

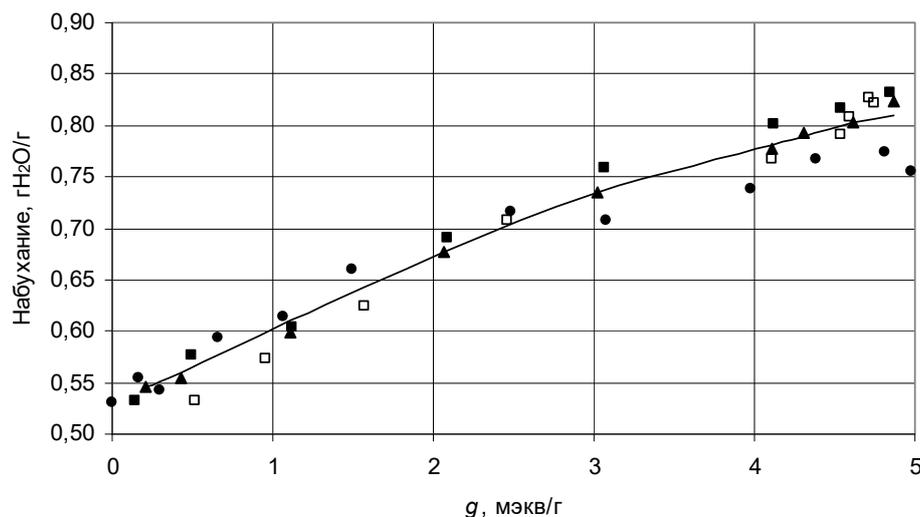


Рис. 6. Набухание ионита в растворах CaCl_2 в зависимости от количества добавленного Ca^{2+} . C_{Ca} :
 \square – 0, \bullet – 0,005, \blacksquare – 0,02, \blacktriangle – 0,1 н.

Fig. 6. Swelling of the ion exchanger in solutions CaCl_2 of different concentrations as a function of the amount of Ca^{2+} added. C_{Ca} : \square – 0, \bullet – 0,005, \blacksquare – 0,02, \blacktriangle – 0,1 N.

С использованием этого метода получены кривые титрования волокнистого аминокарбоксильного полиамфолита твердыми гидроксидами Ca и Mg в широком интервале pH и концентраций хлоридов катионов – титрантов 0–0,1 экв./л. Из этих данных рассчитаны коэффициенты равновесия обмена. Изучено набухание ионитов в зависимости от их степени нейтрализации основаниями. Установлено, что набухание ионита сравнительно мало зависит от степени замещения водорода металлическим ионом. Ионит имеет более высокое сродство к иону кальция, чем магния. Полученные данные позволяют очертить область возможных применений изученного ионита.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Зверев, М. П. Хемосорбционные волокна / М. П. Зверев. – М.: Химия, 1981. – 191 с.
2. Вольф, Л. А. Волокна с особыми свойствами / Л. А. Вольф, Л. В. Емец, Ю. А. Костров. – М.: Химия, 1980. – 240 с.
3. Egava, H. Preparation of carboxylic acid type cation exchange fibers / H. Egava // J. Chem. Soc. Japan. – 1965. – Vol. 68, N 7. – P. 1304–1306. https://doi.org/10.1246/nikkashi1898.68.7_1304
4. Kosandrovich, E. G. Fibrous ion exchangers / E. G. Kosandrovich, V.S. Soldatov // Ion exchange technology I: theory and materials / ed. by Inamuddin [et al.]. – London, 2012. – P. 299–371. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1700-8_9
5. Новые волокнистые сорбенты медицинского назначения / И. Н. Ермоленко [и др.]. – Минск: Наука и техника, 1978. – 215 с.
6. New materials and technologies for environmental engineering. Part I. Syntheses and structure of ion exchange fibers / V. Soldatov [et al.]. – Lublin: Monografie Polska Akademia Nauk, 2004. – 127 p.
7. Солдатов, В. С. Ионитные почвы / В. С. Солдатов, Н. Г. Перышкина, Р. П. Хорошко. – Минск: Наука и техника, 1978. – 270 с.
8. Chemically active textile materials as efficient means for water purification / V. S. Soldatov [et al.] // Desalination. – 1999. – Vol. 124. – P. 181–192. [https://doi.org/10.1016/s0011-9164\(99\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0011-9164(99)00103-4)
9. Greenleaf, J. E. Environmentally benign hardness removal using ion exchange fibers and snowmelt / J. E. Greenleaf, A. K. Sengupta // Environ. Sci. Technol. – 2006. – Vol. 40, N 1. – P. 370–376. <https://doi.org/10.1021/es051702x>
10. Орловская, Л. А. Сорбционное концентрирование ионов тяжелых металлов при анализе природных и сточных вод / Л. А. Орловская // Здоровье и окружающая среда. – 2006. – № 7. – С. 328–330.
11. Шатаева, Л. К. Карбоксильные иониты в биологии / Л. К. Шатаева, Н. Н. Кузнецова, Г. Э. Елькин. – Ленинград: Наука, 1979. – 280 с.
12. Либинсон, Г. С. Физико-химические свойства карбоксильных катионитов / Г. С. Либинсон. – М.: Наука, 1969. – 140 с.
13. Muraviev, D. Separation and concentration of calcium and magnesium from sea water by carboxylic resins with temperature-induced selectivity / D. Muraviev, Y. Nogueroles, M. Valiente // React. Polymers. – 1996. – Vol. 28, N 2. – P. 111–126. [https://doi.org/10.1016/1381-5148\(95\)00046-1](https://doi.org/10.1016/1381-5148(95)00046-1)
14. Ranjih, H. Production of calcium – reduced milks using ion exchange / H. Ranjih, M. J. Lewis, D. Maw // J. Dairy Res. – 1999. – Vol. 66, N 1. – P. 139–144. <https://doi.org/10.1017/s0022029998003276>

15. Soldatov, V. S. Potentiometric titration of ion exchangers // *Reactive and Functional Polymers*. – 1988. – Vol. 38, N 2–3. – P. 73–112. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(98)00018-2)
16. Шахно, Д. В. Получение ионитных почв на основе слабодиссоциирующих волокнистых ионитов / Д. В. Шахно, В. С. Солдатов // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2018. – № 3. – С. 263–273. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-263-273>
17. Состояние ионов и молекул воды в водно-солевых растворах полиакриламида и сополимера «акриламид-Na/K соль акриловой кислоты» / В. С. Солдатов [и др.]. // *Докл. Нац. акад. наук Беларусі.* – 2019. – Т. 63, № 6. – С. 695–703. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-6-695-703>

References

1. Zverev M. P. *Chemisorption fibers*. Moscow, Khimiya Publ., 1981. 191 p. (in Russian).
2. Volf L. A., Emets L. V., Kostrov Yu. A. *Fibers with special properties*. Moscow, Khimiya Publ., 1980. 240 p. (in Russian).
3. Egava H. Preparation of carboxylic acid type cation exchange fibers. *Journal of the Society of Chemical Industry, Japan*, 1965, vol. 68, no. 7, pp. 1304–1306. https://doi.org/10.1246/nikkashi1898.68.7_1304
4. Kosandrovich E. G., Soldatov V. S. Fibrous ion exchangers. *Ion exchange technology I: theory and materials*. London, GB, 2012, pp. 299–371. https://doi.org/10.1007/978-94-007-1700-8_9
5. Ermolenko I. N., Buglov E. D., Liubliner S. I. *New fibrous sorbents for medical applications*. Minsk, Nauka i Tehnika Publ., 1978. 215p. (in Russian).
6. Soldatov V., Pawlowski L., Shunkevich A., Wasag H. New materials and technologies for environmental engineering. Part I. Syntheses and structure of ion exchange fibers. Lublin, Monografie Polska Akademia Nauk, 2004. 127 p.
7. Soldatov V., Piorishkina N. G., Horoshko R. P. *Ion Exchange Soils*. Minsk, Nauka i Tehnika Publ., 1978. 270 p. (in Russian).
8. Soldatov V. S., Shunkevich A. A., Elinson I. S., Johann J., Iraushek H. Chemically active textile materials as efficient means for water purification. *Desalination*, 1999, vol. 124, pp. 181–192. [https://doi.org/10.1016/s0011-9164\(99\)00103-4](https://doi.org/10.1016/s0011-9164(99)00103-4)
9. Greenleaf J. E., Sengupta A. K. Environmentally benign hardness removal using ion exchange fibers and snowmelt. *Environmental Science & Technology*, 2006, vol. 40, no. 1, pp. 370–376. <https://doi.org/10.1021/es051702x>
10. Orlovskaya L. A. Sorption concentration of the heavy metal ions in analysis of natural and waste waters. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and Environment]*, 2006, no. 7, pp. 328–330 (in Russian).
11. Shataeva L. K., Kuznetsova N. N., Elkin G. E. *Carboxylic Ion Exchangers in biology*. Leningrad, Nauka Publ., 1979. 280 p. (in Russian).
12. Libinson G. S. *Physical Chemical Properties of Carboxylic Ion Exchangers*. Moscow, Nauka Publ., 1969. 140 p. (in Russian).
13. Muraviev D., Noguero Y., Valiente M. Separation and concentration of calcium and magnesium from sea water by carboxylic resins with temperature-induced selectivity. *Reactive and Functional Polymers*. 1996, vol. 28, no. 2, pp. 111–126. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(95\)00046-1](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(95)00046-1)
14. Ranjith H., Lewis M. J., Maw D. Production of calcium – reduced milks using ion exchange. *Journal of Dairy Research*, 1999, vol. 66, no. 1, pp. 139–144. <https://doi.org/10.1017/s0022029998003276>
15. Soldatov V. S. Potentiometric titration of ion exchangers. *Reactive and Functional Polymers*. 1988, vol. 38, pp. 73–112. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(98)00018-2)
16. Shahno D. V., Soldatov V. S. Preparation of ion exchange soils based on weak dissociating fibrous ion exchangers. *Vestsi Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2018, no. 3, pp. 263–273 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-263-273>
17. Soldatov V. S., Davlyud D. N., Bezyazychnaya T. V., Vorobieva E. V., Kosandrovich E. G., Vorobiev P. D. State of ions and water molecules in the water salt solutions of polyacrylamide and co-polymer of “acrylamide-acrylic acid Na /K salt”. *Doklady Natsional'noy akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2019, vol. 63, no. 6, pp. 695–703 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-6-695-703>

Информация об авторах

Солдатов Владимир Сергеевич – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларусі (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусі). E-mail: soldatov@ifoch.bas-net.by

Вонсович Наталья Васильевна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларусі (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусі). E-mail: natasha_ya_vonsovich@tut.by

Коршунова Татьяна Александровна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларусі (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусі). E-mail: 2019Korshunova@gmail.com

Information about the authors

Vladimir S. Soldatov – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: soldatov@ifoch.bas-net.by

Natalya V. Vonsovich – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natasha_ya_vonsovich@tut.by

Tatyana A. Korshunova – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2019Korshunova@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 544.6:544.77:539.23

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-144-151>

Поступила в редакцию 15.02.2021

Received 15.02.2021

Е. Н. Анискевич¹, А. В. Радченко², М. В. Артемьев², Г. А. Рагойша², Е. А. Стрельцов¹¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь²Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ОПТИЧЕСКИЙ ОТКЛИК ПЛЕНОЧНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ, СФОРМИРОВАННЫХ ИЗ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК СЕЛЕНИДА КАДМИЯ

Аннотация. Исследован механизм электрохимической зарядки–разрядки пленок, полученных электрофоретическим осаждением квантовых точек (КТ) CdSe в ацетонитрильном растворе NBu₄PF₆. Пленки осаждали из коллоидных растворов КТ в нитробензоле, содержащих наночастицы с диаметром от 3,4 до 6,3 нм. Электрохимическое поведение и оптический отклик изучали методами циклической вольтамперометрии (ЦВА) и *in situ* спектроскопии поглощения в пленках, нанесенных на прозрачные проводящие стекла. В инертной атмосфере при зарядке КТ наблюдается обратимое изменение окраски (электрохромизм) за счет подавления экситонного поглощения, при котором изменение оптической плотности достигает 0,3. Путем численного моделирования ЦВА и сопоставления с экспериментальными данными было показано, что механизм электрохимического заряжения включает стадии переноса электрона с подложки на КТ, межчастичный перенос, а также захват электронов акцепторами в растворе. Введение активного акцептора электронов (O₂) в раствор приводит к подавлению электрохромизма. Эффект влияния окислителя обратим и после вытеснения кислорода из раствора аргоном позволяет повторно и многократно наблюдать электрохромизм в КТ селенида кадмия.

Ключевые слова: квантовые точки, селенид кадмия, циклическая вольтамперометрия, электрохромизм, экситонное поглощение

Для цитирования. Электрохимические свойства и оптический отклик пленочных электродов, сформированных из квантовых точек селенида кадмия / Е. Н. Анискевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 144–151. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-144-151>

Y. M. Aniskevich¹, A. V. Radchanka², M. V. Artemyev², G. A. Ragoisha², E. A. Streltsov¹¹Belarusian State University, Minsk, Belarus²Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

ELECTROCHEMICAL PROPERTIES AND OPTICAL RESPONSE OF CADMIUM SELENIDE QUANTUM DOT FILM ELECTRODES

Abstract. Electrochemical charge/discharge mechanisms in the electrophoretically deposited CdSe quantum dot (QD) film electrodes in NBu₄PF₆ acetonitrile solution have been investigated. The films were deposited from CdSe colloidal solution in nitrobenzene at variable QD size (diameter) from 3.4 to 6.3 nm onto transparent conducting glass substrates. Electrochemical behavior and optical response were characterized by cyclic voltammetry (CV) and *in situ* absorption spectroscopy. Electrochemical charging under an inert gas atmosphere results in a reversible color change (electrochromism), due to the bleach of exciton absorption with 0.3 optical density changes. The mechanism of electrochemical charging comprises electron transfer from conducting substrate to QD, interparticle transfer and also electron capturing by acceptors in solution. The introduction of a strong electron acceptor (O₂) into the solution results in a suppression of electrochromism. The influence of oxygen is rather reversible which is observed from recovered electrochromic behavior after electrolyte resaturation with argon.

Keywords: quantum dots, cadmium selenide, cyclic voltammetry, electrochromic materials, exciton absorption

For citation. Aniskevich Y. M., Radchanka A. V., Artemyev M. V., Ragoisha G. A., Streltsov E. A. Electrochemical properties and optical response of cadmium selenide quantum dot film electrodes. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 144–151 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-144-151>

Введение. Квантовые точки (КТ) халькогенидов кадмия (CdS, CdSe, CdTe) интенсивно исследуются уже около 40 лет. Во многом это связано с тем, что изменение размера и формы наночастиц приводит к изменению их оптических и физико-химических свойств [1–4]. Дискретная структура энергетических уровней в КТ позволяет наблюдать ряд оптических эффектов, отсутствующих в объемных полупроводниках.

Несмотря на широкий интерес к данным объектам, выражающийся в большом числе ежегодных публикаций, имеется ряд интересных нерешенных научных и практических задач. Одним из таких научных направлений, является электрохимическое заряджение пленок, образованных КТ, которые используются в виде электродов в растворах электролитов. Суть его состоит в том, что в среде индифферентного электролита и термодинамически устойчивого растворителя можно инжектировать электроны из внешней цепи на энергетические уровни КТ, с временем удерживания до десятков секунд и минут [5]. При заполнении электронами низших вакантных энергетических уровней КТ происходит подавление экситонных оптических переходов и увеличение электрической проводимости пленок [6–9]. При этом отрицательный заряд электронов, перешедших в КТ, компенсируется адсорбцией или интеркаляцией катионов из раствора электролита [9–11].

Электрохимическое заряджение тонкопленочного электрода происходит при его катодной поляризации. Для того чтобы электроны накапливались в пленке, необходимо предотвратить процесс их захвата как молекулами растворителя, так и растворенных веществ. В водных растворах электрохимическое заряджение КТ не происходит, так как вода обладает малым интервалом потенциалов термодинамической устойчивости (1,23 В). Это приводит к выделению молекулярного водорода при катодной поляризации электрода. Кроме того, катодная поляризация в водных растворах приводит к необратимому восстановительному разложению наночастиц полупроводника с участием протонов. С учетом сказанного выше вместо воды для электрохимического заряджения используют растворы на основе апротонных органических растворителей [9, 10].

В данной работе для электрохимического заряджения пленок, образованных КТ CdSe использовался метод циклической вольтамперометрии (ЦВА). В задачи исследования входило выяснение механизма процесса заряджения КТ, осуществление численного моделирования кривых ЦВА, а также выяснение роли акцепторов электронов (O_2) на кинетику и обратимость процесса. Понимание роли акцепторов в заряджении квантовых точек носит не только фундаментальный характер, но и определяет потенциальное применение пленок КТ как электрохромных материалов. Увеличение стабильности и времени жизни заряженного состояния КТ позволит создавать долговременные электрохромные экраны или панели с регулируемым светопропусканием (так называемые «умные окна»), систем записи информации с оптическим считыванием, ТВ экранов нового поколения. В качестве окислителя в работе использовали молекулярный кислород воздуха, поскольку он может адсорбироваться на поверхности КТ при формировании пленки, а также при проведении электрохимических измерений.

Методика эксперимента. Квантовые точки синтезировали по методу, описанному в [12]. После синтеза, КТ очищали переосаждением от избытка органических примесей и обрабатывали в растворе лауриновой кислоты ($C_{11}H_{23}COOH$) в хлороформе для формирования поверхностного монослоя лиганда-стабилизатора коллоидных наночастиц. Пленки КТ CdSe получали методом электрофоретического осаждения коллоидных частиц из нитробензола при напряжении между электродами 500 В [13, 15, 16]. Осаждение КТ проводили на стекло, покрытое проводящей пленкой SnO_2 . Время осаждения составляло 5 мин, а толщину осажденных пленок варьировали в диапазоне 150–300 нм. Внешний вид пленок, а также данные электронной микроскопии свидетельствовали о равномерном покрытии подложки и отсутствии макродефектов (трещин, пустот). Для формирования пленок использовали КТ CdSe с диаметром ядра в интервале 3,4–6,3 нм.

Циклическую вольтамперометрию (ЦВА) и спектроэлектрохимические измерения проводили в 0,1 М растворе NBu_4PF_6 в ацетонитриле. В качестве вспомогательного электрода использовали Pt-фольгу, а в качестве электрода сравнения – Ag-проволоку (псевдоэлектрод сравнения). Запись ЦВА осуществляли с помощью потенциостата Metrohm Autolab PGSTAT 204. Спектры поглощения записывали на спектрофотометре HR-2000+ (Ocean Optics). Моделирование ЦВА проводили методом конечных разностей с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Поляризацию CdSe-электродов проводили от стационарного потенциала погружения до потенциала –1,6 В, после чего электрод поляризовали в анодную область (рис. 1). Анализ кривых ЦВА показывает, что их форма сильно зависит от скорости разветки потенциала. При относительно невысоких скоростях (0,1 В/с) доминирует катодный ток,

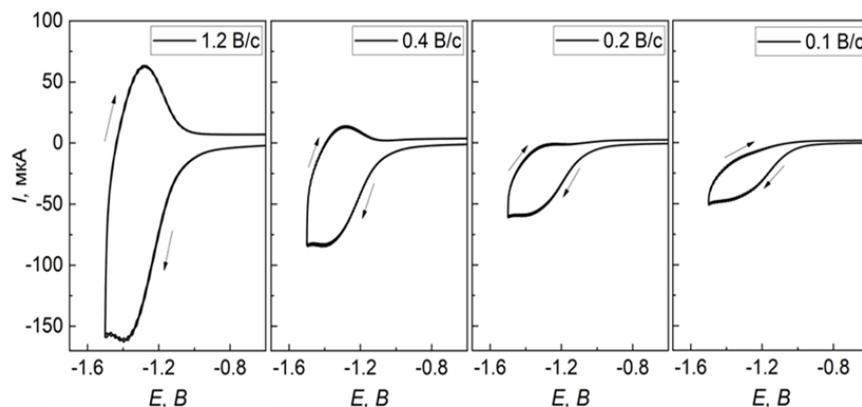


Рис. 1. ЦВА для пленок CdSe, образованных КТ с диаметром 4,5 нм при различных скоростях развертки электродного потенциала. Направление сканирования в цикле указано стрелками

Fig. 1. CVs of 4.5 nm CdSe QD film electrode at different scan rates. The arrows indicate scan direction

в то время как при высоких скоростях (1,2 В/с) на кривой отчетливо проявляется анодный пик тока. Соотношение площади катодного пика к площади анодного пика растет с уменьшением скорости развертки. Заряд (пропорциональный площади пика тока) определяется емкостью КТ и показывает количество электронов, поступающих в полупроводник и удаляющихся из него (анодный ток) при изменении направления скана потенциала. Уменьшение величины анодного тока по сравнению с катодным свидетельствует о частичном необратимом захвате электронов из CdSe акцепторами различной природы.

Величина тока анодного пика линейно зависит от скорости развертки потенциала (рис. 2). Полученная зависимость указывает на отсутствие диффузионных ограничений в изучаемом диапазоне скоростей развертки потенциала и аналогична таковой для поверхностно-лимитированных электрохимических реакций.

Величина скорости развертки, при которой ток анодного пика выходит на ноль (пересечение прямой с осью абсцисс, рис. 2), растет с уменьшением диаметра частиц. Данная закономерность соответствует возрастанию скорости необратимого захвата электронов акцепторами в растворе и связана с увеличением энергии низшего электронного уровня ($1S_0$) CdSe КТ [14].

Как отмечалось выше, процесс катодного заряжения КТ связан с заполнением свободных энергетических уровней полупроводника инжектированными электронами. Анодный процесс

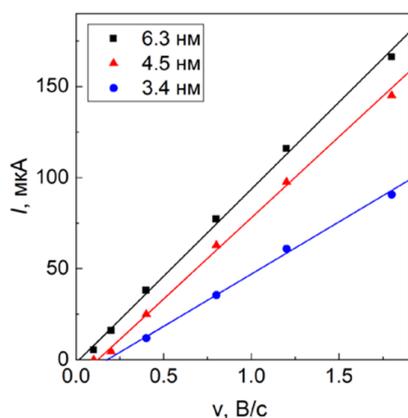
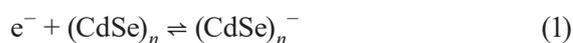


Рис. 2. Зависимость величины тока анодного пика от скорости развертки электродного потенциала для КТ CdSe различного диаметра

Fig. 2. Anodic peak current vs. potential scan rate for different CdSe QD diameter

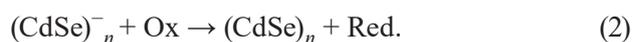
связан с обратным переносом – переходом электронов из КТ в проводящую подложку. Таким образом, процесс электрохимического обратимого заряда-разряда КТ при регистрации ЦВА может быть представлен уравнением:



где $(\text{CdSe})_n$ обозначает квантовую точку в исходном состоянии, а $(\text{CdSe})_n^-$ – в заряженном состоянии.

Процесс заряжения КТ CdSe существенно влияет на их оптические свойства: при потенциале $-1,6$ В исчезает характерный экситонный пик в спектре поглощения (рис. 3). После разрядки электрода вид спектра поглощения восстанавливается (кривые 0 В). Заряжение-разряд КТ в описанных условиях может повторяться многократно без их разрушения.

Необратимость процесса заряжения-разряда КТ CdSe (1) связана с захватом инжектированных электронов частицами окислителя (Ox) на поверхности КТ (химическая стадия):



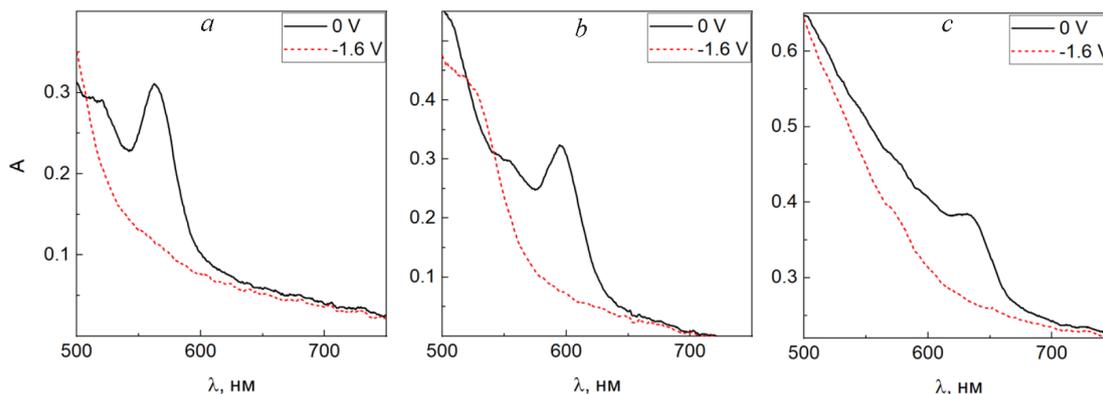


Рис. 3. Спектры поглощения пленок КТ CdSe на поверхности прозрачного проводящего SnO₂-электрода при их катодной поляризации; диаметр КТ: 3,4 нм (а), 4,5 нм (b) и 6,3 нм (с)

Fig. 3. Absorption spectra of CdSe QD films on FTO substrate at different potentials. *a* – 3.4 nm, *b* – 4.5 nm, *c* – 6.3 nm

Как показывает анализ ЦВА (рис. 1) и линейная зависимость анодного тока от скорости развертки потенциала (рис. 2), захват электронов акцепторами доминирует при низких скоростях развертки потенциала электрода, в то время как при высоких скоростях развертки большая часть электронов успевает вернуться в проводящую подложку.

Таким образом, в рассматриваемом случае можно выделить две основные стадии процесса заряжения-разряда – электрохимическую и химическую. В соответствии с принятым в электрохимии обозначением процессов такой механизм (1)–(2) электрохимического заряжения КТ можно обозначить EC_{cat} , где буква *E* соответствует переносу электрона (electrochemical), в то время как буква *C* – химической стадии (chemical). В процессе электрохимических измерений мы не наблюдали химической деградации КТ CdSe даже в ходе многократной циклической поляризации (до 100 циклов и более). Поэтому правомерно утверждать, что реакция (2) после заряжения квантовых точек происходит с сохранением исходной структуры квантовой точки, по крайней мере ее ядра. Протекающую стадию можно называть «каталитической», отразив это индексом «cat».

Для численного моделирования процесса заряжения-разряда на стадии (1) использовали уравнение кинетики Батлера–Фольмера:

$$v^{\rightarrow} = k_1 \Gamma_{\text{КТ}} \Theta(\text{CdSe})_n \exp\left(\frac{-\alpha(E - E^\circ)F}{RT}\right), \quad (3)$$

$$v = k_1 \Gamma_{\text{КТ}} [1 - \Theta(\text{CdSe})_n] \exp\left(\frac{(1 - \alpha)(E - E^\circ)F}{RT}\right), \quad (4)$$

где v^{\rightarrow} – скорость прямой реакции (1), моль·см⁻²·с⁻¹; v^{\leftarrow} – скорость обратной реакции (1), моль·см⁻²·с⁻¹; $\Gamma_{\text{КТ}}$ – поверхностная концентрация КТ, моль·см⁻²; k_1 – константа скорости реакции (1), с⁻¹; α – коэффициент переноса; E – потенциал электрода, В; E° – стандартный потенциал пары (CdSe)_n/(CdSe)_n⁻, В. Так как в реакции принимают участие не частицы в растворе, а квантовые точки в пленке, то вместо параметров концентрации использовали величины долей частиц в пленке Θ для исходного и заряженного состояний (1), изменявшихся от 0 до 1, при этом $\Theta(\text{CdSe})_n = 1 - \Theta(\text{CdSe})_n^-$.

Скорость химической стадии (2) выражали уравнением:

$$v_2 = k_2 \Gamma_{\text{КТ}} C_{\text{Ox}} [1 - \Theta(\text{CdSe})_n], \quad (5)$$

где k_2 – константа скорости реакции (2), см³·моль⁻¹·с⁻¹; C_{Ox} – концентрация акцепторов, моль·см⁻³. При этом считали, что C_{Ox} не изменяется в ходе эксперимента.

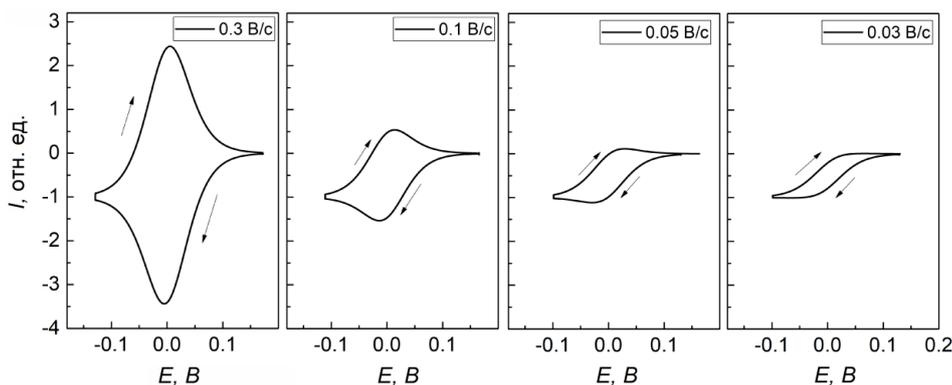


Рис. 4. Численное моделирование ЦВА для различных скоростей развертки электродного потенциала (пояснения в тексте)

Fig. 4. Simulated CVs at different scan rates. Details presented in the article text

Далее исходя из уравнений (3)–(5), выстраивали материальный баланс для доли заряженных частиц $(\text{CdSe})_n^-$ и доли исходных частиц $(\text{CdSe})_n$ для каждого момента времени и потенциала рассчитывали изменение этих долей, а также скоростей (3)–(5).

Выражение для тока записывалось как:

$$I = -zFA(v^{\rightarrow} - v^{\leftarrow}), \quad (6)$$

где A – площадь поверхности электрода, см^2 ; z – число электронов, инжектируемое в одну квантовую точку; F – постоянная Фарадея, $\text{Кл}\cdot\text{моль}^{-1}$.

В ходе моделирования использовали следующие значения параметров: $E^{\circ} = 0$; $k_1 = 300$; $z = A = \Gamma_{\text{КТ}} = C_{\text{ОХ}} = 1$; k_2 варьировали; $T = 298$; $\alpha = 0,5$; $F = 96485$; $A = 1$; $R = 8,314$. Скорость развертки потенциала варьировали. Исходные (граничные) условия для расчета были следующими: $E = 0,15 \text{ В}$, $\Theta(\text{CdSe})_n = 1$, $\Theta(\text{CdSe})_n^- = 0$. Для параметров A , $\Gamma_{\text{КТ}}$, $C_{\text{ОХ}}$, k_1 , k_2 использовали относительные величины, удобные для моделирования. Также для удобства значения тока в модельных данных будут приведены в относительных единицах.

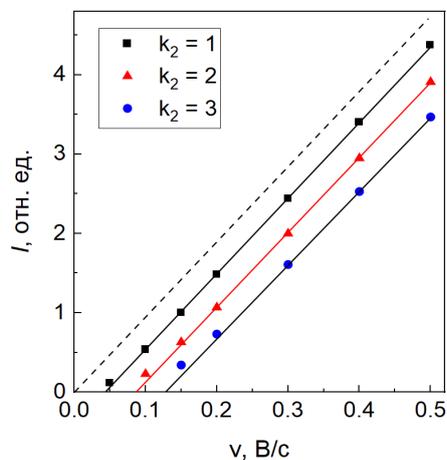


Рис. 5. Модельные зависимости тока анодного пика от скорости развертки для электрохимической системы с последовательными электрохимической и химической стадиями при варьировании величины константы скорости химической реакции (k_2). Штриховая линия соответствует случаю отсутствия химической стадии

Fig. 5. Simulated current-scan rate dependencies for anodic peak current of a process with successive electrochemical and chemical reaction. Chemical reaction rate constant (k_2) varied. The dashed line corresponds to the absence of a chemical stage

Результаты численного моделирования ЦВА, а также зависимость величины пика анодного тока от потенциала представлены на рис. 4–5. Следует отметить, что они достаточно хорошо согласуются с экспериментальными зависимостями, представленными на рис. 1 и 2 соответственно, а также указывают на значительную роль химической стадии в процессе заряжения КТ. Уменьшение скорости развертки (рис. 4) приводит к уменьшению и к последующему исчезновению анодного пика, а также уменьшению соотношения площадей анодного и катодного пиков, как и в случае экспериментальной вольтамперометрии пленок (рис. 1).

Увеличение константы скорости химической реакции (рис. 5) приводит к сдвигу прямых зависимостей ток–скорость развертки вправо, что соответствует уменьшению анодного тока при той же скорости развертки, а следовательно, и уменьшению временной стабильности заряженного состояния КТ. Это происходит за счет переноса электронов на акцептор в растворе. Таким образом, увеличение скорости химической реакции (2) в моделировании описывает эффект уменьшения размера частиц в эксперименте.

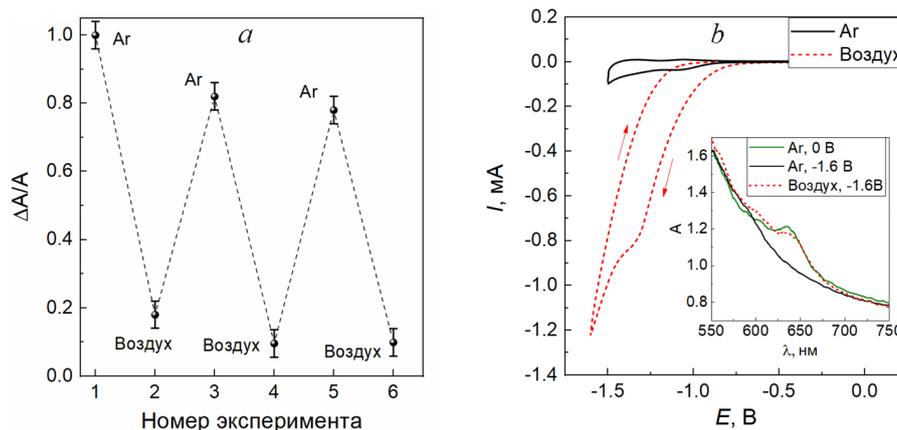


Рис. 6. Зависимость относительного изменения оптической плотности при $\lambda = 630$ нм пленки КТ CdSe от периодической продувки раствора воздухом и аргоном; $E = -1,6$ В (a). ЦВА пленки КТ CdSe на поверхности электрода в растворе, насыщенном аргоном и воздухом (b). Пленка образована КТ с диаметром 6,3 нм, скорость развертки потенциала 0,1 В/с; вставка показывает *in-situ* спектры поглощения пленки в эксперименте с аргоном и кислородом при разных потенциалах

Fig. 6. Relative bleach of CdSe QD film electrode absorption at 630 nm wavelength under periodic electrolyte saturation with argon and air at -1.6 V (a). CVs of CdSe QD electrode in argon and air-saturated solution under different potentials (b). QD diameter 6.3 nm, potential scan rate 0.1 V/s; inset shows the *in-situ* absorption spectra of the film in the experiment with argon and oxygen at different potentials

Как отмечалось выше, в реальном эксперименте акцептором инжектированных электронов в КТ, часто выступает молекулярный кислород. Поэтому в работе было проведено исследование его влияния как на оптические свойства пленки КТ, так и вид ЦВА. Следует отметить, что электрохромизм в присутствии кислорода практически не проявляется. Об этом свидетельствует значительное уменьшение оптической плотности пленки CdSe при периодическом барботировании через раствор аргона или воздуха (рис. 6, a). Данный эффект можно объяснить тем, что кислород вблизи поверхности КТ активно захватывает электроны, которые переносятся на КТ CdSe из внешней цепи. Следует отметить, что эффект влияния окислителя обратим, так как после многократного продува ячейки аргоном можно повторно наблюдать подавление оптических переходов. Пленка КТ на поверхности электрода при этом не разрушается, хотя величина относительного изменения поглощения незначительно уменьшается по сравнению с первым циклом. Это, вероятно, связано с частичным окислением поверхности CdSe. Можно надеяться, что использование КТ CdSe с оболочкой из более широкозонного и более устойчивого к окислению полупроводника (например, CdS или ZnS) позволит избежать необратимого воздействия кислорода.

На рис. 6, b представлены ЦВА пленок CdSe в электролите, насыщенном аргоном, а также в электролите, содержащем кислород. Основные отличия поляризационных кривых заключаются в следующем. Во-первых, в растворе, содержащем кислород, наблюдается резкий рост катодного тока при потенциалах, меньших $-1,0$ В. Во-вторых, полностью исчезает анодный ток при анодном скане потенциала электрода. Эти два факта указывают на то, что процесс восстановления молекулярного кислорода становится доминирующим. Квантовые точки CdSe в данном случае выступают в роли активных переносчиков электронов от проводящей подложки (т. е., по сути, являются электрокатализаторами). В растворе, насыщенном кислородом, практически не наблюдается изменения спектра поглощения образца, которое проявляется при зарядке частиц в инертной атмосфере аргона.

Заключение. Исследовано электрохимическое зарядение CdSe КТ пленок, полученных электрофоретическим осаждением квантовых точек на прозрачные проводящие подложки. Пленки осаждались из коллоидных растворов в нитробензоле, содержащих КТ CdSe с различным диаметром от 3,4 до 6,3 нм. На циклических вольтамперограммах обратимое зарядение-разряд КТ проявляется в виде катодных и анодных пиков тока и сопровождается изменением оптического поглощения пленок (наблюдается полное гашение первого экситона, изменение оптической плотности достигает 0,3).

Пики тока на ЦВА хорошо разрешаются при высоких скоростях (до 1,2 В/с) развертки потенциала электрода и практически исчезают при относительно низких скоростях (0,1 В/с), а также смещаются в область более положительных потенциалов с ростом размеров частиц. Подавление анодного пика на низких скоростях обусловлено химической стадией с участием инжектированного электрона.

Численное моделирование циклических вольтамперограмм в рамках механизма EC_{cat} (последовательно протекающие электрохимическая и химическая каталитическая стадии) позволило объяснить сильную зависимость токов от скорости развертки потенциала, а также наличия в растворе акцептора электронов. В качестве последнего в работе использовали молекулярный кислород. В эксперименте с молекулярным кислородом практически полностью подавляется электрохромный эффект, поскольку КТ CdSe перестают «накапливать» электроны по всей пленке (а следовательно, продолжают поглощать свет), выступая в роли переносчиков заряда (электрокатализаторов) для восстановления кислорода.

Полученные результаты указывают на то, что для практического использования процессов электрохимического заряжения-разряда КТ полупроводников необходимо тщательно удалять кислород или иные акцепторы электронов из раствора, а также разрабатывать пути подавления реакций КТ с такими акцепторами. В то же время существенным положительным моментом является то обстоятельство, что после многократной замены инертного газа (аргона) на кислород можно повторно наблюдать гашение экситонного поглощения. Данный эффект имеет самостоятельное значение и интересен в связи с возможностью его использования для разработки электрохромного сенсора на молекулярный кислород.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект № X20-037).

Acknowledgements. This work has been performed with a financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Project № X20-037).

Список использованных источников

1. Rogach, A. (ed.). *Semiconductor Nanocrystal Quantum Dots. Synthesis, Assembly, Spectroscopy and Applications* / A. Rogach (ed.). – Wien: Springer-Verlag, 2008. – 372 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-211-75237-1>
2. Quantum dots and their multimodal applications: A review / D. Bera [et al.] // *Materials* – 2010. – Vol. 3, N 4. – P. 2260–2345. <https://doi.org/10.3390/ma3042260>
3. Gaponenko, S. V. *Optical Properties of Semiconductor Nanocrystals* / S. V. Gaponenko. – Cambridge University Press, 1998. – 245 p. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511524141>
4. Klimov, V. *Nanocrystal Quantum Dots* / V. Klimov. – Boca Raton: CRC Press, 2010. – 646 p. <https://doi.org/10.1201/9781420079272>
5. On the Stability of Permanent Electrochemical Doping of Quantum Dot, Fullerene, and Conductive Polymer Films in Frozen Electrolytes for Use in Semiconductor Devices / S. Gudjonsdottir [et al.] // *ACS Appl. Nano Mater.* – 2019. – Vol. 2, N 8. – P. 4900–4909. <https://doi.org/10.1021/acsanm.9b00863>
6. Wang, C. Electrochromic nanocrystal quantum dots / C. Wang, M. Shim, P. Guyot-Sionnest // *Science*. – 2001. – Vol. 291, N 5512. – P. 2390–2392. <https://doi.org/10.1126/science.291.5512.2390>
7. Wang, C. Electrochromic semiconductor nanocrystal films / C. Wang, M. Shim, P. Guyot-Sionnest // *Appl. Phys. Lett.* – 2002. – Vol. 80, N 1. – P. 4–6. <https://doi.org/10.1063/1.1430852>
8. Guyot-Sionnest, P. Fast voltammetric and electrochromic response of semiconductor nanocrystal thin films / P. Guyot-Sionnest, C. Wang // *J. Phys. Chem. B*. – 2003. – Vol. 107, N 30. – P. 7355–7359. <https://doi.org/10.1021/jp0275084>
9. Guyot-Sionnest, P. Charging colloidal quantum dots by electrochemistry / P. Guyot-Sionnest // *Microchim. Acta*. – 2008. – Vol. 160, N 3. – P. 309–314. <https://doi.org/10.1007/s00604-007-0787-y>
10. Electrochemical charging of CdSe quantum dot films: Dependence on void size and counterion proximity / S. C. Boehme [et al.] // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 7, N 3. – P. 2500–2508. <https://doi.org/10.1021/nn3058455>
11. Electrochemical Charging of CdSe Quantum Dots: Effects of Adsorption versus Intercalation / A. Puntambekar [et al.] // *ACS Nano*. – 2016. – Vol. 10, N 12. – P. 10988–10999. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.6b05779>
12. High quality synthesis of monodisperse zinc-blende CdSe and CdSe/ZnS nanocrystals with a phosphine-free method / H. Shen [et al.] // *CrystEngComm*. – 2009. – Vol. 11, N 8. – P. 1733. <https://doi.org/10.1039/b909063k>
13. Underpotential Deposition of Cadmium on Colloidal CdSe Quantum Dots: Effect of Particle Size and Surface Ligands / Y. Anishevich [et al.] // *J. Phys. Chem. C*. – 2019. – Vol. 123, N 1. – P. 931–939. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b10318>
14. Robel, I. Size-dependent electron injection from excited CdSe quantum dots into TiO₂ nanoparticles / I. Robel, M. Kuno, P. V. Kamat // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129, N 14. – P. 4136–4137. <https://doi.org/10.1021/ja070099a>
15. CdSe quantum dots, nanorods and nanoplatelets from their colloidal solutions in nitrobenzene / B. V. Ronishenko [et al.] // *Вестник БГУ. Сер. 2. Химия. Биология. География*. – 2016. – № 2. – С. 3–11.
16. Photocurrent Switching on Electrophoretic CdSe QD Electrodes with Different Ligands / Y. Anishevich [et al.] // *Int. J. Nanosci.* – 2019. – Vol. 18, N 3–4. – P. 1–4. <https://doi.org/10.1142/s0219581x19400532>

References

1. Rogach A. (ed.). *Semiconductor Nanocrystal Quantum Dots. Synthesis, Assembly, Spectroscopy and Applications*. Wien, Springer-Verlag, 2008. 372 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-211-75237-1>
2. Bera D., Qian L., Tseng T.-K., Holloway P. H. Quantum dots and their multimodal applications: A review. *Materials*, 2010, vol. 3, no. 4, pp. 2260–2345. <https://doi.org/10.3390/ma3042260>
3. Gaponenko S. V. *Optical Properties of Semiconductor Nanocrystal*. Cambridge University Press, 1998. 245 p. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511524141>
4. Klimov V. *Nanocrystal Quantum Dots*. Boca Raton: CRC Press, 2010. 646 p. <https://doi.org/10.1201/9781420079272>
5. Gudjonsdottir S., van der Stam W., Koopman C., Kwakkenbos B., Evers W. H., Houtepen A. J. On the Stability of Permanent Electrochemical Doping of Quantum Dot, Fullerene, and Conductive Polymer Films in Frozen Electrolytes for Use in Semiconductor Devices. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2019, vol. 2, no. 8, pp. 4900–4909. <https://doi.org/10.1021/acsanm.9b00863>
6. Wang C., Shim M., Guyot-Sionnest P. Electrochromic nanocrystal quantum dots. *Science*, 2001, vol. 291, no. 5512, pp. 2390–2392. <https://doi.org/10.1126/science.291.5512.2390>
7. Wang C., Shim M., Guyot-Sionnest P. Electrochromic semiconductor nanocrystal films. *Applied Physics Letters*, 2002, vol. 80, no. 1, pp. 4–6. <https://doi.org/10.1063/1.1430852>
8. Guyot-Sionnest P., Wang, C. Fast voltammetric and electrochromic response of semiconductor nanocrystal thin films. *Journal of Physical Chemistry B*, 2003, vol. 107, no. 30, pp. 7355–7359. <https://doi.org/10.1021/jp0275084>
9. Guyot-Sionnest P. Charging colloidal quantum dots by electrochemistry. *Microchimica Acta*, 2008, vol. 160, no. 3, pp. 309–314. <https://doi.org/10.1007/s00604-007-0787-y>
10. Boehme S. C., Wang H., Siebbeles L. D. A., Vanmaekelbergh D., Houtepen A. J. Electrochemical charging of CdSe quantum dot films: Dependence on void size and counterion proximity. *ACS Nano*, 2013, vol. 7, no. 3, pp. 2500–2508. <https://doi.org/10.1021/nn3058455>
11. Puntambekar A., Qi Wang, Miller L., Smieszek N., Chakrapani V. Electrochemical Charging of CdSe Quantum Dots: Effects of Adsorption versus Intercalation. *ACS Nano*, 2016, vol. 10, no. 12, pp. 10988–10999. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b05779>
12. Shen H., Wang H., Tang Z., Zhong Niu J., Lou S., Du Z., Li L. S. High quality synthesis of monodisperse zinc-blende CdSe and CdSe/ZnS nanocrystals with a phosphine-free method. *CrystEngComm*, 2009, vol. 11, no. 8, pp. 1733. <https://doi.org/10.1039/b909063k>
13. Aniskevich Y., Antanovich A., Prudnikau A., Artemyev M. V., Mazanik A. V., Ragoisha G., Streltsov E. A. Underpotential Deposition of Cadmium on Colloidal CdSe Quantum Dots: Effect of Particle Size and Surface Ligands. *Journal of Physical Chemistry C*, 2019, vol. 123, no. 1, pp. 931–939. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b10318>
14. Robel I., Kuno M., Kamat P. V. Size-dependent electron injection from excited CdSe quantum dots into TiO₂ nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, vol. 129, no. 14, pp. 4136–4137. <https://doi.org/10.1021/ja070099a>
15. Ronishenko B. V., Antanovich A. V., Prudnikov A. V., Fedosyuk A. A., Berku N. B., Molinari M., Artem'ev M. V. CdSe quantum dots, nanorods and nanoplatelets from their colloidal solutions in nitrobenzene. *Vestnik BGU. Seriya 2, Khimiya. Biologiya. Geografiya*, 2016, no. 2, pp. 3–11 (in Russian).
16. Aniskevich Y., Malashchonak M., Antanovich A., Prudnikau A., Ragoisha G., Streltsov E. Photocurrent Switching on Electrophoretic CdSe QD Electrodes with Different Ligands. *International Journal of Nanoscience*, 2019, vol. 18, no. 3–4, pp. 1–4. <https://doi.org/10.1142/s0219581x19400532>

Информация об авторах

Анискевич Евгений Николаевич – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aniskevich.y.m@gmail.com

Радченко Александра Валерьевна – мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем Белгосуниверситета (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleksandrardchenko10@gmail.com

Артёмьев Михаил Валентинович – д-р хим. наук, зав. лаб. нанохимии. НИИ физико-химических проблем Белгосуниверситета (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: m_artemyev@yahoo.com

Рагойша Геннадий Антонович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем Белгосуниверситета (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ragoishag@bsu.by

Стрельцов Евгений Анатольевич – д-р хим. наук, зав. кафедрой электрохимии. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: streltea@bsu.by

Information about the authors

Yauhen M. Aniskevich – Junior Researcher. Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aniskevich.y.m@gmail.com

Aliaksandra V. Radchanka – Junior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleksandrardchenko10@gmail.com

Mikhail V. Artemyev – D. Sc. (Chemistry), Head of the Nanochemistry Laboratory. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: m_artemyev@yahoo.com

Genady A. Ragoisha – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Belarus). E-mail: ragoishag@bsu.by

Eugene A. Streltsov – D. Sc. (Chemistry), Head of the Electrochemistry Department. Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: streltea@bsu.by

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 544.08; 54:062; 547.466

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-152-161>

Поступила в редакцию 16.03.2021

Received 16.03.2021

Л. А. Водопьянова, З. И. Куваева, Е. Г. Каранкевич, Е. Б. Корзюк*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ОРИГИНАЛЬНОЙ СУБСТАНЦИИ ДИПЕПТИДА ТРЕОНИЛТРЕОНИНА**

Аннотация. Валидация количественного определения субстанции треонилтреонина проведена по показателям специфичность, линейность, правильность, прецизионность, включая повторяемость и воспроизводимость. Коэффициент корреляции линейности методики составил 0,99998 в диапазоне применения 80–120 % от нормируемого значения. Рассчитанные коэффициенты Стьюдента для диапазона 80, 100, 120 % соответственно равны 1,32; 0,31; 0,55 и не превышают допустимые предельные значения. Коэффициент открываемости составил 100,07 %; предел повторяемости для одной группы измерений – 0,20; для двух – 0,366 в соответствии с критериями приемлемости. Рассчитанные критерии Стьюдента ($t = 1,34$) и Фишера ($F = 2,00$) для двух групп измерений не превышали допустимых значений. Разработанная методика потенциометрического титрования субстанции треонилтреонина в неводной среде валидна.

Ключевые слова: дипептид, субстанция треонилтреонин, валидация, неводное титрование, потенциометрия

Для цитирования. Валидация методики количественного определения оригинальной субстанции дипептида треонилтреонина / Л. А. Водопьянова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 152–161. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-152-161>

L. A. Vodopyanova, Z. I. Kuvaeva, E. G. Karankevich, E. B. Korzyuk*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***VALIDATION OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF ORIGINAL SUBSTANCE
OF DIPEPTIDE THREONYLTHREONINE**

Abstract. Validation of the quantitative determination of the threonylthreonine substance was carried out in terms of specificity, linearity, correctness, precision, including repeatability and reproducibility. The linearity correlation coefficient of the method was 0.99998 in the range of 80–120 % of the standardized value. The calculated Student's coefficients for the range 80, 100, 120 % are respectively equal to 1.32; 0.31; 0.55 and do not exceed the permissible limit values. The open rate was 100.07 %. The repeatability limit for one measurement group was – 0.20; for two – 0.366 in accordance with the eligibility criteria. The calculated Student's ($t = 1.34$) and Fisher's ($F = 2.00$) criteria for two groups of measurements did not exceed the permissible values. The developed technique for potentiometric titration of the threonylthreonine substance in a non-aqueous medium is valid.

Keywords: dipeptide, substance of threonylthreonine, validation, non-aqueous titration, potentiometry

For citation. Vodopyanova L. A., Kuvaeva Z. I., Karankevich E. G., Korzyuk E. B. Validation of quantitative determination of original substance of dipeptide threonylthreonine. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 152–161. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-152-161>

Введение. В настоящее время значительное внимание уделяется разработке лекарственных средств на основе короткоцепочечных пептидов, содержащих 2–5 аминокислотных фрагмента [1, 2]. Подобные лекарственные препараты обладают высокой эффективностью ввиду хорошей проницаемости через клеточные мембраны и биодоступностью, отличительной чертой пептидных лекарственных препаратов является их низкая токсичность [3, 4]. В Институте физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси разработана субстанция дипептида треонилтреонина (Thr-Thr), которая может быть использована в качестве действующего вещества для лекарственных препаратов цитопротективного действия. Подобные лекарственные средства используются для улучшения или нормализации функционального состояния слизистой оболочки кишечника, препятствуют развитию воспалительных процессов и онкозаболеваний [5, 6].

Процесс создания субстанции лекарственного препарата сложный и многоступенчатый, включающий несколько основных этапов: разработку методики синтеза, методик выделения и очистки

вещества для получения субстанции [7] и разработку методик анализа полученной субстанции, на основании которых подтверждается ее качество и возможность ее использования в медицинских целях.

Предъявляемые высокие требования к качеству оригинальных субстанций в Республике Беларусь, предполагают обязательную валидацию методик количественного контроля с целью получения достоверных результатов о качестве полученной продукции [8]. Часто для количественного анализа субстанций используются косвенные методики, основанные на спектроскопических (ИК-, УФ-спектроскопия) или хроматографических (ВЭЖХ, ГХ, ТСХ) методах [9], которые предполагают наличие вещества-сравнения, стандартного образца. В случае разработки методов анализа для оригинальных субстанций необходимо учитывать отсутствие стандартных образцов [10, 11], в данном случае необходимо использовать прямые методы анализа [12, 13].

Цель данной работы – валидация прямого метода анализа фармацевтической субстанции дипептида треонилтреонина.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования является субстанция дипептида треонилтреонина (Thr-Thr) (рис. 1).

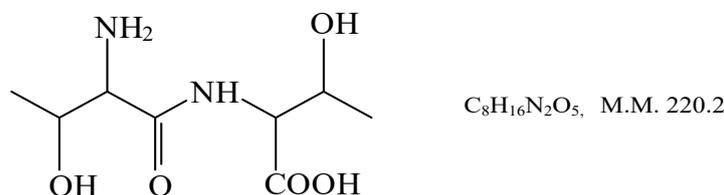


Рис. 1. Структурная формула Thr-Thr

Fig. 1. Structural formula of Thr-Thr

При разработке методики использовали 3 опытно-промышленные серии субстанции в соответствии с требованиями [14], однородность образцов была подтверждена методом ВЭЖХ и ИК-спектроскопии [7]. Содержание треонилтреонина в субстанции нормировано в диапазоне от 98 до 101 %. Влагосодержание образцов определяли согласно [8] по потере в массе при высушивании.

Треонилтреонин имеет ковалентную амидную связь, гидроксид-, амино- и карбоксильные группы. Подобно аминокислотам, пептиды в нейтральных растворах существуют в виде цвиттерионов. Равновесие ионных форм пептида в зависимости от pH среды можно представить схемой:



Одним из приемлемых методов количественного определения основного компонента в субстанции является титрование, точность метода возрастает с использованием потенциометрического определения точки эквивалентности [13]. На основании физико-химических свойств субстанции Thr-Thr титрование необходимо проводить в неводных средах [15, 16]. Общий вид кривой потенциометрического титрования приведен на рис. 2.

Используемые реактивы – уксусная, ледяная, муравьиная и хлорная кислоты соответствовали квалификации, рекомендуемой в работе [8]. Использованное оборудование: весы аналитические ОНАУС AR-0640, pH-метр Hanna pH 221, сушильный шкаф ГП-20-3 имели сертификаты поверки и калибровки. Для титрования использовали бюретку номинальной вместимости 10 мл первого класса точности, цена деления 0,02 мл.

Методика выполнения эксперимента: 200,0 мг субстанции взвешивали в стакане вместимостью 50 мл, растворяли в 3 мл муравьиной кислоты безводной и добавляли 30 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор титровали потенциометрически 0,1 М раствором хлорной кислоты. Параллельно проводили контрольный опыт. Расчет точки эквивалентности осуществляли по второй производной. Абсолютное значение отношения изменения э.д.с. (ΔE) к приращению объема прибавляемого титранта (ΔV) в этой точке будет максимальным (рис. 3).

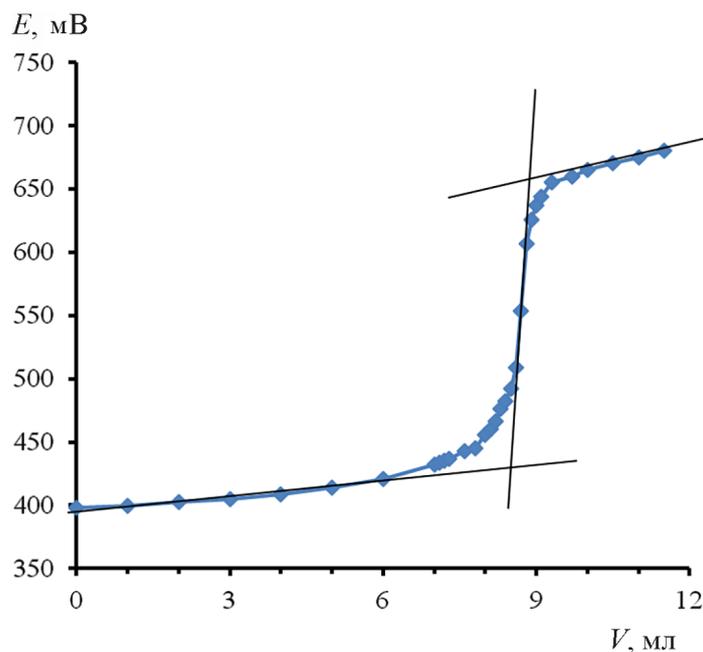


Рис. 2. Кривая неводного потенциометрического титрования субстанции треонилтреонина раствором 0,1 М HClO_4
 Fig. 2. Curve of non-aqueous potentiometric titration of the threonylthreonine substance with 0,1 M HClO_4 solution

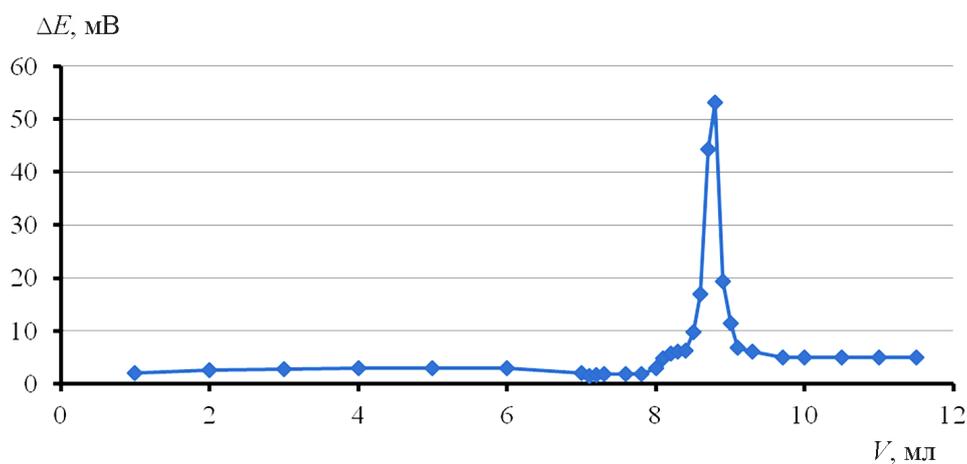


Рис. 3. Дифференциальная кривая неводного потенциометрического титрования субстанции треонилтреонин
 Fig. 3. Differential curve of non-aqueous potentiometric titration of the threonylthreonine substance

Содержание треонилтреонина (X , %) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(V - V_0)k22,0225 \cdot 100 \cdot 100}{m(100 - W)}, \quad (2)$$

где V – объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование испытуемого раствора, мл; V_0 – объем 0,1 М раствора хлорной кислоты, израсходованный на титрование контрольного раствора, мл; k – поправочный коэффициент к молярности 0,1 М раствора хлорной кислоты; 22,0225 – количество треонилтреонина, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты, мг; W – потеря в массе при высушивании, %; m – масса навески субстанции, мг.

Содержание треонилтреонина должно быть не менее 98,0 % и не более 101,0 % в пересчете на сухое вещество.

Основное требование при валидации методик – достоверность получаемых результатов, что подтверждается испытанием пригодности системы. Система считается пригодной, если выполняется следующее условие: объем титранта (0,1 М раствор хлорной кислоты), израсходованный для достижения точки эквивалентности, должен соответствовать объему 0,1 М раствора треонилтреонина, взятого для анализа, что было подтверждено экспериментально.

Результаты и их обсуждение. Валидацию методики проводили по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность, включая повторяемость и внутрилабораторную воспроизводимость [14].

Основная характеристика методики количественного определения фармацевтической субстанции – ее специфичность, т. е. возможность определять компонент в присутствии других компонентов, имеющих в выбранной системе. **Специфичность** методики подтверждена отсутствием влияния растворителя [10, 17], смеси муравьиной и уксусной кислот на результаты титрования испытуемого раствора (табл. 1).

Таблица 1. Результаты испытаний по показателю специфичность методики количественного определения Thr-Thr

Table 1. Test results in terms of the specificity of the method for the quantitative determination of Thr-Thr

<i>m</i> , мг	<i>V</i> _{титранта} , мл	<i>X</i> , %	Статистическая обработка данных
Контрольный опыт (титрование смеси растворителей)			
0	0,01	–	<i>V</i> = 0,013±0,004 мл
0	0,02	–	
0	0,01	–	
Титрование субстанции Thr-Thr			
200	8,55	99,17	<i>X</i> = 99,16±0,042 % Дисперсия: <i>S</i> ² = 3,65·10 ⁻³ Стандартное среднеквадратичное отклонение (далее – <i>S</i>) <i>S</i> = 0,06 Относительное стандартное отклонение (далее – <i>RSD</i>): <i>RSD</i> = 0,06 %
206	8,80	99,10	
195	8,34	99,22	

Линейность методики изучали на 5 уровнях концентрации треонилтреонина в диапазоне 80–120 % от нормируемого значения. График сохраняет линейную зависимость во всем интервале исследуемых концентраций (рис. 4).

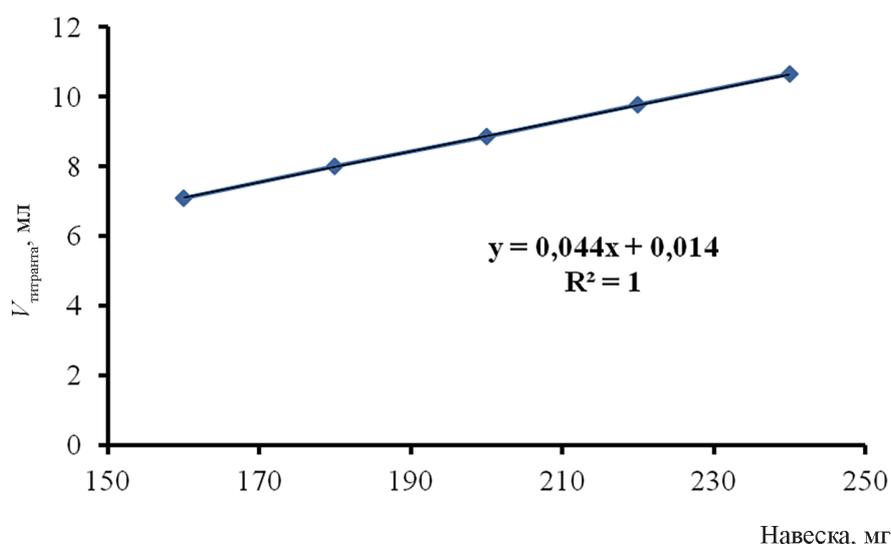


Рис. 4. График линейной зависимости потенциметрического неводного титрования субстанции Thr-Thr

Fig. 4. Graph of the linear dependence of the potentiometric non-aqueous titration of Thr-Thr substance

Корректность данной линейной зависимости подтверждается коэффициентом корреляции $r = \sqrt{R^2} = 1 > 0,98$, что удовлетворяет критерию приемлемости. Коэффициент корреляции составил 0,99998. Пересечение с осью Y составляет 0,16 % отклика номинальной концентрации и соответствует критериям приемлемости [8].

Правильность методики проверена на трех уровнях концентрации, соответствующих 80, 100, 120 % от номинального содержания. Полученные данные приведены в табл. 2.

Смещение результатов измерения в диапазоне 80, 100, 120 % от номинального значения, определяемое значением коэффициента Стьюдента, соответственно равно 1,33; 0,31; 0,55. Полученные результаты не превышают табличного предельного значения коэффициента Стьюдента $t(0,95; 5) = 2,28$ для доверительной вероятности $P = 95$ % и заданного числа измерений (число степеней свободы 5), что подтверждает правильность методики.

Т а б л и ц а 2. Оценка правильности методики количественного анализа Thr-Thr для диапазона концентраций 80, 100 и 120 % от номинальной

Table 2. Correctness evaluation of the quantitative Thr-Thr analysis method for the concentration range of 80, 100 and 120% of the nominal

Найдено, мг	Метрологические характеристики количественного анализа	Коэффициент открываемости	Коэффициент восстановления	Метрологические характеристики коэффициента открываемости
Введено 160 мг				
159,6 160,0 160,0 160,5 160,5 160,7	$m_{cp} = 160,2$ мг $S^2 = 0,18$ $S = 0,42$ $RSD = 0,26$ % Коэффициент Стьюдента $t(0,95; 5) = 1,33$	99,7 100,0 100,3 100,3 100,3 100,4	100,17 %	$X_{cp} = 100,17$ $S^2 = 0,08$ $S = 0,28$ Ошибка выборочного среднего 0,11 Доверительный интервал $100,18 \pm 0,26$ % Относительная погрешность 0,21 %
Введено 200 мг				
200,0 200,1 199,9 200,0 200,1 199,9	$m_{cp} = 200,0$ мг $S^2 = 0,006$ $S = 0,08$ $RSD = 0,04$ % Коэффициент Стьюдента $t(0,95; 5) = 0,31$	100,0 100,0 99,9 100,2 100,0 99,9	100,02 %	$X_{cp} = 100,02$ $S^2 = 0,009$ $S = 0,09$ Ошибка выборочного среднего 0,04 Доверительный интервал $100,02 \pm 0,09$ % Относительная погрешность 0,06 %
Введено 240 мг				
239,5 239,9 239,9 240,2 240,4 240,6	$m_{cp} = 240,1$ мг $S^2 = 0,16$ $S = 0,40$ $RSD = 0,17$ % Коэффициент Стьюдента $t(0,95; 5) = 0,55$	99,8 99,9 100,0 100,1 100,2 100,3	100,04 %	$X_{cp} = 100,04$ $S^2 = 0,03$ $S = 0,17$ Ошибка выборочного среднего 0,07 Доверительный интервал $100,04 \pm 0,16$ % Относительная погрешность 0,13 %

Коэффициент открываемости (табл. 2) принадлежит диапазону (98,0–102,0 %), что соответствует критериям приемлемости. Полученные относительные погрешности измерений не превышают доверительный интервал, рассчитанный для доверительной вероятности $P = 95$ % и заданного числа измерений. Расчет коэффициента восстановления (K_B) проводят согласно формуле:

$$K_B = m_{cp} \times 100/\mu, \quad (3)$$

где m_{cp} – среднее количество вещества (мг), определенное при анализе; μ – принятое эталонное количество вещества (мг) в навеске.

Сравнивая рассчитанные значения K_B , выбираем наихудшее $K_B = 100,14$ % для установления предварительного норматива контроля правильности:

$$\Delta_{\text{cp}} = |100 - 100,14| = 0,14 \%. \quad (4)$$

Полученные результаты не имеют выбросов – выборки однородны. Средний коэффициент восстановления составил 100,07, что соответствует установленному критерию – 98–102 %.

Прецизионность методики определяли в рамках повторяемости (сходимости) и промежуточной прецизионности (внутрилабораторной) с использованием различных проб одного и того же однородного подлинного образца субстанции Thr-Thr.

Повторяемость оценивали по результатам потенциометрического титрования шести растворов при 100 % номинальной концентрации (разные навески субстанции) при одинаковых условиях в течение одного дня, результаты экспериментов приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. **Оценка повторяемости измерений**
T a b l e 3. **Evaluation of repeatability of measurements**

Номер пробы	<i>m</i> , мг	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	Метрологические характеристики
1	199,8	8,54	98,74	$X_{\text{cp}} = 98,84 \%$ $S^2 = 0,02$ $S = 0,15$ $RSD = 0,15 \%$ $\Delta_{\text{cp}} = 0,11$ $Pr = 1,32 \cdot 0,15 = 0,20$
2	199,5	8,52	98,66	
3	200,8	8,60	98,94	
4	200,6	8,58	98,81	
5	200,1	8,56	98,82	
6	201,2	8,65	99,09	

Среднюю погрешность измерений рассчитывали по уравнению:

$$\Delta_{\text{cp}} = \sum_{i=1}^n |X_i - X_{\text{cp}}| / n, \quad (5)$$

где *n* – количество измерений в серии.

Предел повторяемости вычисляли следующим образом:

$$Pr = L(P, m) \cdot S, \quad (6)$$

где *L(P, m)* – коэффициент Пирсона, который для одной группы измерений (*m* = 1) принимается равным 1,32; для двух групп измерений *L*(0,95; 2) = 2,77; *S* – стандартное среднеквадратичное отклонение.

Как видно из полученных результатов (табл. 3), значение средней погрешности не превышает предел повторяемости: $\Delta_{\text{cp}} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости.

Промежуточную прецизионность оценивали так же как и повторяемость, только в разные дни, разными аналитиками в равных условиях. Результаты измерений и их статистическая обработка приведены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4. **Оценка промежуточной прецизионности**
T a b l e 4. **Evaluation of intermediate precision**

Аналитик № 1 (<i>k</i> = 1,025)				
Номер пробы	<i>m</i> , мг	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	Метрологические характеристики
1	200,7	8,57	98,64	$X_{\text{cp}} = 98,74 \%$ $S^2 = 0,01$ $S = 0,10$ $RSD = 0,10$ $\Delta_{\text{cp}} = 0,08$ $Pr = 1,32 \cdot 0,148 = 0,13$
2	199,6	8,52	98,61	
3	200,3	8,56	98,72	
4	196,8	8,42	98,84	
5	201,1	8,6	98,79	
6	203,6	8,71	98,83	

Аналитик № 1 ($k = 1,025$)				
Номер пробы	m , мг	V , мл	X , %	Метрологические характеристики
1	200,3	8,61	98,82	$X_{\text{ср}} = 98,88\%$ $S^2 = 0,02$ $S = 0,13$ $RSD = 0,13$ $\Delta_{\text{ср}} = 0,08$ $Pr = 1,32 \cdot 0,131 = 0,17$
2	200,8	8,65	99,03	
3	201,0	8,66	99,04	
4	198,3	8,52	98,77	
5	199,5	8,58	98,87	
6	202,1	8,68	98,73	
$X_{\text{ср}} = 98,81\%$; $S^2 = 0,02$; $S = 0,13$; $RSD = 0,13\%$ Коэффициент Пирсона 2,77 для двух групп измерений, $Pr = 2,77 \cdot 0,132 = 0,366$ $\Delta_{\text{ср}} = 0,098 < Pr = 0,366$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1,34 < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера $F = S_{\text{max}}^2 / S_{\text{min}}^2 = 0,02 / 0,01 = 2,00 < F$ табл. данные (P, f_1, f_2) = 5,05, где $P = 0,95$; $f_1 = 5$; $f_2 = 5$				

С целью определения повторяемости методики рассчитывали предварительный норматив контроля повторяемости, исходя из того что повторяемость (сходимость) результатов параллельных определений признают удовлетворительной, в случае соответствия полученных значений неравенству:

$$|X_{\text{ср.1}} - X_{\text{ср.2}}| < 0,01 X_{\text{ср}} Pr_{\text{отн}}, \quad (7)$$

где $X_{\text{ср.1}}$ и $X_{\text{ср.2}}$ – значения результатов параллельных определений в условиях повторяемости; $X_{\text{ср}}$ – среднее значение результатов двух параллельных определений; $Pr_{\text{отн}}$ – норматив контроля повторяемости, %, вычисляемый по следующей формуле:

$$Pr_{\text{отн}} = \frac{Pr}{X_{\text{ср}}} 100 = \frac{2,77S}{X_{\text{ср}}} 100 \quad (8)$$

Согласно полученным данным (табл. 4), предельное значение критерия повторяемости $Pr_{\text{отн}}$ имеет величину: $Pr_{\text{отн}} = (0,366/98,81)100 = 0,370$. Таким образом, в ходе выполнения валидации методики предел повторяемости не превышает предельного значения и соответствует критериям приемлемости: $|98,74 - 98,88| < 0,01 \cdot 98,81 \cdot 0,370$, таким образом, получаем $0,14 < 0,366$, что соответствует критериям приемлемости (табл. 5).

Таблица 5. Результаты валидации (диапазон 80–120 %, $n = 6$)Table 5. Validation results (range 80–120%, $n = 6$)

Валидационный критерий	Полученное значение	Критическое значение
Специфичность	Методика специфична: растворитель (смесь уксусной и муравьиной кислот) не влияет на результат неводного потенциометрического титрования субстанции Thr-Thr	Компоненты системы не должны искажать результат
Линейность	Уравнение линейной зависимости титрования субстанции Thr-Thr описывается уравнением: $y = 0,044x + 0,014$ Коэффициент корреляции $r = 0,99998$	$r = \sqrt{R^2} = 1 > 0,98$
Правильность	Коэффициент Стьюдента, определяющий смещение результатов измерений в диапазоне 80, 100, 120 % соответственно равен 1,32; 0,31; 0,55; не превышает предельное значение $t(0,95; 5) = 2,28$. Средний коэффициент восстановления составил 100,07 %	Предельное значение коэффициента Стьюдента для серии измерений в исследуемом диапазоне концентраций должно быть выше определяемого смещения результатов. Коэффициент восстановления принадлежит диапазону 98–102 %

Валидационный критерий	Полученное значение	Критическое значение
Прецизионность	Повторяемость (сходимость результатов): $Pr = 0,20$; $\Delta_{cp} = 0,113$; выполняется неравенство $\Delta_{cp} < Pr$ Промежуточная прецизионность: для двух групп измерений $Pr = 0,366$, $\Delta_{cp} = 0,098 < Pr = 0,366$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1,34 < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера для двух групп измерений $F = 2,00 < F$ табл. данные (0,95; 5; 5) = 5,05	Предел повторяемости для группы измерений $\Delta_{cp} < Pr$ Предел повторяемости для двух групп измерений $\Delta_{cp} < Pr$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера для двух групп измерений $F < F$ табл. данные (0,95; 5; 5) = 5,05

В ходе проведенной валидации количественного определения основного вещества в субстанции треонилтреонина рассчитанные значения относительного стандартного отклонения (RSD) не превышали 1 %, что соответствует требованиям [18], предъявляемым к субстанциям и доказывает валидность методики.

Заключение. Проведена валидация количественного определения основного вещества в субстанции треонилтреонина методом неводного потенциометрического титрования. Полученные результаты свидетельствуют, что методика валидна и может быть рекомендована для подтверждения качества субстанции.

Список использованных источников

1. A comprehensive review on current advances in peptide drug development and design / A. C. Lee [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, no. 10. – P. E2383. <https://doi.org/10.3390/ijms20102383>
2. Хавинсон, В. Х. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее / В. Х. Хавинсон // *Клиническая медицина.* – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 165–177. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
3. Khavinson, V. Kh. Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging / V. Kh. Khavinson [et al.] // *Bio-logy Bulletin Reviews.* – 2011. – Vol. 1, N 4. – P. 389–393. <https://doi.org/10.1134/s2079086411040025>
4. Threonine metabolism in the intestine of mice: loss of mucin 2 induces the threonine catabolic pathway / M. Van der Sluis [et al.] // *J. Pediatric Gastroenterology Nutrition.* – 2009. – Vol. 49. – P. 99–107. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181a23dbe>
5. Лекарственные средства на основе пептидов: применение, технологии получения [Электронный ресурс] / С. А. Бабина [и др.] // *Международ. студен. науч. вестник.* – 2019. – № 3. – Режим доступа: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19681>. – Дата доступа: 27.02.2021.
6. Фор, М. Аминокислоты для оптимального синтеза кишечного муцина (слизи) и защиты кишечника в здоровом и патологическом состояниях [Электронный ресурс] / М. Фор, Д. Брейе. – 2019. – Режим доступа: <https://www.proplan.ru/vet/zdorove/article/aminokisloty-dlya-optimalnogo-sinteza-kishechnogo-mucina-slizi-i-zaschity>. – Дата доступа: 27.02.2021.
7. Сорбция треонилтреонина и треонина ионообменными сорбентами / З. И. Куваева [и др.] // *Сорбционные и хроматографические процессы.* – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 838–846.
8. Государственная фармакопея Республики Беларусь, ГФ РБ II; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1. – 1220 с.
9. Миронов, А. Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств / А. Н. Миронов. – М.: Гриф и К., 2013. – Т. II. – 280 с.
10. Алексеева, Г. М. Изучение кислотно-основных свойств, разработка и валидация методики количественного определения оригинальной фармацевтической субстанции / Г. М. Алексеева, В. Ф. Апраксин, Ю. Э. Генералова // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 66–71. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-1-66-71>
11. Мархабуллина, Р. Ш. Валидация аналитической методики количественного определения субстанции 5,7-бис(мета-нитрофениламино)-4,6-динитробензофуросана методом потенциометрического титрования / Р. Ш. Мархабуллина, Л. М. Юсупова // *Эталон. Стандартные образцы.* – 2014. – № 4. – С. 30–35.
12. Разработка и валидация методики потенциометрического определения суммы дубильных веществ в траве зверобоя / А. И. Марахова [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2014. – Т. 3, № 8. – С. 54–57.
13. Разработка и валидация методики потенциометрического определения серебра в фармацевтической субстанции «Аргамид» / Н. С. Скосырева [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2016. – Т. 4, № 17. – С. 106–110.

14. Производство лекарственных средств: валидация методик испытаний: ТКП 432-2012 (02041). – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 19 с.
15. Разработка и валидация методики количественного определения субстанции 3-[2-(4-фенил-1-пиперазино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3H)-она методом потенциометрического титрования в неводной среде / Т. А. Гендугов [и др.] // Волгоград. науч.-мед. журн. – 2019. – № 4. – С. 39–42.
16. Исследование качества фармацевтических препаратов с использованием потенциометрического титратора / О. И. Юрченко [и др.] // Вісник Харків. нац. ун-ту. Серія: Хімія. – 2013. – № 1085, вип. 22. – С.231–239.
17. Разработка и валидация методики количественного определения субстанции 4-(4-хлорфенил)сульфо-3-этилтио-5-аминопиразола / П. В. Ткаченко [и др.] // Фармация Казахстана. – 2017. – № 8. – С. 13–16.
18. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

References

1. Lee A. C., Harris J. L., Khanna K. K., Hong J. H. A comprehensive review on current advances in peptide drug development and design. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 10, pp. E2383. <https://doi.org/10.3390/ijms20102383>
2. Khavinson V. K. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2020, vol. 98, no. 3, pp. 165–177 (in Russian). <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
3. Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Trofimov A. V., Polyakova V. O., Sevostyanova N. N., Kvetnoy I. M. Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging. *Biology Bulletin Reviews*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 389–393. <https://doi.org/10.1134/s2079086411040025>
4. Van der Sluis M., Schaart M. W., de Koning B. A., Schierbeek H., Velcich A., Renes I. B., van Goudoever J. B. Threonine metabolism in the intestine of mice: loss of mucin 2 induces the threonine catabolic pathway. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 2009, vol. 49, pp. 99–107. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181a23dbe>
5. Babina S. A., Zheltysheva A. Yu., Shuklin G. O., Shuklina A. A., Yaparov A. E. Medicines based on peptides: application, production technologies. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik = European Student Scientific Journal*, 2019, no. 3. Available at: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19681> (accessed 27 February 2021) (in Russian).
6. Faure M., Breuillé D. *Amino acids for optimal synthesis of intestinal mucin (mucus) and intestinal protection in healthy and pathological conditions*. 2019. Available at: <https://www.proplan.ru/vet/zdorove/article/aminokisloty-dlya-optimalnogo-sinteza-kishechnogo-mucina-slizi-i-zaschity> (in Russian).
7. Kuvaeva Z. I., Karankevich E. G., Rudakovskaya E. B., Bulyga D. M. Sorption of threonylthreonine and threonine by ion exchange sorbents. *Zh. Sorbionnye i hromatograficheskie processy = Sorption and chromatography processes*, 2016, vol. 16, no. 6, pp. 838–846 (in Russian).
8. Sheryakova A. A. (ed.). *State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, SP RB II. Vol. 1*. Molodechno, Pobeda Publ., 2012. 1220 p. (in Russian).
9. Mironov A. N. *Guidelines for the examination of medicines. Vol. 2*. Moscow, Grif i K. Publ., 2013. 280 p. (in Russian).
10. Alekseeva G. M., Apraksin V. F., Generalova Yu. E. Exploring of acid-basic properties, development and validation of the method of quantitative determination of original pharmaceutical substance. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 66–71 (in Russian). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-1-66-71>
11. Markhabullina R. Sh., Yusupova L. M. Validation of the analytical procedure of quantitative determination of 5,7-bis (meta-nitrophenylamino)-4,6-dinitrobenzofuroxan by potentiometric titration. *Etalony. Standartnye obraztsy = Measurement Standards. Reference Materials*, 2014, no. 4, pp. 30–35 (in Russian).
12. Marakhova A. I., Stanishevsky Ya. M., Potapov V. I., Sorokina A. A. Development and validation of a method for potentiometric determination of tannins in the herb of St. John's wort. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*, 2014, vol. 3, no. 8, pp. 54–57 (in Russian).
13. Skosyeva N. S., Malakhova N. A., Saraeva S. Yu., Melnikova O. A., Petrov A. Yu. *Development and validation of method for potentiometric determination of silver in pharmaceutical substance "Argamid"*. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*, 2016, no. 4, pp. 106–110 (in Russian).
14. ТКП-432-2012-02041 Technical Code of Common Practice. *Production of Medicines: Validation of Test Methods*. Minsk, Department of the pharmaceutical industry of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2012. 19 p. (in Russian).
15. Gendugov T. A., Glushko A. A., Ozerov A. A., Shcherbakova L. I. Development and validation of method of quantitative determination of substance 3-[2-oxo-2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]quinazolin-4(3H)-one by method of potentiometric titration in a non-aqueous medium. *Volgogradskii nauchno medicinskii zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*, 2019, no. 4, pp. 39–42 (in Russian).
16. Yurchenko O. I., Khasanova M. A., Dobriyan M. A., Chernozhuk T. V. Study of the quality of pharmaceuticals using a potentiometric titrator. *Visnik Kharkivskogonatsional'nogo universiteta. Seriya: Khimiya = Kharkov University Bulletin. Chemical Series*, 2013, no. 1085, iss. 22, pp. 231–239 (in Russian).
17. Tkachenko P. V., Kolesnik S. V., Zhuravel I. A., Zavada O. A., Derbisbekova U. B. *Development and validation of the method of quantitative determination of the substance of 4-(4-chlorophenyl) sulfo-3-ethylthio-5-aminopyrazole. Farmatsiya Kazakhstana [Pharmacy of Kazakhstan]*, 2017, no. 8, pp. 13–16 (in Russian).
18. *Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Vol. 1, part 1*. Moscow, Eurasian Economic Commission, 2020. 584 p. (in Russian).

Информация об авторах

Водопьянова Людмила Александровна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Куваева Зоя Ивановна – д-р хим. наук, профессор, зав. отделом лекарственных веществ. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Каранкевич Елена Григорьевна – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь); E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Корзюк Екатерина Борисовна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Liudmila A. Vodopyanova – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Zoya I. Kuvaeva – D. Sc. (Chemistry), Professor. Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Elena G. Karankevich – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Ekaterina B. Korzyuk – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1561-8331(Print)

ISSN 2524-2342(Online)

УДК 519.2+519.6:541.64:544.23.02:547.458.84

<https://doi.org/10.292.35/1561-8331-2021-57-2-162-176>

Поступила в редакцию 17.11.2020

Received 17.11.2020

Н. А. Макаревич*Военная академия Республики Беларусь, Минск, Беларусь Северный (Арктический)
федеральный университет им. М. В. Ломоносова, Архангельск, Россия***ТЕРМОДИНАМИКА РЕАЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ПОЛИМЕРОВ
В НОВОМ ФОРМАЛИЗМЕ РЕНЬИ И ТСАЛЛИСА**

Аннотация. В уравнения информационной энтропии Реньи и Тсаллиса введен обобщенный фактор неидеальности систем g (The generalized non-ideality factor of systems (GNF) и получены новые выражения информационной и термодинамической энтропий с дольным моментом порядка – энтропийным g_S и термодинамическим g_{th} факторами неидеальности. Уравнения в формализме Реньи и Тсаллиса: $S_{g_S}^{M-Rn}(p) = \frac{R}{1-g_S} \ln \sum_i^N p_i^{g_S}$; $S_{g_{th}}^{M-Rn} = \frac{R}{g_{th}} \ln \left(\sum_{i=1}^N p_i^{g_{th}-1} \right)$;

$S_{g_S}^{M-Ts}(p) = \frac{R(1 - \sum_i^{N(\varepsilon)} p_i^{g_S})}{g_S^{-1}}$; $S_{g_{th}}^{M-Ts}(p) = \frac{R(1 - \sum_i^{N(\varepsilon)} p_i^{1-g_{th}})}{g_{th}}$ описывают самоорганизованные структуры существенно неравновесных систем и могут быть использованы при изучении топологических и конформационных свойств растворов высокомолекулярных соединений. GNF: $g = 1 + \langle -\beta_{ord} + \alpha_{nord} \rangle = 1 + \langle -p_i(\beta) + p_i(\alpha) \rangle$, где $-\beta_{ord} \equiv 1/n \sum_i^n \beta_i$ и $\alpha_{nord} \equiv 1/n \sum_i^n \alpha_i$ – относительные средние характеристики (p_i – статистические вероятности) противоположно протекающих процессов. Фактор g изменяется в интервале $0 \leq g \leq 2$ и зависит от того, какой из конкурентных процессов превалирует. Приведен алгоритм расчета термодинамических функций состояния исследуемой системы. Уравнения предназначены для проведения расчетов термодинамических функций объектов фрактальной природы, включая реальные растворы синтетических и природных высокомолекулярных соединений растительного и животного происхождения (гиперразветвленные структуры, дендримеры, лигнины, биологические системы, дендриты, системы внутренних органов, кровеносных сосудов и т. д.).

Ключевые слова: фрактальные структуры, фактор неидеальности систем, информационная и термодинамическая энтропия, скейлинг, термодинамика растворов полимеров

Для цитирования. Макаревич, Н. А. Термодинамика реальных растворов полимеров в новом формализме Реньи и Тсаллиса / Н. А. Макаревич // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. Т. 57, № 2. – С. 162–176. <https://doi.org/10.292.35/1561-8331-2021-57-2-162-176>

N. A. Makarevich*Military Academy of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus Northern (Arctic) Federal University named after
M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia***THERMODYNAMICS OF REAL POLYMER SOLUTIONS IN THE NEW RENYI
AND TSALLIS FORMALISM**

Annotation. The generalized non-ideality factor of systems (GNF) was introduced into the Renyi and Tsallis information entropy equations, and new expressions were obtained for information and thermodynamic entropies with a fractional moment of the order entropy g_S and thermodynamic g_{th} nonideality factors. Equations in formalism of Renyi and Tsallis:

$$S_{g_S}^{M-Rn}(p) = \frac{R}{1-g_S} \ln \sum_i^N p_i^{g_S}; \quad S_{g_{th}}^{M-Rn} = \frac{R}{g_{th}} \ln \left(\sum_{i=1}^N p_i^{g_{th}-1} \right); \quad S_{g_S}^{M-Ts}(p) = \frac{R(1 - \sum_i^{N(\varepsilon)} p_i^{g_S})}{g_S^{-1}}; \quad S_{g_{th}}^{M-Ts}(p) = \frac{R(1 - \sum_i^{N(\varepsilon)} p_i^{1-g_{th}})}{g_{th}}$$

The equations describe self-organized structures of essentially non-equilibrium systems and can be used in studying the topological and conformational properties of solutions of high-molecular compounds. GNF: $g = 1 + \langle -\beta_{ord} + \alpha_{nord} \rangle = 1 + \langle -p_i(\beta) + p_i(\alpha) \rangle$,

where $-\beta_{ord} \equiv 1/n \sum_i^n \beta_i$ and $\alpha_{nord} \equiv 1/n \sum_i^n \alpha_i$ are relative average characteristics (p_i are statistical probabilities) of opposite processes. Factor g varies in the range $0 \leq g \leq 2$ and depends on which of the competitive processes prevails. An algorithm for calculating the thermodynamic functions of the state of the system under study is presented. The equations are intended for calculating the thermodynamic functions of objects of fractal nature, including real solutions of synthetic and natural high-molecular compounds of plant and animal origin (hyper branched structures, dendrimers, lignins, biological systems, dendrites, systems of internal organs, blood vessels, etc.).

Keywords: fractal structures, nonideality factor of systems, informational and thermodynamic entropy, scaling, solutions of macromolecular compounds, thermodynamics of polymer solutions

For citation: Makarevich N. A. Thermodynamics of real polymer solutions in the new Rényi and Tsallis formalism. *Vestsi Natsyunal'най akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 162–176 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-162-176>

Введение. Энтропийно-фрактальный подход – один из универсальных инструментов анализа сложных открытых систем самой разной природы [1–3], оперирующий взаимно дополняющимися понятиями: энтропия (S) как мера хаотичности и как мера недостающей информации о состоянии системы (Л. Больцман, Дж. Гиббс, К. Шеннон, Н. Колмогоров, А. Реньи, К. Тсаллис и др.); фрактал с его ключевой характеристикой (d – фрактальная размерность) – предельно упорядоченная, самоподобная и масштабно инвариантная структура (Кантор, Хаусдорф, Мандельброт и др.) [1, 3].

В открытых (реальных) термодинамических системах, обменивающихся энергией и негэнтропией с внешней средой, протекают процессы спонтанного формирования сложных, как правило, фрактальных структур, благодаря информационному управлению [4, 5].

В настоящей работе предпринята попытка ввести обобщенный фактор неидеальности систем $g \equiv \text{GNF}$ (The generalized non-ideality factor of systems) [7, 21] в уравнения информационной энтропии [6, 8], описывающие самоорганизованные структуры существенно неравновесных систем, т. е. фрактальные структуры с приложением на изучение термодинамики, топологических и конформационных свойств растворов высокомолекулярных соединений [9–11, 32].

Используя характеристики GNF в энтропийно-фрактальном анализе можно значительно расширить практические и теоретические возможности этого стремительно развивающегося математического аппарата. Для обоснования связи между S , d и g для получения новых моделей (уравнений) информационно-термодинамических энтропий проанализируем некоторые принятые положения современной энтропийно-фрактальной теории.

Энтропия и информация – основа традиционного подхода в изучении сложных систем. Связь между энтропией и информацией была установлена в основополагающей работе Сциларда [12]. В дальнейшем в работах [13, 14] сформулирован негэнтропийный принцип информации, обобщающий второе начало термодинамики, согласно которому как энтропия, так и информация должны рассматриваться и трактоваться совместно [4, 14].

В статистической теории открытых систем только энтропия обладает совокупностью свойств, которые позволяют использовать ее в качестве количественной меры статистической неопределенности в микросостояниях системы [1, 2, 15, 16]. Применение информационного подхода к статистической механике [4, 14, 16, 17] позволило по-новому обосновать равновесное распределение Гиббса [15] и построить неравновесную термодинамику систем [2, 17] на принципе условного максимума информационной энтропии Гиббса–Шеннона [15, 17].

Информационная энтропия Гиббса–Шеннона $S^{(G-Sh)}$, являющаяся математическим ожиданием неопределенности в состояниях физической системы, интерпретируется в теории информации как мера неупорядоченности системы (статистического хаоса) и вместе с тем как мера структурной организованности системы (мера недостатка информации о действительной структуре системы), вытекает из формулы Л. Больцмана при условии равновероятности всех W состояний системы (микрочанонический ансамбль) $p_i = p_W = 1/W$ (для всех $i = 1, 2, \dots, W$): $S_W^{(B)} = -\ln p_W$.

Для различных вероятностей p_i вводится ансамбль микрочанонических i -тых подсистем, для которых все W_i имеют равные вероятности p_i с энтропией Больцмана: $S_i^{(B)} = -\ln p_i$.

Усреднение энтропий $\langle S_i^{(B)} \rangle$ – (математическое ожидание) приводит к информационной энтропии Гиббса–Шеннона: $S^{G-Sh} = \langle S_i^{(B)} \rangle_p = -\sum_i^W p_i \ln p_i$.

Каноническое распределение Гиббса – распределение состояний макроскопической термодинамической системы частиц, находящихся в тепловом равновесии с окружающей средой. Через плотность распределения – каноническое распределение Гиббса представляют [4, 5, 15] как

$p_i = \frac{e^{-\beta H_i}}{Z}$, где $\beta = 1/kT$; k – константа Больцмана; T – термодинамическая температура; $H = \{H_i\}$ – гамильтониан; $Z = \sum_i e^{-\beta H_i}$.

Большинство систем, находящихся в термодинамическом равновесии, подчиняются статистике Больцмана–Гиббса, с ее тремя ключевыми положениями: определение функционала энтропии $S = -\sum_i k p_i \ln p_i$ (при условии $\sum_i p_i = 1$ и $\sum_i p_i H_i = U$ для канонического ансамбля), где U – внутренняя энергия; форма равновесного распределения $p_i = \frac{e^{-\beta H_i}}{Z}$; связь с термодинамическими потенциалами G или F , например, $F = -(1/\beta) \ln Z$ и $U = -(\partial/\partial\beta) \ln Z$.

Однако многие неравновесные системы и системы с «медленной динамикой» обнаруживают асимптотически степенные статистические распределения [5, 8, 14, 18, 19]. В неравновесной термодинамике при описании существенно неравновесных систем – природных растительных (компонентов древесины – целлюлозы, геммицеллюлозы, лигнина), био- и синтетических полимеров, связанных с процессами самоорганизации структур, предложены альтернативные формы информационных энтропий [8, 19]. При изучении сложных систем и процессов (например, фрактальных и самоорганизующихся структур лигнинов, явления турбулентности и т. д.) в отличие от экспоненциального распределения Гиббса эффективнее «работают» степенные распределения. Например, энтропия Хаврда–Чарвата–Тсаллиса [8]

$$Ts(p) = \frac{1 - \sum_i^n p_i^{q'}}{1 - q'} = \frac{1 - \sum_i^n p_i^q}{q - 1}, \quad (1)$$

в которой К. Тсаллис энтропию в уравнении Гиббса–Шеннона, заменил на энтропию $-\sum_i^n p_i^{q'} \ln p_i$

со степенным показателем $q' = 1/q$, т. е. преобразовал параметр $\frac{1}{1-q}$, взятый из уравнения информационной энтропии Реньи, $Rn(p)$ [6]:

$$Rn(p) = \frac{1}{1-q} \ln \sum_i^n p_i^q, \quad (2)$$

в параметр $q'/(q'-1)$. В (1) и (2) q и q' – моменты меры ε -разбиения (покрытия).

Энтропия Реньи – семейство функционалов, определяющих разнообразие случайности в состоянии системы. Задавая q – действительное число, удовлетворяющее требованиям $q \geq 0$, $q \neq 1$, определяется энтропия с q -статистикой формулой: $S_q = S_q(X)$, где $p_i = P(X = x_i)$ – вероятность события, состоящего в том, что дискретная случайная величина X окажется равна своему соответствующему возможному значению, n – общее число различных возможных значений случайной величины X . При $p_1 = p_2 = \dots = p_n = 1/n$, энтропии Реньи равны: $S_q(X) = \ln n$ [15]. Кроме абсолютных энтропий Реньи определил спектр мер дивергенций (3), обобщающих расхождение Кульбака–Лейблера [15, 20].

Отличительной особенностью термостатистики А. Реньи является то, что в соответствии со вторым началом термодинамики соблюдается условие максимальности энтропии и, что очень важно, при переходе от термостатистики Гиббса наблюдается фазовый переход упорядочения в системе при максимально возможном значении порядка $\eta = -q$, т. е. когда эволюция системы идет в направлении развития спонтанной самоорганизации, сопровождаемой ростом термодинамической энтропии. При этом распределение Реньи [15, 17], в случае степенного гамильтониана, становится степенным, а энтропия $Rn(p)$, как и в термодинамике Гиббса, обладает свойством аддитивности, т. е. экстенсивна: $S(W_1 W_2) = S(W_1) + S(W_2)$, тогда как энтропия $Ts(p)$ – неэкстенсивна: $S(W_1 W_2) \neq S(W_1) + S(W_2)$. Последнее интерпретировано [12, 19] как необходимое условие при изучении различных неэкстенсивных систем и построении новой термодинамики и новой статистической теории для описания системы с длинной памятью и системы, каждый элемент которой взаимодействует не только с ближайшими соседями, но и со всей системой в целом или ее частями (например, космические гравитирующие системы: звездные скопления, туманности, галактики, скопления галактик и т.п.) [2, 17, 19]. Аналогичные взаимодействия наблюдаются в природных биосистемах животного и растительного происхождения, включая компоненты древесины,

в частности лигнины – биополимеры, входящие в состав ксилемы практически всех наземных высших растений [9, 32].

Важно, что энтропия Тсаллиса, как и Реньи, является обобщением энтропии Кульбака–Лейблера $D_{KL} \equiv S(p||q)$ (относительная энтропия, выступающая как дивергенция и служащая для оценки «информационного расстояния» – расстояние между двумя плотностями распределения $p(x)$ и $q(x)$ в массивах X и Y) [20]

$$S(p||q) = \sum_{x \in X} p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)}. \quad (3)$$

Как мера различия двух сравниваемых распределений $S(p||q)$ должна быть задана на одном и том же домене, например макромолекуле лигнина [2, 9, 18].

Изучение физической информации различия Кульбака, как меры упорядоченности микросостояний при переходах, позволяет ответить на главные вопросы самоорганизации открытых систем [2]. Дивергенция D_{KL} , как математическое ожидание, широко применяется для изучения открытых неравновесных термодинамических систем [2, 20], к которым, естественно, относятся сложные по структуре гидродинамические системы, образованные высокомолекулярными соединениями [9].

Относительно энтропии Реньи $Rn(p) \geq 0$, она, возрастая при $q = 1$, переходит в энтропию $S^{G-Sh}(p)$ и в распределение Гиббса в результате предельного перехода $\lim_{q \rightarrow 1} Rn = S^G$ и в энтропию S^B при любых q для равновероятных распределений p . Параметр порядка Реньи $\eta = 1 - q$ превращается в нуль и распределение Реньи [15, 16] $P_q^{(Rn)} = \sum_i^W (1 - (\beta(q-1)/q)) \Delta H_i)^{1/(q-1)}$, где $\Delta H_i = H_i - U$ переходит в распределение Гиббса, кроме того, Rn переходит и в энтропию Ts при условии $|1 - q| = 1$ [15].

Эскортное распределение $P_{q-}^{(Ts)} = \sum_i^W p_i^{q-}$ с дополнительным условием усреднения $U = \langle H \rangle_{es} \equiv \sum_i \Delta H_i P_{q-} p_{q-}$ в неэкстенсивной термостатистике Тсаллиса [8, 15] представлено в виде: $P_{q-}^{(Ts)} = Z_T^{-1} (1 - (\beta'(1 - q')) \Delta H)^{q'/(q'-1)}$, где $\beta' = 1/kU$ [15].

Для наглядности на рис. 1–3 показаны теоретические зависимости термодинамических энтропий Rn и Ts , от p и $q \equiv q'$ (для q и q' числовые значения заданы одинаково), отражающие характерные особенности сравниваемых моделей.

Из представленных на рис. 2, 3 зависимостей Rn и Ts от p и q отчетливо видны принципиальные закономерности: при изменении q в интервале от 0 до 1 ($q \neq 1$) в модели Реньи для всех значений q энтропия по абсолютной величине возрастает медленно, достигнув максимального значения вблизи $q = 1$, в то время как абсолютные величины энтропии в модели Тсаллиса растут значительно быстрее, т. е. по степенному закону; при $q = 1$ (особый случай) функционалы энтропий в обеих моделях терпят разрыв (причина тому форма выражения параметров $\frac{1}{1-q}$ и $\frac{q'}{q'-1}$), обусловленный переходом от упорядочения элементов системы к разупорядочению, при этом энтропия Реньи при единственном вероятностном состоянии ($p = 0,1$) не зависит от q .

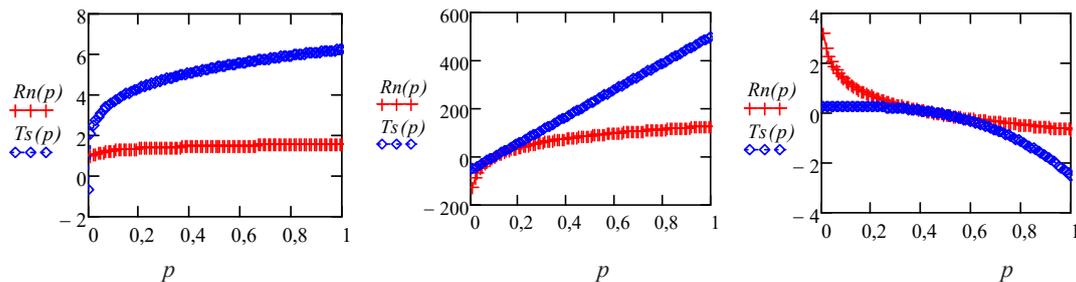


Рис. 1. Зависимости Rn и Ts от p . Слева направо – фиксированные значения $q = 0,2, q = 0,99, q = 3$
 Fig. 1. Dependences of Rn and Ts on p . From left to right – fixed values of $q = 0,2, q = 0,99, q = 3$

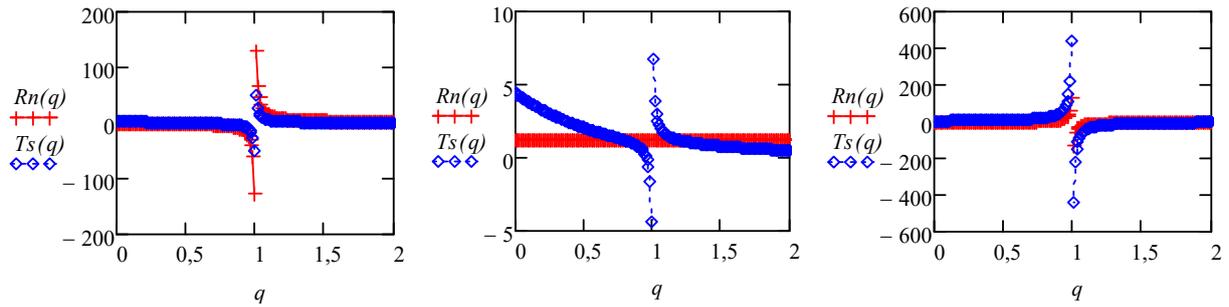


Рис. 2. Зависимости информационной энтропии Rn и Ts от q . Слева направо $p = 0,01, p = 0,1$ (для Rn – особый случай), $p = 1$

Fig. 2. Dependences of information entropy Rn and Ts on q . From left to right: $p = 0.01, p = 0.1$ (special case for Rn), $p = 1$

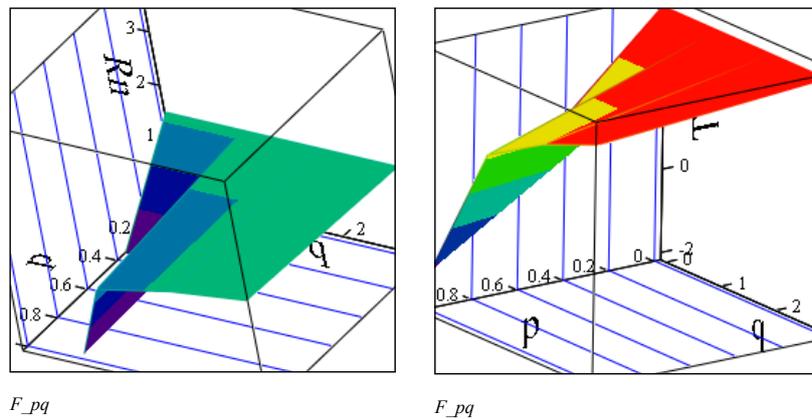


Рис. 3. Зависимость информационной энтропии $S^{(Rn)}$ и $S^{(Ts)}$ от p и q
 Fig. 3. The dependence of the information entropy $S^{(Rn)}$ and $S^{(Ts)}$ on p and q

Для перехода от информационной энтропии к термодинамической, т. е. для придания ей физического смысла, в уравнениях (1), (2) необходимо ввести множители в виде констант Больцмана k_B (для одной молекулы) или универсальной газовой постоянной R (для одного моля).

Связь фрактальной размерности и энтропии. Если исследуемая система (реальный объект) обладает свойством многомасштабности и самоподобия, т. е. фрактальными свойствами, то с изменением масштаба ε выполняется степенная зависимость $N(\varepsilon)$:

$$N(\varepsilon) = \varepsilon^{-d},$$

где N – число элементов в структуре объекта (например, кластера), базовые элементы покрытия ε – размер ячейки разбиения фазового пространства (например, ε с радиусом инерции R_g элемента разбиения кластера); d – фрактальная размерность Хаусдорфа–Безиковича строго больше топологической [3].

Фрактальным объектом может быть макромолекула с линейной, звездообразной, хаотически разветвленной структурой в глобулярной или клубкообразной конформации и конформационным размером – R [10]. Для геометрического фрактала ε – разбиение для россыпи точек – a^0 , длины кривой $l-a^1$, площади $s-a^2$, объема $V-a^3$, а 0, 1, 2, 3 – евклидова размерность D , совпадающая с топологической n , при которой минимальная кратность покрытия множества равна $n+1$. Точный размер объекта $\{l, s, V\}$ может быть получен при переходе к пределу:

$$\{l, s, V\} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} N(\varepsilon) \varepsilon^d = c, \quad 0 < c < \infty,$$

где c – некоторая постоянная. Для n -го уровня самоподобного множества $\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} N(\varepsilon) \varepsilon^d = c$.

В зависимости от выбора метода наблюдения, чувствительного к размеру или к числу частиц [7, 21], следует различать массовую фрактальную размерность d_m и численную, а точнее, количественную – d_n . Массовая – через плотность:

$$\rho = \rho_0(R_m/r_{m,0})^{D-dm},$$

количественная – через молярную концентрацию:

$$C_m = C_{m,0}(R_n/r_{n,0})^{D-dn}.$$

Здесь $\varepsilon_m = R_m/r_{m,0}$, $\varepsilon_n = R_n/r_{n,0}$ (R_n и $r_{n,0}$ – размеры объекта и его элементарного звена) соответственно массовые и количественные характеристики фрактальных объектов.

Как известно, множество, порожденное сегментами равной длины с одним показателем скейлинга – размерность Хаусдорфа–Безиковича [3], задается строгим выражением:

$$d_0 = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \ln(N(\varepsilon)) / \ln(1/\varepsilon),$$

вытекающим из (4).

Поскольку структура реального объекта не строго самоподобна и нет необходимости в предельном переходе, то наклон линейной зависимости $d(\ln N(\varepsilon))$ от $d(\ln \varepsilon)$ с точностью до знака может определять величину фрактальной размерности:

$$d = d(\ln N(\varepsilon)) / d(\ln \varepsilon),$$

погрешность которой зависит от выбора нижней и верхней границ фрактального участка (так поступают при изучении фрактальных свойств коллоидных растворов, к каким относят и растворы полимеров). Например, определение «клеточной размерности» d_b связано с покрытием поверхности фрактала множеством квадратов a^2 равного размера. Число заполненных квадратов связано с размером ε по закону подобия для строго самоподобных фракталов (например, линейные макромолекулы целлюлозы с высокой молярной массой) совпадают с хаусдорфовой d_0 .

При переходе к мультифрактальному анализу, т. е. к ансамблю, имеющему целый континуум фрактальных размерностей («нагруженный» фрактал – агрегаты макромолекул широкого полидисперсного состава), рассматривается предел:

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} (\sum_{i=1}^N p_i^q \varepsilon_i^\tau)^n = c,$$

где $p_i(\varepsilon_i)$ – вероятность создания фрактала генератором ε на n -том уровне самоподобного множества с числом элементов, равным N_i^n и множеством показателей $\tau = \tau(q)$, формирующим скейлинговое распределение кластеров по размерам. Подбирая q – момент меры ε -разбиения и τ такими, при которых предел остается при равенстве всех ε_i конечным, т. е. $\sum_{i=1}^N p_i^q \varepsilon_i^\tau = 1$, следует

$$\tau = \lim_{\alpha \rightarrow 0} \ln(\sum_i^N p_i^q) / \ln(1/\varepsilon). \quad (4)$$

Если $q = 0$, то $\tau = d_0$ – размерность Хаусдорфа–Безиковича.

Связи фрактальных размерностей с энтропиями (Л. Больцмана, Дж. Гиббса, К. Шеннона, А. Н. Колмогорова, А. Реньи, К. Тсаллиса и др.) устанавливаются при рассмотрении предела

$$d = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} S(a) / \ln(1/\varepsilon),$$

где в качестве энтропии $S(a)$ может выступать: $S^{(B)}$ – Boltzmann, $S^{(K)}$ – Kolmogorov, $S^{(R)}$ – Renyi, $S^{(Ts)}$ – Tsallis и т. д. Например, при $\tau(q) = d_q(q-1)$ (где d_q – обобщенная фрактальная размерность Реньи [6]) выражение (4) преобразуется в предел

$$d_q = \frac{1}{q-1} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \ln(\sum_{i=1}^{N(\varepsilon)} p_i^q(\varepsilon)) / \ln(1/\varepsilon), \quad (4a)$$

из которого в дискретном случае следует рассмотренная выше модель (2) – энтропия Реньи $S^{(R)} \equiv Rn$. В (4a) $N(\varepsilon)$ – минимальное число d -мерных кубиков со стороной, необходимое для покрытия всех элементов структуры макромолекулы, $p_i(\varepsilon)$ – вероятность, что точка структуры будет принадлежать i -тому элементу покрытия объема ε^d , q – параметр изменения (увеличения) меры $N(\varepsilon)$. Таким образом устанавливается связь $S_q^{(R)} \approx \ln^{-d(q)}$ между энтропией и фрактальной размерностью – важнейшей характеристикой реальных объектов, включая природные, такие как лигнины. В общем случае:

$$S(\varepsilon) \approx \ln \varepsilon^{-d}, \text{ т. е. } \varepsilon^{-d} \approx e^{S(\varepsilon)}.$$

Обобщенный фактор неидеальности реальных систем в некоторых модельных представлениях (Реньи и Тсаллиса). В энтропийно-фрактальный математический аппарат логично вписывается важный критерий реальных систем – обобщенный фактор неидеальности систем (g) GNF (The generalized non-ideality factor of systems) как относительная термодинамическая характеристика [7, 21], связывающая идеальную и реальную модели систем, в которых можно выделить два конкурентных (противоположных по знаку и действию) процесса: порядок (–) ↔ хаос (+); притяжение (–) ↔ отталкивание (+); сжатие (–) ↔ расширение (+); кластеризация (–) ↔ распад (+) и т. д. Численное значение g изменяется в интервале $0 \leq g \leq 1$ и будет зависеть от того, какой из конкурентных процессов превалирует; при $g = 1$ поведение элементов системы будет таким же, что и идеальной, прототипом которой она служит.

GNF $\equiv (g)$ вводится в классические уравнения, пригодные для изучения идеальных систем, процессов и т. д. с целью использования их для описания реальных систем, например в уравнения, отвечающим законам Генри $P_{\text{осм.}, \text{эксп}} = gP_{\text{осм}}$; Рауля $\Delta P = gP_1^0 N_2$, $\Delta T_{\text{зам}} = gKm$, $\Delta T_{\text{кип}} = gEm$; Вант-Гоффа $P_{\text{осм}} = gCRT$; Гиббса $\Gamma_s = -(c/gRT)(\partial \sigma / \partial \ln c)_{T,p}$, (где σ – поверхностное натяжение раствора) и многие другие уравнения (математические модели), описывающие поведение реальных физических систем в естественнонаучных областях познания [7, 21]. При этом сам g также может выступать в форме const, либо уравнения любой сложности, но с обязательным условием, чтобы кроме единицы оно включало разные по знаку, математически и физически обоснованные, относительные (дольные) характеристики противоположно протекающих процессов – $\beta_{\text{ord}} \equiv 1/n \sum_i^n \beta_i$ – доля упорядоченных элементов и $\alpha_{\text{nord}} 1/n \sum_i^n \alpha_i$ – доля разупорядоченных элементов системы. В общем случае g может быть определен через β_{ord} и α_{nord} [7, 21]

$$g = 1 - \beta_{\text{ord}} + \alpha_{\text{nord}}, \quad (5)$$

или через статистические вероятности независимых случайных величин A и B $p'_i(B, A) = \langle -p'_i(B) + p'_i(A) \rangle$ противоположных по знаку и действию событий

$$g = 1 + \langle -\beta_{\text{ord}} + \alpha_{\text{nord}} \rangle = 1 + \langle -p'_i(B) + p'_i(A) \rangle \quad (5a)$$

где $p'_i(B, A) = \langle -p'_i(B) + p'_i(A) \rangle$ – матожидание событий B и A . Статистическая (физическая) вероятность $p'_i(B) = \beta(B) = \frac{m}{n}$, и $p'_i(A) = \alpha(A) = \frac{k}{n}$ – доля фактически наблюдаемых с m и k по отношению к общему числу n событий B и A является экспериментальной (физической) характеристикой и называемой частотностью $w \equiv \beta$ или α [22], в отличие от «математической» вероятности $p_i(B)$, $p_i(A)$ – доля случаев, благоприятствующих событиям B или A , рассматриваемой в классическом определении. Статистическая вероятность может рассматриваться как дивергенция Кульбака–Лейблера [20].

В отсутствие диссоциации элементов системы, т. е. при $\alpha_{\text{nord}} = 0$ $g \rightarrow 1$, а в отсутствие ассоциации элементов системы, т. е. при $\beta_{\text{ord}} = 0$ $g \rightarrow 2$. GNF при сравнении экспериментальной

и теоретической (полученной по классическому уравнению) зависимости по заданным значениям переменных четко фиксирует любые отклонения в исследуемой системе от идеальности.

Физический смысл g как количественной относительной характеристики Φ^* – реальной и Φ – идеальной систем ($g = \Phi^*/\Phi$) виден, например, из рассмотрения уравнений состояния идеального газа

$$\Phi \Leftrightarrow PV = nRT$$

и реального газа

$$\Phi^* \Leftrightarrow P^*V = n^*RT = gnRT$$

изохорно-изотермического процесса. Здесь соответственно Φ и Φ^* – функции состояния; P и P^* – давление; n и n^* – количество молей идеального и реального газа; V, R, T – объем, универсальная газовая постоянная, абсолютная температура; $g = P^*V/PV = n^*/n$ – обобщенный фактор (коэффициент) неидеальности изобарно-изотермического процесса как функция относительной работы реального и идеального газа, а также относительного реального и идеального количества молей в системе, т. е. является либо относительной энергетической, либо относительной количественной (числовой) мерой рассматриваемой системы. Количество молей в системе может меняться в результате протекания реальных процессов межчастичного взаимодействия (ассоциация, кластеризация, т. е. мерой является суммарное количество упорядоченных и свободных элементов системы) и межчастичного отталкивания (диссоциация, распад, т. е. мерой является суммарное количество распавшихся и не подвергнувшихся распаду элементов системы) – коллигативные характеристики системы [7, 21].

При вириальном разложении через молярную концентрацию c_m (число частиц) фактора неидеальности в ряд Камерлинг–Оннеса, вытекающего из уравнения состояния [6], вновь приходим к (5)

$$g_{th} = 1 + (-B_2c_m) + B_3c_m^2. \quad (5b)$$

Знак (–) указывает на межчастичное притяжение, а (+) – отталкивание. Чередование знаков в четных и нечетных термах вириального разложения доказано многочисленными экспериментами и компьютерными расчетами со второго и выше коэффициентов [23, 24]. В зависимости от условий (температура, концентрация, природа растворителя), в которой находится система, возможна полная компенсация (точки Кюри, Бойля, θ -условия) или превалирование состояния, связанное с четными либо нечетными термами. Например, сжатие и набухание отдельных макромолекул или кластеров лигнина [25, 26].

Строго математический фактор g может быть определен через величины: M – мера; R – размер (ε – масштаб); d – размерность в виде отношения $\ln M^*$ реального – M^* и $\ln M_0$ идеального состояний – M_0 объекта

$$g = \ln M^*/\ln M_0 = d/D, \quad (6)$$

где M^* и M_0 может быть N_d – число элементов в структуре фрактального реального (например, кластера) или математического объекта (например, салфетка Серпинского) и N_D – число элементов в структуре объекта в идеальном состоянии, обладающих свойством многомасштабности и самоподобия, то с изменением R^* выполняется степенная зависимость

$$N_d(\varepsilon) = (R^*/r_0)^{-d} = \varepsilon^{-d},$$

а для этого же объекта в идеальном состоянии

$$N_D(\varepsilon) = (R_0/r_0)^{-D} = \varepsilon^{-D},$$

где r_0 – размер элемента покрытия объекта, ε – масштаб. Следовательно,

$$g(\varepsilon) = d \ln(N_d) / d \ln(N_D) = d/D. \quad (6a)$$

d и D – фрактальная и евклидова (в пространстве Минковского – топологическая) размерности. Фрактальная Хаусдорфова размерность по выбранной ε определяется как

$$d = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \ln(N_d) / \ln(\varepsilon).$$

Эти формулы (6, 6a) принципиально устанавливают связь между размерностями d , D и g .

Из представленных выражений следует, что реальный (фрактальный) объект можно характеризовать мерой множества N_d элементов, покрывающих (заполняющих) этот объект, а идеальный объект – мерой множества N_D элементов. Отсюда можно получить три результата (порядок, идеал, беспорядок) для вычисления g , например, через выражение (6):

$$ord \rightarrow \{0 < g < 1, \text{ при } d < D;$$

$$ideal \rightarrow \{g = 1, \text{ при } D = d;$$

$$nonord \rightarrow \{1 < g < 2, d > D.$$

GNF [21] может быть также определен отношением термодинамических функций, функционалов, параметров, количеством молей реального состояния вещества к идеальному. Фактор g можно получить и через энергетические характеристики [21], если представить полную энергию системы в виде суммы кинетической kT и потенциальной энергий $U(r)$

$$E_{\Sigma} = kT + U(r) = kT + 4\varepsilon \left(-\frac{\sigma}{r}\right)^6 + 4\varepsilon \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12}$$

далее, нормируя по kT (эквивалент средней тепловой энергии – $\langle E \rangle$)

$$g = 1 + \left[-\frac{4\varepsilon}{kT} \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 + \frac{4\varepsilon}{kT} \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} \right],$$

где второй терм в выражении – потенциал Ленарда–Джонса [15].

Видим, что эти выражения и (5) согласованы, т. е.

$$\beta_{ord} = -\frac{4\varepsilon}{k_B T} \cdot \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6, \quad \text{а} \quad \alpha_{nord} = \frac{4\varepsilon}{k_B T} \cdot \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12}.$$

Для энтропийно-мультифрактального анализа логично ввести энергетический (термодинамический, химический) фактор неидеальности g_{th} через свободную энергию, например, как отношение изобарно-изотермических потенциалов $\Delta G_i^* / \Delta G_i$ реального и идеального состояний. $\Delta G_i^* = \mu_i^0(p, T) - \mu_i(p, T, N_i)$ – изменение изобарного потенциала перехода i -го компонента из стандартного (начального) состояния в реальный раствор $RT \ln a_i = -\Delta G_i^*$, а $RT \ln N_i = -\Delta G_i$ – изменение изобарного потенциала при переходе i -го компонента из стандартного состояния в идеальный раствор [7, 21], т. е.

$$g_{th} = \frac{\ln a_i}{\ln N_i}, \quad (7)$$

где $\mu_i^0(p, T)$ и $\mu_i(p, T, N_i)$ – химические потенциалы, $a = \gamma_i N_i$ – активность, γ_i – коэффициент активности i -го компонента системы

$$\text{или } g_{th} = 1 + \frac{\ln \gamma_i}{\ln N_i}.$$

Соотношения устанавливают функциональную связь между GNF, активностью и коэффициентом активности, при этом коэффициент активности может принимать значения как меньше 1 (упорядочение, ассоциация, кластеризация), так и больше 1 (диссоциация). Снова приходим к основному выражению GNF (5). Сравнивая (7) с (5) делаем допущение, что выражения матожиданий $\left\langle \frac{\ln \gamma_i}{\ln N_i} \right\rangle$ и $\langle -p_i(\beta) + p_i(\alpha) \rangle$, как доляльные величины, должны быть связаны с относительными функционалами энтропий системы S_{real}/S_{id} , т. е.

$$g(s) \propto \pm S_{real}/S_{id}$$

отвечающими за ее реальное и идеальное поведения. Следовательно,

$$g_{th} \equiv 1 - \langle \pm S_{real}/S_{id} \rangle.$$

Отсюда при $S_{real} < 0$ вытекает различие термодинамического g_{th} и энтропийного $g(s)$ факторов:

$$g_{th} \equiv 1 + \langle g(s) \rangle. \quad (7a)$$

Из рассмотренных энтропий идеальному состоянию через $\langle \ln p_i \rangle$, безусловно, соответствует термодинамическая энтропия Больцмана $S_{id} \equiv S^{(B)} = -k_B \sum_{i=1}^N \ln p_i$, а через плотность вероятности $\{p_i \ln p_i\} - S_{id} \equiv S^{(B-G)} = -k_B \sum_{i=1}^N p_i \ln p_i$, либо информационная $S^{(G-Sh)}$. Все другие модельные представления энтропий: $S^{(K)}$, $S^{(R)}$, $S^{(Ts)}$ и т. д. будем считать как энтропии, ответственные за реальное состояние системы.

Далее, исходя из (7)–(7a) и модельных представлений энтропии Реньи Rn (2) и Тсаллиса Ts (1), путем замены в (2) параметра $\eta = 1 - q$ и в (1) $\eta' = q - 1$ на новый параметр $g_{th} = 1 + \langle \pm g_S \rangle$ и $g'_{th} = 1 + \langle \pm g_S \rangle$ получим новые уравнения энтропий, отличающиеся от энтропий Реньи и Тсаллиса тем, что формально выбираемый от $-\infty$ до $+\infty$ дробный или целочисленный момент порядка разбиения q заменен на доляльный ($0 \div 1$) момент порядка g_S – энтропийный фактор неидеальности систем и g_{th} – термодинамический (изменяющийся в интервале $0 \div 2$) фактор с ясным физическим смыслом, вытекающим из определений GNF. При этом из (4a) и (5), (7) следует:

$$g_S = q_\tau / q_{N(\varepsilon)}, \quad (7b)$$

где $q_\tau \equiv q$ – текущий дробный или целочисленный параметр преобразования (увеличения) меры, изменяющийся от 0 до $q_{N(\varepsilon)}$; $q_{N(\varepsilon)}$ – минимальное число квадратов, кубов с ε для покрытия всех элементов структуры. Для евклидовой структуры с размерностью D (отсутствие ограничений на q_τ и $q_{N(\varepsilon)}$) при $\varepsilon \rightarrow 0$ в пределе $g_S = 1$. При таких условиях формализм Реньи и Тсаллиса полностью сохраняется и может быть использован с факторами неидеальности при изучении любых реальных систем, подчиняющихся экспоненциальным (в трактовке Реньи) и степенным (в трактовке Тсаллиса), включая, естественно, биоструктуры.

В формализме Реньи:

$$S_{g_S}^{M-Rn}(p) = \frac{R}{1 - g_S} \ln \sum_i^N p_i^{g_S} \quad (8)$$

$$S_{g_{th}}^{M-Rn} = \frac{R}{g_{th}} \ln \left(\sum_{i=1}^N p_i^{g_{th}-1} \right). \quad (8a)$$

При $g_S = 1$ и $g_{th} = 0$ (8) и (8a) переходят в энтропию Гиббса–Шеннона (S^{G-Sh}). Корреляционной энтропией (энтропия столкновений с p^2) в модели (8), согласно (7a), станет при $q_\tau = g_S q_{N(\varepsilon)} = 2$, а в модели (8a) при $q_\tau = (g_{th} - 1) q_{N(\varepsilon)} = 2$.

В формализме Тсаллиса:

$$S_{g_S}^{M-Ts}(p) = \frac{R(1 - \sum_i^{N(\varepsilon)} p_i^{g_S})}{g_S - 1}; \quad (9)$$

$$S_{g_{th}}^{M-Ts}(p) = \frac{R(1 - \sum_i^{N(\varepsilon)} p_i^{1-g_{th}})}{g_{th}}. \quad (9a)$$

Как ранее отмечалось [15], энтропия Тсаллиса и $S_{g_S}^{M-Ts}$ переходит в энтропию Ренни при $|1 - q| \ll 1$ и в энтропию $S_{g_S}^{M-Rn}$ при $|1 - g_S| \ll 1$.

Новые модели энтропий с термодинамическим g_{th} и энтропийным g_S факторами неидеальности систем (рис. 4) логически верно предсказывают изменение энтропии как функции вероятности p состояния системы, а именно, с упорядочением ($0 < g_{th} \leq 1$) энтропия уменьшается, а с ростом беспорядка ($1 < g_{th} \leq 2$) – возрастет. Это выполнимо при условии (7a): $g_{th} = 1 + g_S$, которое легко проверяется соотношениями (6)–(6a): $g_{th} = d / D$. При $d < D$ – упорядочение (например, для лигнина – сжатие макромолекулярного клубка в растворе), при $d > D$ – его набухание.

Заметим, что при $0 < g_{th} < 1$ энтропийный фактор g_S будет со знаком (–), а при $1 < g_{th} \leq 2$ со знаком (+). Термодинамический фактор $0 < g_{th} \leq 2$ всегда положительный. Предлагаемые модели энтропий (8)–(8a), (9)–(9a) с новым параметром GNF: g_{th} и g_S сохраняют принципиальные особенности оригиналов (1) и (2) с их достоинствами и недостатками. Рассматриваемые модели энтропий (Rn , Ts и вновь полученные $M-Rn$ и $M-Ts$) для анализа сложных открытых как квазиравновесных, так неравновесных систем являются полуэмпирическими, следовательно, с различными приближениями. И тем не менее, модели с факторами g_{th} и g_S могут быть полезными при расчетах в энтропийно-фрактальном анализе сложных систем, если помнить, что в термодинамике экстенсивных систем «работает» $M-Rn$, а неэкстенсивных – $M-Ts$. При этом при обработке экспериментальных данных необходимо обращать внимание, что абсолютные величины расчетных значений энтропий зависят от назначаемых в моделях значений N и p , а для придания физического смысла энтропии требуется вводить размерную константу Больцмана k , либо универсальную газовую постоянную R , как это принято в статистической термодинамике. Относительно лигнинов заметим, что фрактальность макромолекулярного кластера определяется комбинаторикой мономерных зеньев в пространстве, следовательно, энтропией.

Обратимся выборочно к некоторым обобщенным результатам исследований гидродинамических свойств растворов и топологической структуры природных полимеров (лигнинов) [9, 29, 30], ограничившись экспериментальными фрактальными размерностями макромолекул лигнина и дополним расчетами энтропии по моделям S^{M-Rn} и S^{M-Ts} в качестве фрактальных объектов.

В простейшем случае для линейных полимеров (имитационная модель случайных блужданий без самопересечений) при выполнении принципа гидродинамической эквивалентности в явлениях поступательного и вращательного трения макромолекул, т. е. при равенстве скейлинговых индексов $(1+a)3 = 1-c = |b| = \nu_F = d^{-1}$, проводят оценку самоподобной фрактальной размерности d , получаемой вязкостным, седиментационным и диффузионным методами [25, 26]. При этом учитывается, что критический показатель Флори ν_F зависит от размерности пространства D : при $D < 4$ $\nu_F = 3/(d+2)$; при $D = 2$ $\nu_F = 0,749$; $D = 3$ $\nu_F = 0,592$; $D > 4$ $\nu_F = 1/2$, топологическая размерность $d_t = 1$ [11, 25, 26].

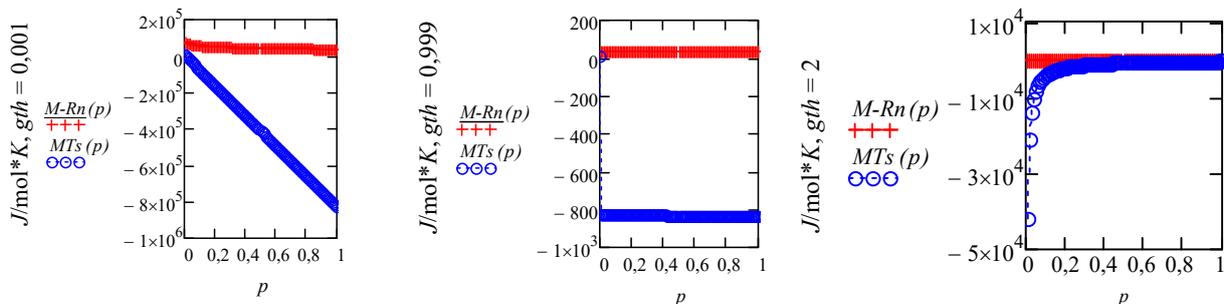


Рис. 4. Зависимость энтропии $M-Rn$ и $M-Ts$ от вероятности p (слева направо) при $g_{th} \approx 0, g_{th} \approx 1$ и $g_{th} = 2$

Fig. 4. Dependences of information entropy Rn and Ts on p (from left to right) at $g_{th} \approx 0, g_{th} \approx 1$ and $g_{th} = 2$

Выполнение принципа масштабной инвариантности, скейлингового вида зависимости плотности частиц в кластере от его размера и величины d на рассматриваемом топологическом уровне структурной организации лигнина [7, 21] в сочетании теории о фракталах и компьютерного моделирования [9, 10] позволили на современном уровне проклассифицировать лигнины разного ботанического вида не только по фрактальной размерности, но и по известным конформациям (линейные, гибко- и жесткоцепные, хаотически разветвленные, сшитые) [9–11]. Некоторые экспериментальные данные проверены математическими моделями роста фрактальных кластеров. С позиций критических фрактальных параметров, близкой моделью *bulk*-полимеризации монолигнолов с единичной математической вероятностью считается двух- и трехмерные кинетические модели необратимого роста фрактальных кластеров Виттера–Сандера DLA P-CL (диффузионно-лимитированная агрегация частица–кластер) при броуновском движения частиц [9]. Для описания реальных кластеров оказалась приемлемой модель диффузионно-лимитированной агрегации кластер–кластер (DLA CL-CL), для которой статистической обработкой по числу частиц в кластере N установлена скейлинговая зависимость $N \sim R_g^d$, где R_g – радиус инерции кластера [9–11].

В таблице представлены экспериментальные и расчетные фрактальные характеристики диоксанлигнина хвойных пород древесины DL_{pin} (*pinus silvestris*), фракционированные диализованные лигносульфонаты *DLS* и дополнены расчетными значениями факторов g_{th} , g_s с диапазоном энтропии по моделям S^{M-Rn} S^{M-Ts} . Согласно (6), (6а), расчет g_{th} фактора проводят по выражению $g_{th} = d/D$, размерность $D = 3$, а g_s – согласно (7а): $g_{th} = 1 + g_s$.

Расчетные фрактальные размерности d кластеров диоксанлигнина с трехмерной хаотически разветвленной структурой цепей по экспериментальным (вязкость, седиментация, диффузия, лазерно-корреляционная спектроскопия) и компьютерным данным [10], а также факторы неидеальности g_{th} и g_s в моделях S^{M-Rn} S^{M-Ts}

Calculated fractal dimensions of d clusters of dioxanlignin with a three-dimensional chaotically branched chain structure based on experimental (viscosity, sedimentation, diffusion, laser correlation spectroscopy) and numerical data [10] as well as non-ideality factors g_{th} and g_s in S^{M-Rn} , S^{M-Ts} models

Препарат лигнина	Вид	Вискозиметрия $d = 3/(1+a)$	Седиментация $d = 1/(1-c)$	Диффузия $d = 1/ b $	d_{cp}	g_{th}	g_s	Энтропия, Дж/моль·К	
								$M-Rn$	$M-Ts$
DL	Сосна	2,42	2,86	2,86	2,50	0,83	-0,17	54,1÷46,3	10÷-981,7
DLS	Диализ ТЛС	2,46	2,60	2,27*	2,44	0,79	-0,21	58,9 ÷ 48,6	10,5 ÷ -1,0·10 ³
Фрактальный кластер [10]	Компьютерное моделирование с $L = 100$ узлов	2,56	2,56	2,56	2,56	0,85	-0,15	51,9÷45,1	9,8÷-958,6

*Лазерная корреляционная спектроскопия.

Предлагаемый в настоящей работе алгоритм расчетов энтропии по моделям S^{M-Rn} и S^{M-Ts} с факторами g_s и g_{th} могут быть полезными в энтропийно-фрактальном анализе сложных систем, к каким относят реальные растворы ВМС, в процессе изучения гидродинамических свойств, конформационных и топологических характеристик макромолекул. Дальнейшие расчеты изменения энтальпии смешения ΔH_{mix} и свободной энергии смешения $\Delta G_{mix} = \Delta H_{mix} - T\Delta S_{mix}$ в исследуемых системах проводят с использованием классических уравнений термодинамики растворов полимеров [27]. Вычисление ΔH_{mix} можно провести по уточненному уравнению Флори–Хаггинса

$\Delta H_{mix} = -RT(\chi\phi_1\phi_2 - \frac{2(\chi p_{12}^0)^2}{z})$ [31], где $\phi_1\phi_2 = p_{12}^0$ – средняя доля контактов типа растворитель–полимер для идеальной системы, молярная доля полимера ϕ_2 в двухкомпонентном растворе (за начальную ϕ_2 разбавленного раствора полимера условно принимаем $\cong 0,05$),

а для регулярного раствора с ненулевым взаимодействием $p_{12} = p_{12}^0 \left(1 - \frac{2\Delta\omega_{12}}{RT} p_{12}^0\right)$ z – координационное число системы в решеточной модели ($z = 6$ – простая кубическая, $z = 8$ – объемно центрированная кубическая, $z = 12$ – гранецентрированная кубическая), $\Delta\omega_{12}$ – энергия, ϕ_2 –

молярная доля полимера в двухкомпонентном растворе, χ – парный потенциал взаимодействия растворитель–полимер Хаггинса. За ΔS_{mix} выбираем начальное значение либо энтропии S^{M-Rn} или S^{M-Ts} в зависимости от условий проведения эксперимента (в изобарно-изотермических $T = \text{const}$, $P = \text{const}$ берем S^{M-Rn} при несоблюдении этих условий – S^{M-Ts}).

Например, для DL_{pin} сосны в системе dioxane – DL_{pin} при $T = 298$ К с $\chi = 1,3$ $\Delta H_{\text{mix}} = -0,055$ КДж/моль, следовательно, $\Delta G_{\text{mix}} = -18,55$ КДж/моль. Аналогичные расчеты, в отличие от DL_{pin} , для полиэлектролита в системе лигносульфонат–буферный водный раствор (0,10 моль/л NaCl+0,14 моль/л $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ +07 моль/л KH_2PO_4 , pH 6,85) [29, 30], с $\chi = 4,75 \cdot 10^{-5}$, т. е. с ΔH_{mix} практически равной нулю, показывают, что $\Delta G_{\text{mix}} = -17,35$ КДж/моль. Таким образом, конформационное поведение DL_{pin} в диоксане и LS в буферном растворе определяет термодинамический фактор $T\Delta S$.

Различие этих двух лигнинов следующее: DL_{pin} со скейлинговым индексом $a = 0,26 \pm 0,04$ по топологической классификации практически совпадает с теоретическим значением для типичных хаотически разветвленных полимеров [9]; DLS со скейлинговым индексом $a = 0,22 \pm 0,03$ также соответствует поведению хаотически разветвленных, но жесткоцепных полимеров [28–30].

Известно, что изменение скейлинга для полимеров в растворах при переходе из одной области характерных размеров в другую связано с их конформационными состояниями, но для данного случая особенности топологической структуры лигнинов могут ограничивать переходы макромолекул из одного конформационного состояния в другое. И это служит одним из условий для заключения о хаотической разветвленности рассмотренных лигнинов. К тому же фрактальные размерности DL_{pin} $d = 2,50 \pm 0,08$, а DLS $d = 2,44 \pm 0,18$ позволяют отнести эти лигнины к классу диффузионно-лимитированной агрегации типа частица–кластер Виттера–Сандера [9]. Формирование изменчивой структуры лигнина в процессе биосинтеза рассматривается как нелинейный процесс динамической самоорганизации, приводящий к образованию фрактальных структур [32].

Заключение. Проведен краткий литературный анализ энтропийно-фрактального подхода как одного из универсальных инструментов для изучения сложных открытых систем самой разной природы, оперирующего взаимно дополняющими понятиями: энтропия (S) – как мера хаотичности и как мера недостающей информации о состоянии системы (Л. Больцман, Дж. Гиббс, К. Шеннон, Н. Колмогоров, А. Реньи, К. Тсаллис). Предложены новые уравнения информационных и термодинамических энтропий с фактором неидеальности реальных систем для анализа любых самоорганизованных квазиравновесных структур в формализме Реньи и существенно неравновесных структур – в формализме Тсаллиса при описании коллективного поведения сложных динамических систем, к каким относят и растворы высокомолекулярных соединений, включая лигнины [32]. На примере реальных растворов фрактальных объектов ВМС – лигнинов – наглядно продемонстрированы расчеты основных термодинамических функций с оценкой топологической структуры и их конформационного поведения в растворах. Установлено, что для природных фрактальных объектов, к которым относят лигнины, конформационное поведение DL_{pin} в диоксане и LS в буферном растворе определяют термодинамический фактор $T\Delta S$, дающий основной вклад в свободную энергию ΔG исследуемых систем.

Список использованных источников

1. Бриллюэн, Л. Научная неопределенность и информация / Л. Бриллюэн. – М.: Мир, 1966. – 272 с.
2. Зарипов, Р. Г. Информация различия и переходы беспорядок–порядок / Р. Г. Зарипов. – Казань: Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, 1999. – 155 с.
3. Федер, Е. Фракталы / Е. Федер. – М.: Мир, 1991. – 254 с.
4. Колесниченко, А. В. Турбулентность и самоорганизация. Проблемы моделирования космических и природных сред / А. В. Колесниченко, М. Я. Маров. – М.: БИНОМ, Лаб. знаний, 2014. – 632 с.
5. Naimark, O. B. Defect Induced Transitions as Mechanisms of Plasticity and Failure in Multifold Continua / O. B. Naimark // Advances in Multifold Theories of Continua with Substructure / ed. G. Capriz, P. Mariano. – Birkhauser, Boston, 2004. – P. 75–114. https://doi.org/10.1007/978-0-8176-8158-6_4
6. Renyi, A. Probability Theory / A. Renyi. – North-Holland, University Amsterdam, 1970. – 670 p.
7. Макаревич, Н. А. Фактор неидеальности в классических уравнениях для реальных газов и конденсированных систем / Н. А. Макаревич // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 94–101.
8. Tsallis, C. Possible generalization of Boltzmann–Gibbs statistics / C. Tsallis // J. Stat. Phys. – 1988. – Vol. 52, N 1–2. – P. 479–487. <https://doi.org/10.1007/bf01016429>

9. Карманов, А. П. Самоорганизация и структурная организация лигнина / А. П. Карманов. – Екатеринбург: УрОРАН, 2004. – 270 с.
10. Исследование гидродинамических и конформационных свойств лигнинов из древесных растений / А. П. Карманов [и др.] // Высокомолекул. соед. – 2004. – Т. 46, № 6. – С. 997–1004.
11. Karmanov, A. P. Theoretical and experimental modeling of lignin biosynthesis / A. P. Karmanov, S. M. Poleshchikov, L. S. Kocheva // *Butlerov Communications*. – 2015. – Vol. 41, N 3. – P. 147–151.
12. Szilard, L. Über die Entropieverminderung in einem thermodynamischen System bei Eingriffen intelligenter Wesen (On the reduction of entropy in a thermodynamic system by the intervention of intelligent beings) / L. Szilard // *Zeitschrift für Physik*. – 1929. – Vol. 53. – S. 840–856. <https://doi.org/10.1007/bf01341281>
13. Пригожин, И. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур / И. Пригожин, Д. Кондепуди. – М.: Мир, 2002. – 461 с.
14. Jaynes, E. T. Information theory and statistical mechanics / E. T. Jaynes // *Physical Review*. – 1957. – Vol. 16, N 4. – pp. 620–630. <https://doi.org/10.1103/physrev.106.620>
15. Башкиров, А. Г. Энтропия Реньи как статистическая энтропия для сложных систем / А. Г. Башкиров // Теоретическая и математическая физика. – 2006. – Т. 149, № 2. – С. 299–317.
16. Климонтович, Ю. Л. Статистическая теория открытых систем / Ю. Л. Климонтович. – М.: ТОО «Янус», 1995. – Т. 1. – 624 с.
17. Зубарев, Д. Н. Статистическая механика неравновесных процессов / Д. Н. Зубарев, В. Г. Морозов, Г. Репке. – М.: Физматлит, 2002. – 432 с.
18. Полак, Л. С. Самоорганизация в неравновесных физико-химических процессах / Л. С. Полак, А. С. Михайлов. – М.: Наука, 1975. – 351 с.
19. Cohen, E. G. D. Superstatistics / E. G. D. Cohen // *Physica D: Nonlinear Phenomena*. – 2004. – Vol. 193, N 1–4. – P. 35–52. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2004.01.007>
20. Kullback, S. On information and sufficiency / S. Kullback, R. A. Leibler // *Ann. Math. Statistik*. – 1951. – Vol. 22, N 1. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729694>
21. Макаревич, Н. А. Межфазная граница «газ–жидкость–твердое тело» / Н. А. Макаревич. – Архангельск: САФУ, 2018. – 411 с.
22. Maher, P. Explication of Inductive Probability / P. Maher // *Journal of Philosophical Logic*. – 2010. – Vol. 39, N 6. – P. 593–616. <https://doi.org/10.1007/s10992-010-9144-4>
23. Joslin, C. The third dielectric and pressure virial coefficients of dipolar hard sphere fluids II. Numerical results / C. Joslin, S. Goldman // *Molecular Physics*. – 1993. – Vol. 79, N 3. – P. 499–514. <https://doi.org/10.1080/00268979300101401>
24. Efimova, E. A. Thermodynamic properties of ferrofluids in applied magnetic fields / E. A. Efimova, A. O. Ivanov, P. J. Camp // *Physical Review E – Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*. – 2013. – Vol. 88, N 4. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1103/physreve.88.042310>
25. Цветков, В. Н. Структура макромолекул в растворах / В. Н. Цветков, В. Е. Эскин, С. Я. Френкель. – М.: Наука, 1964. – 720 с.
26. Будтов, В. П. Физическая химия растворов полимеров / В. П. Будтов. – СПб.: Химия, 1992. – 384 с.
27. Flory, P. J. Thermodynamics of polymer solution / P. J. Flory // *Discussions of the Faraday Society*. – 1970. – Vol. 49, N 7. – P. 7–29.
28. Makarevich, N. A. Diffusion kinetics for the adsorption of lignosulfonates at Solution – air interface / N. A. Makarevich, N. I. Afanas'ev, Yu. B. Monakov // *Polymer Science. Ser. A*. – 1998. – Vol. 40, N 10. – P. 1040–1045.
29. Структура и физико-химические свойства лигносульфонатов / Н. И. Афанасьев [и др.]. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 164 с.
30. Конформационные и комплексообразующие свойства лигносульфонатов и хитозана / Н. А. Макаревич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2010. – № 4. – С. 25–30.
31. Герасимов, В. К. Свободная энергия смешения бинарного полимерного раствора / В. К. Герасимов // Высокомолекул. соед. – 1998. – Т. 40, № 8. – С. 1367–1371.
32. Карманов, А. П. Моделирование биосинтеза лигнина как процесса ферментативной дегидрополимеризации монолигнолов / А. П. Карманов, С. М. Полещиков // *Химия растительного сырья*. – 2019. – № 1. – С. 63–72.

References

1. Brillouin L. *Scientific Uncertainty and Information*. New York–London, Academic Press, 1964. 164 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-12512-3>
2. Zaripov R. G. *Difference information and disorder-order transitions*. Kazan, Kazan State Technical University Publishing House, 1999. 155 p. (in Russian).
3. Feder J. *Fractals*. New York: Plenum Press, 1988. 312 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2124-6>
4. Kolesnichenko A. V., Marov M. Ya. *Turbulence and self-organization. Problems of modeling space and natural environments*. Moscow, BINOM. Knowledge laboratory, 2014. 632 p. (in Russian).
5. Naimark O. B. Defect Induced Transitions as Mechanisms of Plasticity and Failure in Multifold Continua. Capriz G., Mariano P. (eds.). *Advances in Multifold Theories of Continua with Substructure*. Birkhauser, Boston, 2004, pp. 75–114. https://doi.org/10.1007/978-0-8176-8158-6_4
6. Renyi A. *Probability Theory*. North-Holland, University Amsterdam, 1970. 672 p.

7. Makarevich N. A. Non-ideality factor in the classical equations for real gases and condensed systems: universal associative-ionized multiplier in the classical equations for solutions of nonelectrolytes and electrolytes. *Doklady Natsional'noy akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2016, vol. 60, no. 1, pp. 94–101.
8. Tsallis C. Possible generalization of Boltzmann – Gibbs statistics. *Journal of Statistical Physics*, 1988, vol. 52, no. 1-2, pp. 479–487. <https://doi.org/10.1007/bf01016429>
9. Karmanov A. P. *Self-organization and structural organization of lignin*. Ekaterinburg, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2004. 270 p. (in Russian).
10. Karmanov A. P., Kuzmin D. V., Shamshina I. N., Belyaev V. Yu., Kocheva L. S., Matveev D. V., Monakov Yu. B. Hydrodynamic and conformational properties of lignins from *Sorbus aucuparia* and *Robinia pseudoacacia* woody plants. *Polymer Science. Ser. A*, 2004, vol. 46, no. 6, pp. 613–619.
11. Karmanov A. P., Poleshchikov S. M., Kocheva L. S. Theoretical and experimental modeling of lignin biosynthesis. *Butlerov Communications*, 2015, vol. 41, no. 3, pp. 147–151.
12. Szilard L. Über die Entropieverminderung in einem thermodynamischen System bei Eingriffen intelligenter Wesen [On the reduction of entropy in a thermodynamic system by the intervention of intelligent beings]. *Zeitschrift für Physik*, 1929, vol. 53, pp. 840–856 (in German). <https://doi.org/10.1007/bf01341281>
13. Prigozhin I., Kondepudi D. *Modern thermodynamics. From heat engines to dissipative structures*. Moscow, Mir Publ., 2002. 461 p. (in Russian).
14. Jaynes E. T. Information theory and statistical mechanics. *Physical Review*, 1957, vol. 16, no. 4, 620–630. <https://doi.org/10.1103/physrev.106.620>
15. Bashkirov A. G. Renyi entropy as statistical entropy for complex systems. *Theoretical and Mathematical Physics*, 2006, vol. 149, no. 2, pp. 1559–1573. <https://doi.org/10.1007/s11232-006-0138-x>
16. Klimontovich Yu. L. *Statistical theory of open systems. Vol. 1*. Moscow, Yanus Publ., 1995. 624 p. (in Russian).
17. Zubarev D. N., Morozov V. G., Repke G. *Statistical mechanics of nonequilibrium processes*. Moscow, Fizmatlit Publ., 2002. 432 p. (in Russian).
18. Polak L. S., Mikhailov A. S. *Self-organization in nonequilibrium physicochemical processes*. Moscow, Nauka Publ., 1975. 351 p. (in Russian).
19. Cohen E. G. D. Superstatistics. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 2004, vol. 193, no. 1-4, pp. 35–52. <https://doi.org/10.1016/j.physd.2004.01.007>
20. Kullback S., Leibler R. A. On information and sufficiency. *Annals of Mathematical Statistics*, 1951, vol. 22, no. 1, pp. 79–86. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729694>
21. Makarevich N. A. Interfaces “Gas–Liquid–Solid”. Arkhangelsk, Northern (Arctic) Federal University, 2018. 411 p. (in Russian).
22. Maher P. Explication of Inductive Probability. *Journal of Philosophical Logic*, 2010, vol. 39, no. 6, pp. 593–616. <https://doi.org/10.1007/s10992-010-9144-4>
23. Joslin C., Goldman S. The third dielectric and pressure virial coefficients of dipolar hard sphere fluids II. Numerical results. *Molecular Physics*, 1993, vol. 79, no. 3, pp. 499–514. <https://doi.org/10.1080/00268979300101401>
24. Efimova E. A., Ivanov A. O., Camp P. J. Thermodynamic properties of ferrofluids in applied magnetic fields. *Physical Review E – Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 2013, vol. 88, no. 4, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1103/physreve.88.042310>
25. Tsvetkov V. N., Eskin V. E., Frenkel S. Ya. *The structure of macromolecules in solutions*. Moscow, Nauka Publ., 1964. 720 p. (in Russian).
26. Budtov V. P. *Physical chemistry of polymer solutions*. St. Petersburg, Khimiya Publ., 1992. 384 p. (in Russian).
27. Flory P. J. Thermodynamics of polymer solution. *Discussions of the Faraday Society*, 1970, vol. 49, no. 7, pp. 7–29.
28. Makarevich N. A., Afanas'ev N. I., Monakov Yu. B. Diffusion kinetics for the adsorption of lignosulfonates at Solution – air interface. *Polymer Science. Ser. A*, 1998, vol. 40, no. 10, pp. 1040–1045.
29. Afanas'ev N. I., Teltevskaia S. E., Makarevich N. A., Parfenova L. N. *Structure and physicochemical properties of lignosulfonates*. Ekaterinburg, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2005. 164 p. (in Russian).
30. Makarevich N. A., Afanas'ev N. I., Brovko O. S., Palamarchuk I. A., Boytsova T. A. Conformational and complexing properties of lignosulfonates and chitosan. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2010, no. 4, pp. 25–30 (in Russian).
31. Gerasimov V. K. Free energy of mixing of a binary polymer solution. *Polymer Science. Ser. A*, 1998, vol. 40, no. 38, pp. 865–869.
32. Karmanov A. P., Poleshchikov S. M. Modeling of the biosynthesis of lignin as a process of enzymatic dehydropolymerization of monolignols. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant raw materials], 2019, no. 1, pp. 63–72 (in Russian).

Информация об авторе

Макаревич Николай Анатольевич – д-р хим. наук, профессор кафедры физики. Военная академия Республики Беларусь (просп. Независимости, 220, 220000, Минск, Республика Беларусь); профессор Высшей школы естественных наук и технологий. Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова (набережная Северной Двины, 17, 163002, Архангельск, Российская Федерация). E-mail: nikma@tut.by

Information about the author

Nikolay A. Makarevich – D. Sc. (Chemistry), Professor of the Department of Physics. Military Academy of the Republic of Belarus (220, Nezalezhnosti Ave., 220000, Minsk, Republic of Belarus); Professor of the Higher School of Natural Sciences and Technologies, Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov (17, Severnaya Dvina Emb., 163002, Arkhangelsk, Russia). E-mail: nikma@tut.by

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ
ANALYTICAL CHEMISTRY

УДК 542.61
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-177-184>

Поступила в редакцию 04.01.2020
Received 04.01.2020

О. Н. Михнюк¹, С. М. Лещев²

¹*Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров
таможенных органов Республики Беларусь, Минск, Беларусь*
²*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

**ЭКСТРАКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ
КЛАССА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ
И ИХ ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Аннотация. В экстракционных системах гексан–вода, гексан–водные растворы неорганических солей (хлорид натрия, гидрофосфат калия и карбонат калия), хлороформ–вода с использованием метода газовой хроматографии–масс-спектрометрии определены константы распределения психотропных веществ (лекарственных препаратов), ограниченных к перемещению через таможенную границу Республики Беларусь (альпразолама, лоразепама, темазепама), и лекарственного препарата клозапина, который разрешен к перемещению. Наибольшая динамика роста константы распределения от концентрации соли наблюдалась у альпразолама. Найдено, что замена гексана на хлороформ приводит к росту констант распределения и количественному извлечению всех веществ. Однако для селективного извлечения веществ из различных объектов и одновременного удаления матричных компонентов необходимо использовать системы: гексан–водные растворы солей либо гексан–вода. На основании полученных величин констант распределения веществ предложены экстракционно–хроматографические методики определения органических неэлектролитов (бензодиазепинов) в различных объектах. Метрологические характеристики методик: относительное стандартное отклонение не превышает 2 %, диапазон определяемых концентраций в растворах: 0,05–1,00 г/дм³.

Ключевые слова: константа распределения, высаливание, экстракционно–хроматографические методики, бензодиазепины, психотропные вещества

Для цитирования. Михнюк, О. Н. Экстракция лекарственных соединений класса бензодиазепинов из водных растворов и их последующее газохроматографическое определение / О. Н. Михнюк, С. М. Лещев // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 177–184. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-177-184>

O. N. Mikhniuk¹, S. M. Leshchev²

¹*State Institute of Advanced Training and Retraining of Customs Authorities of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus*
²*Belarusian State University, Minsk, Belarus*

EXTRACTION OF MEDICINAL COMPOUNDS OF THE BENZODIAZEPINES CLASS FROM AQUEOUS SOLUTIONS AND THEIR FOLLOWING GAS CHROMATOGRAPHIC DETERMINATION

Abstract. In extraction systems hexane–water, hexane–aqueous solutions of inorganic salts (sodium chloride, dipotassium phosphate and potassium carbonate), chloroform–water using the method of gas chromatography–mass spectrometry, the distribution constants of psychotropic substances, limited to movement through the customs border of the Republic of Belarus – alprazolam, lorazepam, temazepam, and as well as clozapine, a medicinal product permitted for movement, were determined. The greatest dynamics of the growth of the distribution constant versus salt concentration was observed in alprazolam. It was found that replacing hexane with chloroform leads to increasing the distribution constants and the quantitative extraction of all substances. However, for the selective extraction of substances from various objects and the simultaneous removal of matrix components, it is necessary to use the systems as hexane–aqueous solutions of salts or hexane–water. Based on the obtained values of the distribution constants of substances, extraction–chromatographic technique for the determination of organic non-electrolytes (benzodiazepines) in various objects is proposed. Metrological characteristics of the techniques are: relative standard deviation does not exceed 2 %, the range of determined concentrations in solutions is 0,05–1,00 g/dm³.

Keywords: distribution constant, salting out, extraction-chromatographic techniques, benzodiazepines, psychotropic substances

For citation. Mikhniuk O. N., Leshchev S. M. Extraction of medicinal compounds of the benzodiazepines class from aqueous solutions and their following gas chromatographic determination. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 177–184. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-177-184>

Введение. Бензодиазепины – класс ограниченных к перемещению психотропных веществ, относящихся к лекарственным препаратам групп транквилизаторов, снотворных и противоэпилептических средств. Они встречаются в основном в виде таблеток и капсул, в отдельных случаях – в виде растворов в ампулах, шприцах-тюбиках, флаконах. Клозапин – анипсихотическое лекарственное средство (нейролептик). По химической структуре клозапин относится к трициклическим соединениям, имеющим элементы сходства с трициклическими антидепрессантами и частично с бензодиазепиновыми транквилизаторами. Данные вещества можно рассматривать как органические неэлектролиты.

При хроматографическом определении веществ, ограниченных к перемещению – наркотических средств и психотропных веществ, применяют метанольную экстракцию [1–3]. Однако объекты, содержащие такие вещества, зачастую представляют собой сложные матрицы – сиропы, таблетки, растворы, растительные препараты и т. д., которые имеют в своем составе различные наполнители (крахмал, стеарат магния, карбоксиметилцеллюлоза, сахара, фитостерины, белки, растительные масла и т. д.). При использовании метанола вместе с определяемым веществом могут извлекаться мешающие компоненты матрицы, что может существенно осложнить проведение хроматографического анализа. Поэтому одной из главных задач экстракции наряду с полной является селективность извлечения необходимого компонента. Указанная задача может быть решена с использованием экстракционных систем: органический растворитель–вода или водные растворы солей, поскольку вода и солевые растворы наиболее тонко дифференцируют экстракцию органических веществ в зависимости от природы и количества функциональных групп, входящих в молекулу органических соединений.

Неполярные растворители наиболее селективны, однако, как правило, недостаточно полно экстрагируют искомые аналиты, поэтому актуальным является применение высаливания в практике экстракции органических веществ из водных растворов [4]. В работах [5, 6] на примере экстракции модельных органических веществ с использованием метода групповых инкрементов показано, что определяющий вклад в эффективность высаливания вносит эффект усиления структуры солевого раствора с увеличением концентрации соли. При этом величина этого эффекта существенным образом зависит от природы соли. Наибольшая эффективность «сшивки» структуры водного раствора наблюдается при использовании солей с многозарядными ионами. В частности, обнаружено, что величина инкремента метиленовой группы (I_{CH_2}), характеризующая прочность структуры раствора при переходе от воды к насыщенному раствору карбоната калия, возрастает от 0,63 до 1,51. Это создает благоприятные условия для извлечения из водных растворов гидрофильных веществ, имеющих в углеводородном радикале хотя бы 2–3 метиленовые группы или ароматический заместитель. В работе [7] проиллюстрирована возможность извлечения из водных растворов пяти гидрофильных веществ: псевдоэфедрина, кодеина, фенобрабитала, модафинила, адрафинила. Однако неизученными остаются другие классы соединений, такие как органические неэлектролиты, в частности, бензодиазепины и др.

Цель исследования – определить константы распределения некоторых психотропных веществ – органических неэлектролитов и разработать методики их экстракционно-хроматографического определения в различных объектах.

Экспериментальная часть. Для эксперимента использовали вещества: н-гексан, хлороформ – АО «Экос-1», х.ч.; карбонат калия, хлорид натрия, гидрофосфат калия – ЗАО «5 океанов», ч.д.а.

Исследуемые вещества (альпразолам, лоразепам, темазепам, клозапин; рис. 1) были выделены из лекарственных препаратов в микроколичествах по методикам [8]. Для эксперимента готовили растворы этих веществ в гексане или хлороформе.

Определение концентраций веществ в исходных растворах и равновесной органической фазе после экстракции проводили методом газовой хроматографии с одноквадрупольным масс-спек-

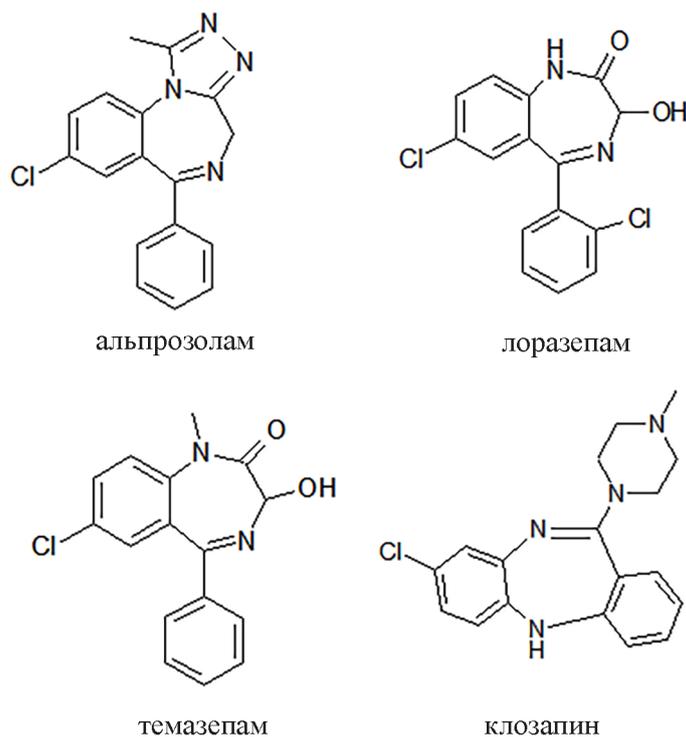


Рис. 1. Структурные формулы изученных веществ
Fig. 1. Structural formulas of the studied substances

тронетрическим детектором на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra. Использовали хроматографическую капиллярную колонку DB-5MS 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм. Условия проведения хроматографического анализа следующие: температура термостата с момента ввода пробы выдерживалась 100 °С, 2 мин, затем повышалась от 100 до 300 °С со скоростью 20 °С/мин, затем выдерживалась в течение 8 мин. Газ-носитель – гелий (скорость газа-носителя – 37,2 см/с); объем пробы – 1 мкл; деление потока – 1:40; температура инжектора – 280 °С; температура интерфейса – 280 °С. Режим масс-детектора – ТИС; диапазон масс – 33–550 аеи. Достоверность идентификации – степень совпадения масс-спектров с библиотекой NIST2020.

Константы распределения (P) рассчитывали по убыли компонента в органической фазе. Экстракцию проводили в пробирках до установления равновесия путем аккуратного встряхивания в течение 5–10 мин. Соотношение объемов водной и органической фаз подбирали таким образом, чтобы из органической фазы уходило не менее 30 % вещества. Распределение проводили при температуре 20±1 °С. Константу распределения рассчитывали по уравнению:

$$P = \frac{S_{(\text{равнов})}}{S_{(\text{исх})} - S_{(\text{равнов})}} \cdot \frac{V_{(\text{H}_2\text{O})}}{V_{(\text{орг})}}, \quad (1)$$

где $S_{(\text{исх})}$ – площадь пика в органической фазе до экстракции; $S_{(\text{равнов})}$ – площадь пика в органической фазе после экстракции; $V_{(\text{H}_2\text{O})}$ и $V_{(\text{орг})}$ – объемы водной и органической фаз при экстракции соответственно.

Относительное стандартное отклонение не превышало 5 %. Равновесные концентрации веществ в органической фазе варьировали от $5 \cdot 10^{-4}$ – $5 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³. Указанные концентрации находились в области линейности хроматографического сигнала.

При очень высоких константах распределения (100 и выше), водная или водно-солевая фаза насыщалась органической фазой. После этого органическая фаза отделялась, а водная или водно-солевая реэкстрагировалась равным объемом хлороформа. В этом случае константу распределения рассчитывали по уравнению:

$$P = \frac{S_{\text{исх}} - S_{\text{реэктр}}}{S_{\text{реэктр}}}, \quad (2)$$

где $S_{\text{реэктр}}$ – концентрация вещества в хлороформном реэктракте.

Результаты и их обсуждение. Рассмотрим величины P указанных соединений в системах гексан–вода и гексан–водные растворы солей (таблица). как видно из таблицы влияние структуры вещества на величину константы распределения достаточно сложное. В ряду альпразолам, лоразепам и темазепам имеет место рост константы распределения, что связано с различным соотношением числа полярных и неполярных заместителей в молекулах веществ. Появление дополнительных поляризованных связей C–N в молекуле альпразолама приводит к существенному уменьшению P по сравнению с лоразепамом и темазепамом.

Значения логарифмов констант распределения ($\lg P$) изученных веществ в системах гексан–вода и гексан–водные растворы солей

The values of the logarithms of the distribution constants ($\lg P$) of the studied substances in hexane / water and hexane / aqueous salt solutions

Система Вещество	lgP									
	Гексан–вода	Гексан–водный раствор NaCl			Гексан–водный раствор K ₂ HPO ₄			Гексан–водный раствор K ₂ CO ₃		
		концентрация соли								
		1 М	3 М	5 М	1 М	3 М	5 М	1 М	3 М	5 М
Альпразолам	-1,41±0,06	-1,16±0,06	-0,63±0,08	-0,13±0,06	0,13±0,07	2,02±0,06	>3,7	0,17±0,06	2,67±0,05	>3,7
Лоразепам	-0,14±0,05	-0,01±0,02	0,15±0,06	0,37±0,06	0,34±0,07	2,21±0,04	>3,7	0,41±0,06	2,35±0,05	>3,7
Темазепам	0,05±0,05	0,11±0,05	0,34±0,06	0,52±0,03	0,71±0,06	2,56±0,09	>3,7	0,86±0,08	2,73±0,08	>3,7
Клозапин	1,00±0,05	2,02±0,06	2,01±0,08	2,73±0,05	2,19±0,07	>3,7	–	2,36±0,06	>3,7	–

Известно, что введение хлора в фенильный заместитель существенно повышает константу распределения, т. е. у лоразепама P должна быть выше, чем у темазепама, однако наличие гидрофобного метильного заместителя в молекуле темазепама (CH³–) значительно компенсирует разницу величин констант распределения этих веществ. Таким образом, влияние структуры веществ на экстракцию находится в соответствии с известными закономерностями экстракции органических веществ [6].

С введением соли в систему наблюдается монотонный рост констант распределения в ряду NaCl < K₂HPO₄ < K₂CO₃, что находится в соответствии с изложенной в литературе концепцией [9], согласно которой карбонат калия является наиболее сильным высаливателем.

Анализ результатов, изложенных в таблице, позволяет сделать вывод, что в гексан при соотношении объемов фаз гексан/насыщенный раствор соли 1:1 могут быть количественно ($P > 20$) извлечены все исследуемые соединения. Ввиду значительной гидрофильности и плохой растворимости в гексане бензодиазепинов при выделении больших количеств данных веществ они могут выпасть на границе раздела фаз. При исследовании препаратов, содержащих бензодиазепины и характеризующихся близкой природой и содержанием наполнителей, было установлено, что гидрофильные матричные компоненты (карбоксиметилцеллюлоза, сахараиды и др.) практически не извлекаются хлороформом. Таким образом, для определения больших количеств бензодиазепинов необходимо использовать хлороформ при экстракции, а системы гексан–солевые растворы, по всей видимости, найдут применение при определении микроколичеств данных веществ в объектах сложного состава.

Для бензодиазепинов характерен наиболее сильный рост P в хлороформных системах, поскольку в их молекулах имеется множество сольватируемых хлороформом полярных заместителей, особенно амидных групп, обладающих высоким сродством к хлороформу. Установлено, что при замене гексана на хлороформ константы распределения всех изученных веществ резко увеличиваются и превышают 5000. Константы распределения бензодиазепинов настолько высоки, что определить их на практике не представилось возможным.

В соответствии с требованиями к полноте извлечения веществ [10] при $P > 20$ в системе гексан–вода вещества количественно экстрагируются гексаном. Если в этой же системе $20 < P < 0,1$, то применение высаливания обеспечивает полный переход аналита в гексан из водного раствора. Если $P < 0,01$, то вещество количественно не переходит в гексан даже при применении высаливания и необходимо использование другого, более активного растворителя.

Для определения органических неэлектролитов может быть предложен следующий алгоритм методики. Поскольку в состав многих таблеток входят стеараты магния или кальция, то для селективного извлечения бензодиазепинов необходимо отделить указанные гидрофобные матричные компоненты, которые могут попадать в органическую фазу и засорять испаритель. Для этого измельченную в порошок таблетку препарата диспергируют в 0,1 Н растворе хлористоводородной кислоты (до pH 1–2) и экстрагируют гексаном (при соотношении объемов фаз полученный раствор/гексан 20:1), при этом стеараты разрушаются, а образующаяся стеариновая кислота количественно извлекается гексаном ($\lg P$ стеариновой кислоты – 7,0). Далее необходимо извлечь из водной фазы бензодиазепин хлороформом либо гексаном при добавлении высаливателя (карбонат калия или гидрофосфат калия), полученный органический слой упарить, сухой остаток растворить в определенном (в зависимости от приблизительного содержания вещества в препарате) объеме хлороформа, а затем хроматографировать.

На основании полученных в этой работе данных предложена экстракционно-хроматографическая методика определения бензодиазепинов (за исключением клозапина) в лекарственных препаратах (таблетки, сиропы, мази и т. д.). Если исследуемый объект твердый, то его необходимо растереть в ступке, полученный порошок перенести в пробирку, растворить в 50 мл 0,1 Н раствора хлористоводородной кислоты (до pH 1–2). Если исследуемый объект жидкий или вязкий, то его растворить в 50 мл 0,1 Н раствора хлористоводородной кислоты (до pH 1–2). Такое количество раствора хлористоводородной кислоты обусловлено относительно плохой растворимостью бензодиазепинов в воде: оксазепам – 0,03 мг/мл, диазепам – 0,05 мг/мл, лоразепам – 0,08 мг/мл [10]. Полученный раствор с осадком промыть гексаном при соотношении объемов фаз гексан/вода 1:20, органический слой отбросить. Водный раствор с осадком экстрагировать хлороформом при соотношении объемов фаз 1:1, водную фазу отбросить. Хлороформный слой выпарить, сухой остаток растворить в 5 мл хлороформа, а затем хроматографировать.

Соотношение объемов полученный раствор/гексан 20:1 берется из следующих соображений. При данном соотношении степень извлечения стеариновой кислоты $>99,99\%$, а потери бензодиазепинов не превышают 5 %, что находится в соответствии с величиной P . Поэтому происходит полное удаление гидрофобного компонента матрицы с сохранением основного компонента, который можно извлечь с помощью систем: гексан–солевой раствор либо хлороформ–вода.

Для определения клозапина можно применить экстракцию двойным объемом гексана, при этом клозапин будет извлекаться количественно в соответствии с величиной P , стеараты магния и кальция не будут переходить в гексан.

На примере лоразепама определено содержание вещества в реальных объектах (таблетки лекарственного препарата Lorazepam Teva) по методу, описанному в данной работе ($n = 3$, $P = 0,95$). Содержание вещества в одной таблетке (таблетки ЛП Lorazepam Teva), определенное по данному методу, составило $1,01 \pm 0,10$ мг. Содержание вещества в одной таблетке, указанное на упаковке препарата – 1,00 мг. Относительное стандартное отклонение (S_r) – 1,6 %. Метрологические характеристики методики количественного определения лоразепама в таблетках: диапазон определяемых концентраций – 0,05–1,00 г/дм³; предел обнаружения в анализируемом растворе (C_{\min}) – 0,01 г/дм³. Для других бензодиазепинов получены сходные метрологические результаты.

Ввиду того что хлороформ и гексан легко упарить, концентрирование в процессе экстракции может быть практически любым. Это дает возможность многократного концентрирования и определения микроколичеств веществ в различных объектах: не только в таблетках, сиропах, растительных препаратах, но и в биологических объектах (кровь, моча и др.).

Как указано выше, наличие наполнителей в экстракте может приводить к загрязнению испарителя, появлению матричных компонентов и продуктов их термодеструкции на хроматограмме.

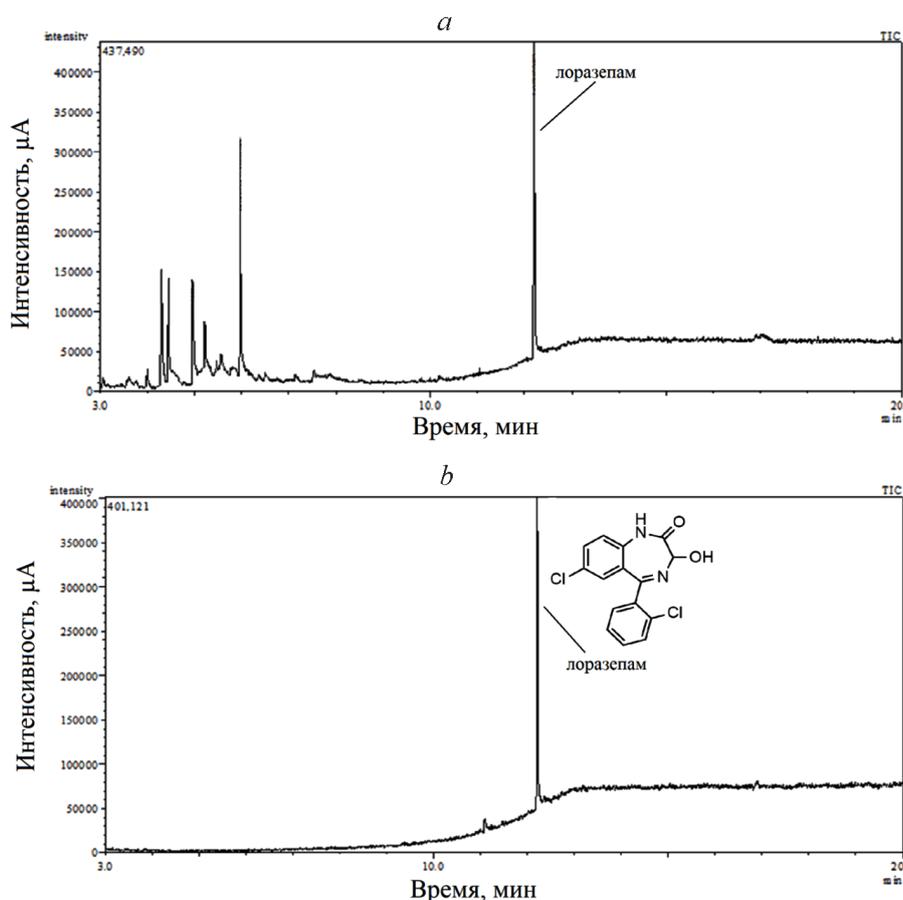


Рис. 2. Хроматограммы лекарственного препарата, содержащего лоразепам: *a* – после экстракции метанолом, *b* – после применения метода экстракционной очистки аналита

Fig. 2. Chromatograms of a medicine containing lorazepam: *a* – after extraction with methanol, *b* – after applying the method of extraction purification of analyte

Эффективность удаления матричных компонентов при определении органических неэлектролитов (бензодиазепинов) может быть проиллюстрирована следующими примерами.

При пробоподготовке лекарственного препарата, содержащего лоразепам (наполнители: лактоза моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, полакрилин калия), применяли экстракцию метанолом и методику экстракции для органических неэлектролитов, указанную в данной работе. При извлечении метанолом на хроматограмме наблюдался высокий фон (рис. 2, *a*) и наличие множества матричных компонентов, полученных при термодеструкции экстрагированных метанолом сахаридов. К тому же природа этих компонентов также сомнительна. После применения вышеуказанного метода очистки удалось резко снизить фон и убрать пики матричных компонентов как в начале хроматограммы, так и в конце (рис. 2, *b*).

Следует иметь в виду, что продукты термодеструкции засоряют испаритель и колонку хроматографа, что приводит к их преждевременному выходу из строя. Практика работы с неочищенными объектами при экстракции метанолом показывает, что систематическое исследование таких экстрактов сокращает срок службы хроматографической колонки в 1,5–2 раза.

Заключение. На основании полученных данных по экстракции изученных в работе лекарственных веществ, представляющих собой органические неэлектролиты класса бензодиазепинов, разработаны экстракционно-хроматографические методики их определения в различных объектах. Данные методики позволяют снизить пределы обнаружения веществ, увеличить достоверность получаемых результатов, а также продлить срок службы хроматографического оборудования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Recommended methods for the identification and analysis of barbiturates and benzodiazepines under international control: manual for use by national drug analysis laboratories [Electronic Resource]. – New York: UN, 2012. – Mode of access: https://www.unodc.org/documents/scientific/barbiturates_and_benzodiazepines.pdf
2. Recommended methods for testing lysergide (LSD): manual for use by national narcotics laboratories [Electronic Resource]. – New York: UN, 1989. – Mode of access: https://www.unodc.org/pdf/publications/report_testinglsd_1989-01-01_1.pdf
3. Recommended methods for testing peyote cactus (mescaline buttons)/mescaline and psilocybe mushrooms/psilocybin: manual for use by national narcotics laboratories [Electronic Resource]. – New York: UN, 1989. – Mode of access: <https://www.unodc.org/pdf/publications/st-nar-19.pdf>
4. Коренман, И. М. Экстракция в анализе органических веществ / И. М. Коренман. – М.: Химия, 1977. – 200 с.
5. Лещев, С. М. Константы распределения низших спиртов, ацетона и этилацетата в системах н-гексан–водные растворы неорганических солей и природа эффекта высаливания / С. М. Лещев, М. Ф. Заяц // Журн. физ. химии. 2012. – Т. 86, № 6. – С. 1072–1076.
6. Экстракция органических неэлектролитов н-гексаном из водных растворов гидрофосфата и ацетата калия / С. М. Лещев [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 149–155. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-149-155>
7. Применение высаливания для извлечения гидрофильных физиологически активных веществ из водных растворов для их дальнейшего хроматографического определения / С. М. Лещев [и др.] // Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 494–500. <http://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.004>
8. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / A. C. Moffat [et al.]. – London: Pharmaceutical Press Publ., 2011. – 1048 p.
9. Михнюк, О. Н. Константы распределения и групповые инкременты органических веществ в экстракционных системах водный солевой раствор–гексан / О. Н. Михнюк, С. М. Лещев, П. А. Касьянчик // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 154–161. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-158-165>
10. Еремин, С. К. Анализ наркотических средств: руководство по химикотоксикологическому анализу наркотических и других одурманивающих веществ / С. К. Еремин, Б. Н. Изотов, Н. В. Веселовская. – М.: Мысль, 1993. – 259 с.

References

1. Recommended methods for the identification and analysis of barbiturates and benzodiazepines under international control: manual for use by national drug analysis laboratories. New York: UN, 2012. Available at: https://www.unodc.org/documents/scientific/barbiturates_and_benzodiazepines.pdf
2. Recommended methods for testing lysergide (LSD): manual for use by national narcotics laboratories. New York: UN, 1989. Available at: https://www.unodc.org/pdf/publications/report_testinglsd_1989-01-01_1.pdf
3. Recommended methods for testing peyote cactus (mescaline buttons)/mescaline and psilocybe mushrooms/psilocybin: manual for use by national narcotics laboratories. New York: UN, 1989. Available at: <https://www.unodc.org/pdf/publications/st-nar-19.pdf>
4. Korenman I. M. *Extraction in the analysis of organic substances*. Moscow, Khimiya Publ., 1977. 200 p. (in Russian).
5. Leshchev S. M., Zayats M. F. Distribution constants of lower alcohols, acetone, and ethyl acetate in n-hexane – aqueous solutions of inorganic salt systems and the nature of the salting-out effect. *Russian journal of physical chemistry A*, 2012, vol. 86, no 6, pp. 965–968. <https://doi.org/10.1134/S0036024412060167>
6. Leshchev S. M., Mikhniuk O. N., Nemkevich A. V., Furs S. F. Extraction of organic nonelectrolytes with n-hexane from aqueous solutions of hydrogen phosphate and potassium acetate. *Vestsi Natsiyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 149–155 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-149-155>
7. Leshchev S. M., Mikhniuk O. N., Kryzhny K. D., Zayats M. F. The use of salting out to extract hydrophilic physiologically active substances from aqueous solutions for their further chromatographic determination. *Analitika i kontrol' = Analytics and Control*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 494–500 (in Russian). <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.4.004>
8. Moffat A. C., Osselton M. D., Widdop B., Watts J. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. London: Pharmaceutical Press Publ., 2011. 1048 p.
9. Mikhniuk O. N., Leshchev S. M., Kasyanchik P. A. Distribution constants and group increments of organic substances in extraction systems aqueous salt solution – hexane. *Vestsi Natsiyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 2, pp. 158–165 (in Russian). doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-158-165
10. Eremin S. K., Izotov B. N., Veselovskaja N. V. *Analysis of narcotic drugs: a guideline to the chemical and toxicological analysis of narcotic and other intoxicating substances*. Moscow, Mysl' Publ., 1993. 259 p. (in Russian).

Информация об авторах

Ольга Николаевна Михнюк – гл. эксперт тамож. лаб. Государственный институт повышения квалификации и переподготовки кадров таможенных органов Республики Беларусь (ул. Могилевская, 45/4, 220007, Минск, Республика Беларусь); аспирант. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mikhniuk.volha@yahoo.com

Сергей Михайлович Лещев – д-р хим. наук, профессор. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leschev.serгей54@gmail.com

Information about the authors

Olga N. Mikhniuk – Chief expert of the Customs laboratory. State Institution of Advanced Training and Retraining of the Customs of the Republic of Belarus (45/4, Mogilevskaya Str., 220007, Minsk, Republic of Belarus). Postgraduate student. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220050, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mikhniuk.volha@yahoo.com

Sergei M. Leshev – D. Sc. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220050, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leschev.serгей54@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.78+547.821
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

Поступила в редакцию 23.12.2020
Received 23.12.2020

Д. В. Казак,¹ Е. А. Дикусар,¹ Е. А. Акишина,¹ Р. С. Алексеев,² Н. А. Бумагин,² В. И. Поткин¹

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ И АМИДОВ ПИРИДИН-
И 1,2-АЗОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Аннотация. На основе сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот с гидроксibenзальдегидами синтезирована серия функционально замещенных производных, содержащих изоксазольный и изотиазольный гетероциклы в молекуле. Конденсацией никотинатов и изоникотинатов с *p*-броманилином и *m*-аминофенолом синтезированы азометины, восстановлением которых триацетоксиборгидридом натрия получены соответствующие амины. Ацилирование аминопроизводных никотинатов и изоникотинатов 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазолкарбонил хлоридами приводит к сложным эфирам и амидам с остатками изоксазола и изотиазола.

Ключевые слова: сложные эфиры, азометины, амины, амиды, изотиазол, изоксазол, никотиновая и изоникотиновая кислоты

Для цитирования. Синтез и свойства сложных эфиров и амидов пиридин- и 1,2-азолкарбонновых кислот / Д. В. Казак [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 185–194. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

D. V. Kazak,¹ E. A. Dikusar,¹ E. A. Akishina,¹ R. S. Alexeev,² N. A. Bumagin,² V. I. Potkin¹

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ESTERS AND AMIDES OF PYRIDINE-
AND 1,2-AZOLCARBONIC ACIDS**

Abstract. Based on esters of nicotinic and isonicotinic acids with hydroxybenzaldehydes, a series of functionally substituted derivatives containing isoxazole and isothiazole heterocycles in the molecule have been synthesized. Azomethines were obtained by condensation of nicotines and isonicotines with *p*-bromoaniline and *m*-aminophenol, which have been reduced with sodium triacetoxyborohydride to give the corresponding amines. Acylation of amino derivatives of nicotines and isonicotines with 5-arylisoxazole- and 4,5-dichloroisothiazolecarbonyl chlorides leads to the esters and amides with isoxazole and isothiazole residues.

Keywords: esters, azomethines, amines, amides, isothiazole, isoxazole, nicotinic and isonicotinic acid

For citation. Kazak D. V., Dikusar E. A., Akishina E. A., Alexeev R. S., Bumagin N. A., Potkin V. I. Synthesis and properties of esters and amides of pyridine- and 1,2-azolcarbonic acids. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 185–194 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

Введение. Синтез новых органических потенциально биологически активных веществ, изучение их активности и взаимосвязи со структурой и биологическим действием является актуальной задачей фармацевтической химии. Пиридиновый, изоксазольный и изотиазольный гетероциклы широко используются при дизайне и синтезе новых биологически активных соединений, входят в структуры молекул большого числа биоактивных веществ, используемых в агрохимии и медицинской практике [1–5]. Кроме того, производные пиридина, изоксазола и изотиазола применяются в качестве лигандов при получении комплексов переходных металлов, а их комп-

лексы с палладием эффективно катализируют реакции кросс-сочетания в водной среде [6, 7]. Сочетание в молекуле пиридинового и 1,2-азольных гетероциклов может привести к эффекту синергизма их свойств, появлению новых для данных структурных фрагментов видов биологической активности. В ходе предшествующих работ мы установили, что производные изоксазола и изотиазола проявляют синергетический эффект в композициях с пиретроидными и неоникотиноидными инсектицидами, а также с химиотерапевтическими препаратами (Цисплатин, Карбоплатин и Темобел) [8, 9].

Ранее мы сообщали о синтезе функционально замещенных производных ванилинового эфира изоникотиновой кислоты [10]. Предварительная оценка противоопухолевой активности данных соединений с помощью стандартного МТТ-теста (с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромида) [11] на четырех различных клеточных линиях колоректального рака (RKO, COLO320, LS174T, SW480) показала, что наибольшую цитотоксическую активность проявило соединение **3** (рис. 1), которое снижает метаболическую активность раковых клеток LS174T на 48 % ($c = 200$ нмоль/мл). Результаты испытаний представлены в % к контролю, в котором клетки содержали только культуральную среду (рис. 1). Выживаемость клеток (B) рассчитывали по отношению величины оптического поглощения опытных проб к контрольным пробам по формуле:

$$B = \left(\frac{\Pi_0}{\Pi_k} \right) \cdot 100 \% \quad (1)$$

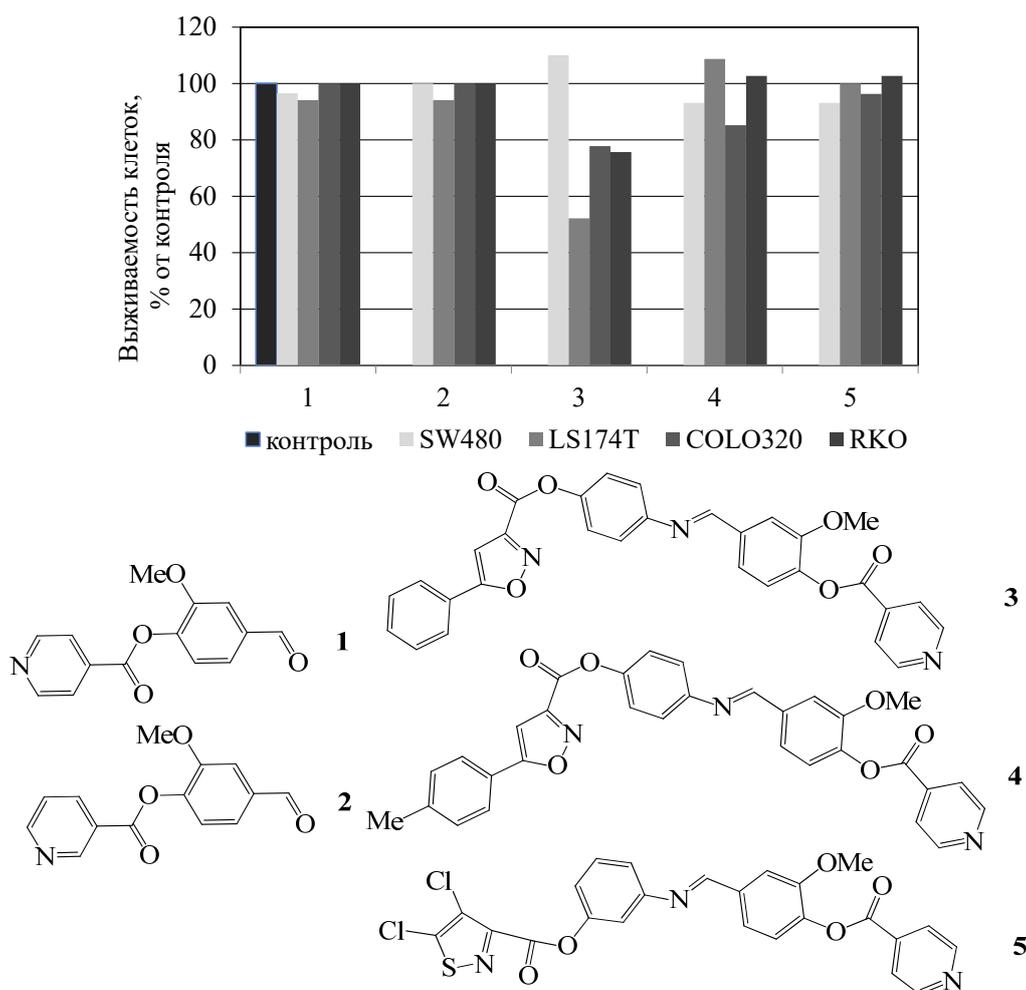


Рис. 1. Цитотоксическое действие соединений 1–5

Fig. 1. Cytotoxic effect of compounds 1–5

Кроме того, комплексы палладия состава $(L)PdCl_2$ с полученными соединениями в качестве лигандов проявили высокую каталитическую активность в реакции кроссочетания 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой [10].

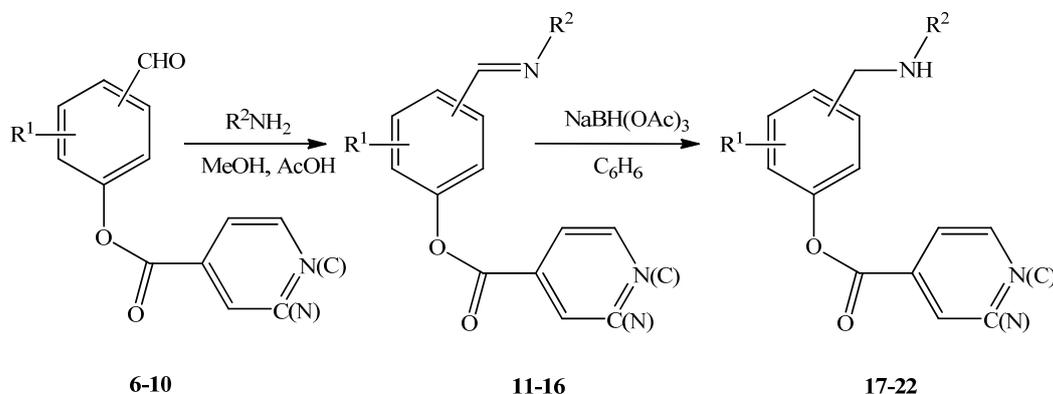
Приведенные данные обоснованно позволяют считать рассматриваемые соединения перспективными для их дальнейшего исследования.

Для систематических исследований зависимости структура–свойство предпочтительно наличие библиотек структурно близких соединений. Это в свою очередь вызывает необходимость разработать синтетические подходы, позволяющие получать библиотеки веществ доступными методами и с приемлемыми выходами. В этом отношении удобным связующим звеном могут служить гидроксibenзальдегиды природного происхождения и их синтетические аналоги с таким пространственным расположением функциональных групп, которое позволяет получать целевые соединения с наиболее перспективным сочетанием полезных свойств.

В данной работе представлены результаты синтеза функционально замещенных производных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислоты с различными гидроксibenзальдегидами. При кипячении с *m*-аминофенолом или *n*-броманилином в метаноле сложных эфиров никотиновой или изоникотиновой кислот с гидроксibenзальдегидами в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты образуются (*E*)-азометины **11–16** с выходами 69–92 %. Восстановлением полученных азометинов триацетоксиборгидридом натрия в среде бензола синтезированы соответствующие амины **17–22** с выходами 75–95 % (рис. 2). Ацилированием соединений **17, 19–22** хлорангидридами замещенных изоксазол- и изотиазолкарбоновых кислот в диэтиловом эфире в присутствии триэтиламина с выходами 66–75 % получены амиды **23–29** и сложный эфир **30**, содержащие пиридиновый и изоксазольный или изотиазольный гетероциклы (рис. 3).

Целенаправленное введение различных функциональных групп (путем построения с помощью сложноэфирных, азометиновых ковалентных связей молекул, содержащих галогены) позволяет придать новые биологически активные свойства давно известным классам химических соединений [12, 13].

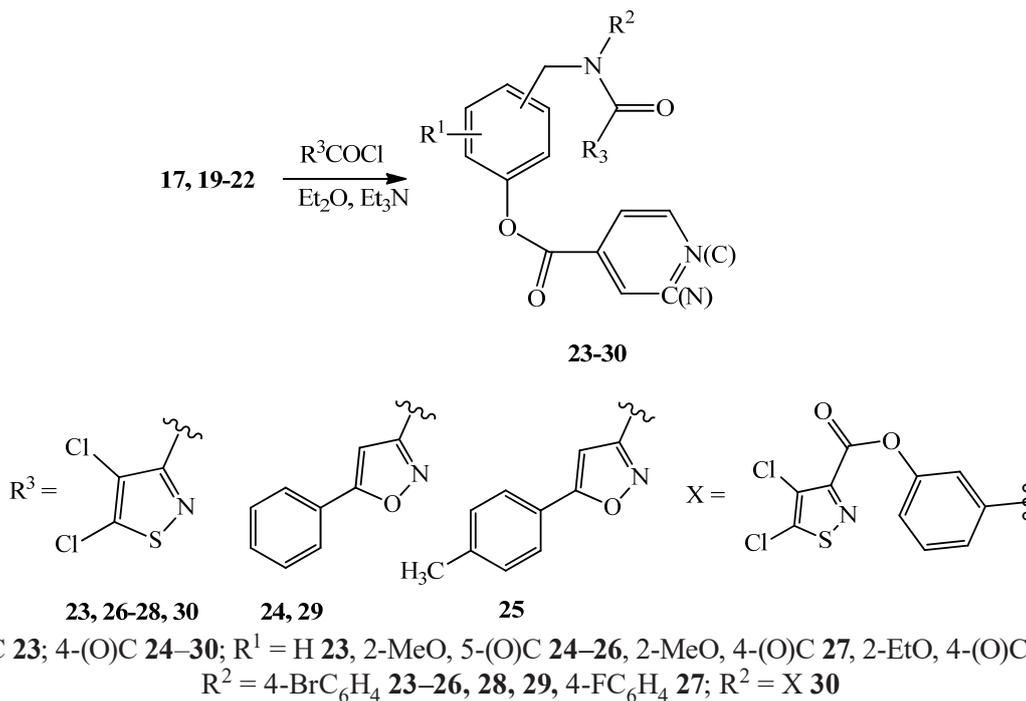
Состав и строение соединений **11–30** установлены на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. Следует отметить, что во всех превращениях сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот с гидроксibenзальдегидами (**6–10**) и его производных **11–30** сложноэфирный фрагмент сохраняется неизменным, что подтверждается присутствием в ИК-спектрах полученных веществ характеристической полосы валентных колебаний связи $C=O$ в интервале $1733–1749\text{ см}^{-1}$. В ИК-спектрах аминов **17–22** появляется полоса колебаний связи NH в области $3281–3406\text{ см}^{-1}$ и исчезает связи $C=N$. В ИК-спектрах амидов **23–30** наблюдаются две полосы поглощения $C=O$ связей с частотами $1733–1749$ и $1655–1661\text{ см}^{-1}$. В ИК-спектрах амидов **23–30**, как и следовало ожидать, частота коле-



3-(O)C **11, 17**; 4-(O)C **12–16, 18–22**; $R^1 = H$ **11, 12, 17, 18**, 2-MeO, 5-(O)C **13, 19**, 2-MeO, 4-(O)C **14, 20**, 2-EtO, 4-(O)C **15, 16, 21, 22**; $R^2 = 4-BrC_6H_4$ **11–13, 15, 17–19, 21**, 4-FC₆H₄ **14, 20, 27**, 3-HOC₆H₄ **16, 22**

Рис. 2. Схема синтеза азометинов **11–16** и аминов **17–22**

Fig. 2. Synthesis of azomethines **11–16** and amines **17–22**

Рис. 3. Схема синтеза сложных эфиров и амидов **23–30**Fig. 3. Synthesis of esters and amides **23–30**

баний полосы поглощения амидной группы существенно ниже, чем сложноэфирной. В спектрах ЯМР ¹H азометинов **11–16** присутствует синглет СН = N группы в области 8,39–8,66 м.д., а в спектрах аминов появляется сигнал СН₂ группы в области 4,22–4,35 м.д. В спектрах производных **24, 25, 29** изоксазольный фрагмент характеризует синглет с δ 6,56–6,64 м.д. Азометины **11–16** относятся к альдимирам, для которых *E*-форма является предпочтительной, как ранее было установлено в результате специальных спектроскопических исследований этой группы веществ [14].

Синтезированные соединения содержат в своей структуре различные фармакофорные фрагменты и представляют интерес для биотестирования и установления взаимосвязи структура–активность. Их образцы переданы для скрининга противоопухолевой активности в Цзилиньский медицинский институт Китайской Народной Республики.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **14–26, 28, 29** сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в ДМСО-d₆ относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО-d₆, δH 2,5, δC 40,1 м.д.; CDCl₃, δH 7,26, δC 77,2 м.д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % (v/v) муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ С, Н, N, S-содержащих соединений выполняли на СНNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа [15].

Для синтезов использовали *n*-броманилин, *m*-аминофенол квалификации «ч.д.а.»; сложные эфиры никотиновой и изоникотиновой кислот были синтезированы по методике [16].

Азометины 11–16 (общая методика). Смесь 3 ммоль альдегида **6–10**, 3,2 ммоль соответствующего амина и одной капли ледяной уксусной кислоты в 30 мл сухого метанола кипятили 2–3 ч. Горячий раствор охлаждали и оставляли на 10–15 ч при 0–5 °С. Выпавшие осадки азометинов **11–16** отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре, промывали небольшим количеством (2 × 5–7 мл) холодного метанола и сушили на воздухе.

(E)-3-(4-Бромфенил)иминометилфенилникотинат (11). Выход 92 %, т. пл. 165–167 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3093, 3068, 3055, 2922, 2886, 2853, 1736 (C = O), 1625 (C = N), 1600, 1587, 1575, 1502, 1471, 1422, 1402, 1367, 1323, 1264, 1190, 1158, 1121, 1098, 1071, 1038, 1021, 1007, 980, 950, 933, 878, 829, 793, 733, 700, 657, 623, 540, 513, 460, 434. Найдено, %: C 60,16; H 3,46; Br 20,86; N 7,31. $[M]^+$ 381. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,86; H 3,44; Br 20,96; N 7,35. M 381,22.

(E)-3-(4-Бромфенил)иминометилфенилизоникотинат (12). Выход 89 %, т. пл. 104–105 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3081, 3031, 2988, 2924, 2900, 2850, 1737 (C = O), 1630 (C = N), 1597, 1587, 1563, 1484, 1437, 1413, 1327, 1284, 1253, 1200, 1160, 1146, 1099, 1069, 1008, 887, 853, 827, 793, 750, 699, 680, 585, 502. Найдено, %: C 60,01; H 3,47; Br 20,85; N 7,29. $[M]^+$ 381. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,86; H 3,44; Br 20,96; N 7,35. M 381,22.

(E)-5-(4-Бромфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат (13). Выход 74 %, т. пл. 162–163 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3062, 2962, 2925, 2905, 2833, 1751 (C = O), 1622 (C = N), 1611, 1573, 1505, 1434, 1410, 1268, 1199, 1169, 1122, 1063, 1025, 1003, 979, 841, 819, 754, 698, 598, 517. Найдено, %: C 58,75; H 3,72; Br 19,14; N 6,39. $[M]^+$ 411. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 58,41; H 3,68; Br 19,43; N 6,81. M 411,25.

(E)-4-(4-Фторфенил)иминометил-2-метоксифенилизоникотинат (14). Выход 69 %, т. пл. 151–152 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3033, 2970, 2933, 2874, 2851, 1736 (C = O), 1630 (C = N), 1602, 1593, 1565, 1510, 1501, 1460, 1414, 1369, 1329, 1282, 1261, 1232, 1216, 1200, 1150, 1128, 1099, 1063, 1035, 978, 866, 858, 833, 805, 783, 751, 699, 684, 619, 523. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 3,86 с (3H, OCH_3), 7,27 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,8 Гц), 7,33–7,39 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7,47 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1 Гц), 7,59 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1, 1,7 Гц), 7,76 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,7 Гц), 8,02 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц), 8,66 с (1H , $\text{CH} = \text{N}$), 8,91 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 56,61 (OCH_3), 111,95 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 116,49 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 22,4 Гц), 122,95 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,44 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, J 8,4 Гц), 123,58 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 123,88 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 151,64 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 160,50 ($\text{CH} = \text{N}$), 135,98, 136,24, 142,06, 148,12 д (J 2,6 Гц), 151,66, 161,19 д (J 242,6 Гц), 163,38 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 68,92; H 4,34; N 7,89. $[M]^+$ 350. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68,57; H 4,32; F 5,42; N 8,00. M 350,35.

(E)-4-(4-Бромфенил)иминометил-2-этоксифенилизоникотинат (15). Выход 85 %, т. пл. 143–144 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3075, 3038, 2972, 2931, 2888, 1738 (C = O), 1625 (C = N), 1590, 1563, 1506, 1483, 1430, 1410, 1393, 1373, 1327, 1275, 1258, 1214, 1190, 1158, 1121, 1095, 1070, 1042, 1007, 906, 873, 833, 753, 700, 683, 617, 517. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,33 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,16 к (2H , OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 7,08 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,6 Гц), 7,26 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,0 Гц), 7,38 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1, 1,7 Гц), 7,50 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,6 Гц), 7,68 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,6 Гц), 8,01 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,4 Гц), 8,39 с (1H , $\text{CH} = \text{N}$), 8,87 д ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 5,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,76 (OCH_2CH_3), 64,81 (OCH_2CH_3), 111,92 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,74 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,97 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,22 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,43 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$), 132,39 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 151,00 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 159,77 ($\text{CH} = \text{N}$), 119,64, 132,39, 135,41, 136,66, 142,76, 150,87, 163,25 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 59,61; H 4,05; Br 18,68; N 6,49. $[M]^+$ 425. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59,31; H 4,03; Br 18,79; N 6,59. M 425,28.

(E)-2-Этокси-5-(3-гидроксифенил)иминометилфенилизоникотинат (16). Выход 91 %, т. пл. 197–199 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3045, 2989, 2976, 2926, 2879, 2802, 1749 (C = O), 1630 (C = N), 1585, 1566, 1500, 1479, 1429, 1411, 1392, 1377, 1352, 1322, 1307, 1281, 1257, 1184, 1167, 1155, 1138, 1119, 1099, 1084, 1061, 1038, 1007, 960, 903, 883, 852, 821, 783, 775, 750, 688, 632, 602, 582, 465. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1,22 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,13 к (2H , OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 6,64–6,72 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7,44 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,1 Гц), 7,57 дд ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8,2, 1,7 Гц), 7,72 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 1,6 Гц), 8,02 дд ($2\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц), 8,57 с (1H , $\text{CH} = \text{N}$), 8,90 дд ($1\text{H}_{\text{пиридин}}$, J 6,0, 1,6 Гц), 9,56 с (1H , OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 15,03 (OCH_2CH_3), 64,88 (OCH_2CH_3), 108,46 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 112,29 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 113,16 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 113,75 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 122,76 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 123,52 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 123,80 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 130,51 ($1\text{CH}_{\text{аром}}$), 151,67 ($2\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 160,07 ($\text{CH} = \text{N}$), 136,01, 136,42, 142,38, 150,86, 153,23, 158,72, 163,50 ($7\text{C}_{\text{четв}}$). Найдено, %: C 69,61; H 5,04; N 7,65. $[M]^+$ 362. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69,60; H 5,01; N 7,73. M 362,38.

Восстановление соединений 11–16 в соединения 17–22 (общая методика). К суспензии 0,46 г (2,2 ммоль) боргидрида натрия в 50 мл безводного бензола при перемешивании добавляли порциями 2,2 г (6,6 ммоль) ледяной уксусной кислоты, затем 2 ммоль соединения 11–16. Смесь пере-

мешивали 4 ч, затем приливали 100 мл воды и перемешивали 1 ч, небольшими порциями добавляли 1,7 г (20 ммоль) гидрокарбоната натрия, перемешивали 1 ч. Органический слой трижды промывали водой (3×50 мл), сушили сульфатом натрия, бензол удаляли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из смеси бензол:гексан.

3-(4-Бромфенил)аминометилфенилникотинат (17). Выход 79 %, т. пл. 158–160 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3297 (NH), 3068, 3028, 2928, 2875, 2849, 1733 (C = O), 1591, 1504, 1463, 1419, 1400, 1285, 1251, 1221, 1202, 1193, 1177, 1164, 1121, 1090, 1070, 1024, 993, 950, 883, 817, 731, 701, 623, 557, 527, 503. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 4,29 д (2H, CH_2NH , J 6,1 Гц), 6,52 т (1H, NH, J 6,1 Гц), 6,55 дд (2H_{аром}, J 8,9, 2,1 Гц), 7,18 дд (2H_{аром}, J 8,8, 2,0 Гц), 7,26 дд (2H_{аром}, J 8,5, 1,9 Гц), 7,42 д (2H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,61–7,65 м (1H_{пиридин}), 8,44 дт (1H_{пиридин}, J 8,1, 2,0 Гц), 8,88 дд (1H_{пиридин}, J 4,8, 1,7 Гц), 9,24 дд (1H_{пиридин}, J 2,1, 0,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 46,39 (CH_2NH), 114,89 (2CH_{аром}), 122,33 (2CH_{аром}), 124,70 (1CH_{пиридин}), 128,88 (2CH_{аром}), 132,00 (2CH_{аром}), 138,10 (1CH_{пиридин}), 151,12 (1CH_{пиридин}), 154,82 (1CH_{пиридин}), 107,14, 125,78, 138,40, 148,41, 149,70, 164,30 (6C_{четв}). Найдено, %: C 59,78; H 4,00; Br 20,79; N 7,25. $[M]^+$ 383. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,55; H 3,95; Br 20,85; N 7,31. M 383,24.

(E)-3-(4-Бромфенил)аминометилфенилизоникотинат (18). Выход 78 %, т. пл. 155–157 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3281 (NH), 3071, 3054, 3035, 2920, 2875, 2852, 1733 (C = O), 1591, 1560, 1512, 1486, 1475, 1443, 1427, 1407, 1322, 1282, 1255, 1240, 1208, 1177, 1151, 1123, 1097, 1070, 1059, 993, 923, 893, 853, 810, 792, 751, 699, 680, 650, 573, 503. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4,23 уш.с. (1H, NH), 4,35 с (2H, CH_2NH), 6,48 д (2H_{аром}, J 8,9 Гц), 7,13 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,4 Гц), 7,20–7,25 м (3H_{аром}), 7,28 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 7,42 т (1H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,98 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 47,86 (CH_2NH), 114,59 (2CH_{аром}), 120,25 (1CH_{аром}), 120,45 (1CH_{аром}), 123,33 (2CH_{пиридин}), 125,27 (1CH_{аром}), 130,06 (1CH_{аром}), 132,12 (2CH_{аром}), 150,96 (2CH_{пиридин}), 109,50, 130,22, 136,85, 141,39, 146,91, 163,94 (6C_{четв}). Найдено, %: C 59,86; H 3,99; Br 20,79; N 7,30. $[M]^+$ 383. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59,55; H 3,95; Br 20,85; N 7,31. M 383,24.

(E)-5-(4-Бромфенил)аминометил-2-метоксифенилизоникотинат (19). Выход 81 %, т. пл. 116–117 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3334 (NH), 3079, 3033, 2983, 2922, 2849, 1744 (C = O), 1592, 1560, 1514, 1502, 1474, 1440, 1430, 1406, 1320, 1269, 1211, 1193, 1177, 1155, 1125, 1089, 1061, 1023, 993, 900, 847, 817, 767, 749, 702, 690, 647, 607, 503, 483. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,81 с (3H, OCH_3), 4,15 уш.с (1H, NH), 4,25 с (CH_2NH), 6,48 д (2H_{аром}, J 8,8 Гц), 6,98 д (1H_{аром}, J 8,4 Гц), 7,15 д (1H_{аром}, J 2,0 Гц), 7,20–7,25 м (3H_{аром}), 7,98 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,84 дд (2H_{пиридин}, J 5,9, 1,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 47,45 (CH_2NH), 56,16 (OCH_3), 112,80 (1CH_{аром}), 114,56 (2CH_{аром}), 121,79 (2CH_{аром}), 123,46 (2CH_{пиридин}), 126,25 (1CH_{аром}), 132,08 (2CH_{аром}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 109,35, 131,84, 136,67, 139,70, 147,02, 150,37, 163,48 (7C_{четв}). Найдено, %: C 58,75; H 4,18; Br 19,21; N 6,52. $[M]^+$ 413. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 58,13; H 4,15; Br 19,33; N 6,78. M 413,26.

(E)-4-(4-Фторфенил)аминометил-2-метоксифенилизоникотинат (20). Выход 75 %, т. пл. 131–133 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3397 (NH), 3071, 3038, 2960, 2937, 2922, 2848, 1743 (C = O), 1607, 1567, 1509, 1469, 1420, 1407, 1360, 1316, 1288, 1269, 1247, 1213, 1201, 1154, 1125, 1084, 1062, 1035, 940, 883, 830, 817, 800, 779, 752, 701, 683, 547, 509. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,79 с (3H, OCH_3), 4,02 уш.с (1H, NH), 4,30 с (CH_2NH), 6,55–6,60 м (2H_{аром}), 6,89 т (2H_{аром}, J 8,7 Гц), 6,98 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,7 Гц), 7,05 д (1H_{аром}, J 1,5 Гц), 7,12 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 8,01 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,84 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 48,96 (CH_2NH), 56,04 (OCH_3), 111,74 (1CH_{аром}), 113,86 д (2CH_{аром}, J 7,3 Гц), 115,85 д (2CH_{аром}, J 22,3 Гц), 119,70 (1CH_{аром}), 122,78 (1CH_{аром}), 123,49 (2CH_{пиридин}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 136,78, 138,70, 139,07, 144,51, 151,31, 155,20, 163,57 (7C_{четв}). Найдено, %: C 68,51; H 4,89; N 7,84. $[M]^+$ 352. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68,17; H 4,86; F 5,39; N 7,95. M 352,36.

(E)-4-(4-Бромфенил)аминометил-2-этоксифенилизоникотинат (21). Выход 95 %, т. пл. 128–130 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3397 (NH), 3030, 2980, 2936, 2885, 2862, 1736 (C = O), 1592, 1563, 1501, 1474, 1427, 1407, 1316, 1287, 1271, 1245, 1194, 1180, 1156, 1119, 1095, 1080, 1040, 973, 883, 866, 816, 750, 700, 690, 675, 587, 553, 504. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,28 т (3H, OCH_2CH_3),

J 7,0 Гц), 4,03 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,22 уш.с (1H, NH), 4,29 с (2H, CH_2NH), 6,50 д (2H_{аром}, J 8,8 Гц), 6,96 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,7 Гц), 7,01 д (1H_{аром}, J 1,7 Гц), 7,12 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 7,25 д (2H_{аром}, J 8,8 Гц), 8,01 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,75 (OCH_2CH_3), 48,16 (CH_2NH), 64,54 (OCH_2CH_3), 112,65 (1С_{аром}), 114,56 (2С_{аром}), 119,48 (1С_{аром}), 122,70 (1С_{аром}), 123,36 (2С_{аром}), 132,04 (2С_{пиридин}), 150,85 (2С_{пиридин}), 109,37, 136,82, 138,49, 138,99, 147,07, 150,60, 163,56 (7С_{четв}). Найдено, %: С 59,33; Н 4,51; Вг 18,65; N 6,49. $[M]^+$ 427. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59,03; Н 4,48; Вг 18,70; N 6,56. M 427,29.

2-Этокси-4-(3-гидроксибензил)аминометилфенилизоникотинат (22). Выход 87 %, т. пл. 162–164 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3406 (NH), 3063, 2977, 2926, 1738 (C = O), 1604, 1566, 1525, 1503, 1479, 1431, 1417, 1392, 1348, 1326, 1280, 1202, 1183, 1156, 1120, 1138, 1100, 1085, 1062, 1039, 1005, 960, 937, 820, 750, 686. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1,16 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,01 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,22 д (2H, CH_2NH , J 5,9 Гц), 5,97 дд (1H_{аром}, J 7,9, 1,8 Гц), 6,03 т (1H_{аром}, J 2,0 Гц), 6,07 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,4 Гц), 6,13 т (1H, NH, J 6,0 Гц), 6,83 т (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 6,97 дд (1H_{аром}, J 8,1, 1,5 Гц), 7,15–7,22 м (2H_{аром}), 7,97 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,6 Гц), 8,87 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,5 Гц), 8,95 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 15,12 (OCH_2CH_3), 46,99 (CH_2NH), 64,66 (OCH_2CH_3), 100,00 (1С_{аром}), 104,19 (1С_{аром}), 104,66 (1С_{аром}), 113,41 (1С_{аром}), 119,73 (1С_{аром}), 122,97 (1С_{аром}), 123,52 (2С_{пиридин}), 130,11 (1С_{аром}), 151,65 (2С_{пиридин}), 136,74, 138,57, 140,76, 150,32, 150,60, 158,76, 163,80 (7С_{четв}). Найдено, %: С 69,61; Н 5,55; N 7,65. $[M]^+$ 364. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69,22; Н 5,53; N 7,69. M 364,39.

Амиды и сложные эфиры 23–30 (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения 17, 19–22 в 100 мл сухого эфира прибавляли 0,13 г (1,2 ммоль) триэтиламина и в один прием 1,2 ммоль хлорангидрида изоксазол- или изотиазолкарбоновой кислоты, перемешивали при 20–23 °С 10–12 ч. Для синтеза соединения 30 триэтиламин и хлорангидрид брали в количестве 2,4 ммоль. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3 \times 10 мл) и большим количеством горячей воды (5 \times 50 мл, 50–60 °С). Продукты реакций сушили на воздухе при 40–50 °С 1–2 сут.

3-*N*-(4-Бромфенил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидометилфенил никотинат (23). Выход 75 %, т. пл. 120–121 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3075, 3058, 3038, 2945, 2926, 2854, 1733 (C = O), 1661 (C = O), 1603, 1588, 1506, 1487, 1438, 1417, 1398, 1345, 1279, 1206, 1197, 1165, 1127, 1091, 1070, 1047, 1033, 1020, 1000, 968, 930, 887, 832, 769, 747, 733, 698, 683, 597, 555, 534, 510. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 5,16 с (2H, CH_2), 7,01 д (2H_{аром}, J 7,7 Гц), 7,31 д (2H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,37 д (2H_{аром}, J 7,9 Гц), 7,46 д (2H_{аром}, J 7,7 Гц), 7,64 дд (1H_{пиридин}, J 7,7, 4,9 Гц), 8,44 д (1H_{пиридин}, J 8,0 Гц), 8,88 дд (1H_{пиридин}, J 4,7, 1,3 Гц), 9,23 д (1H_{пиридин}, J 1,3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 52,03 (CH_2), 122,75 (2С_{аром}), 124,73 (1С_{пиридин}), 129,94 (2С_{аром}), 130,05 (2С_{аром}), 132,86 (2С_{аром}), 138,14 (1С_{пиридин}), 151,15 (1С_{пиридин}), 154,88 (1С_{пиридин}), 121,47, 121,98, 125,72, 134,73, 139,92, 149,54, 150,35, 160,44, 162,17, 164,18 (10С_{четв}). Найдено, %: С 49,29; Н 2,54; Вг+Сl 26,66; N 7,43; S 5,61. $[M]^+$ 563, 561. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49,04; Н 2,51; Вг 14,19; Сl 12,59; N 7,46; S 5,69. M 563,25.

5-*N*-(4-Бромфенил)-5-фенилизосазол-3-карбоксамидометил-2-метокси фенилизоникотинат (24). Выход 72 %, т. пл. 75–76 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3145, 3130, 3090, 3062, 3030, 3003, 2980, 2933, 2830, 1748 (C = O), 1656 (C = O), 1618, 1588, 1572, 1564, 1513, 1488, 1466, 1444, 1408, 1368, 1265, 1219, 1211, 1154, 1125, 1083, 1071, 1062, 1025, 1009, 961, 948, 833, 811, 766, 753, 718, 700, 689. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,80 с (3H, OCH_3), 5,02 с (2H, CH_2), 6,62 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6,86–6,97 м (3H_{аром}), 7,13 д (1H_{аром}, J 8,4 Гц), 7,16 с (1H_{аром}), 7,37–7,47 м (5H_{аром}), 7,62–7,70 м (2H_{аром}), 7,99 д (2H_{пиридин}, J 5,8 Гц), 8,85 д (2H_{пиридин}, J 5,8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 53,34 (CH_2), 56,09 (OCH_3), 100,31 (1С_{изокс}), 112,31 (2С_{аром}), 123,50 (2С_{пиридин}), 123,68 (1С_{аром}), 125,99 (2С_{аром}), 128,30 (1С_{аром}), 129,19 (2С_{аром}), 130,16 (1С_{аром}), 130,74 (1С_{аром}), 132,70 (2С_{аром}), 150,91 (2С_{пиридин}), 122,30, 126,73, 128,96, 136,69, 139,54, 140,60, 150,94, 159,21, 160,68, 163,33, 170,19 (11С_{четв}). Найдено, %: С 61,27; Н 3,90; Вг 13,25; N 6,89. $[M]^+$ 584. $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61,66; Н 3,79; Вг 13,67; N 7,19. M 584,43.

5-*N*-(4-Бромфенил)-5-(*n*-толил)изосазол-3-карбоксамидометил-2-метокси фенилизоникотинат (25). Выход 71 %, т. пл. 153–154 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3140, 3090, 3060, 3030, 2980, 2970, 2926, 2840, 1746 (C = O), 1654 (C = O), 1614, 1590, 1580, 1555, 1513, 1486, 1473, 1443, 1427, 1409, 1371,

1320, 1300, 1271, 1219, 1193, 1127, 1095, 1085, 1068, 1035, 1030, 1010, 968, 940, 900, 855, 840, 809, 770, 754, 740, 725, 697, 680. ЯМР Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2,36 с (3H, CH_3), 3,80 с (3H, OCH_3), 5,01 с (2H, CH_2), 6,56 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6,86–6,97 м (3H_{аром}), 7,12 д (1H_{аром}, J 8,2 Гц), 7,16 с (1H_{аром}), 7,22 д (2H_{аром}, J 7,7 Гц), 7,41 д (2H_{аром}, J 7,8 Гц), 7,55 д (2H_{аром}, J 7,4 Гц), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,3 Гц), 8,86 д (2H_{пиридин}, J 5,3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 21,62 (CH_3), 53,30 (CH_2), 56,07 (OCH_3), 99,70 ($\text{ICH}_{\text{изокс}}$), 112,49 (2CH_{аром}), 123,58 (2CH_{пиридин}), 123,63 (1CH_{аром}), 125,91 (2CH_{аром}), 128,28 (1CH_{аром}), 129,85 (2CH_{аром}), 130,14 (1CH_{аром}), 132,67 (2CH_{аром}), 150,73 (2CH_{пиридин}), 122,25, 124,02, 129,00, 136,82, 139,51, 140,62, 141,12, 150,90, 159,14, 160,77, 163,25, 170,38 (1C_{четв}). Найдено, %: С 62,54; Н 4,10; Вг 13,02; N 6,80. $[M]^+$ 598. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62,22; Н 4,04; Вг 13,35; N 7,02. M 598,45.

5-*N*-(4-Бромфенил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидометил-2-метоксифенилизоникотинат (26). Выход 75 %, т. пл. 54–55 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3090, 3085, 3065, 3034, 3006, 2975, 2958, 2932, 2839, 1749 (C = O), 1660 (C = O), 1619, 1513, 1488, 1440, 1417, 1351, 1305, 1263, 1218, 1155, 1125, 1083, 1061, 1021, 1007, 961, 931, 899, 833, 812, 771, 753, 700. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3,79 с (3H, OCH_3), 5,07 с (2H, CH_2), 6,84 д (2H_{аром}, J 8,4 Гц), 6,93 д (1H_{аром}, J 8,4 Гц), 7,12–7,18 м (2H_{аром}), 7,30 д (2H_{аром}, J 8,4 Гц), 8,00 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц), 8,91 д (2H_{пиридин}, J 6,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 52,47 (CH_2), 56,04 (OCH_3), 112,58 (1CH_{аром}), 123,39 (1CH_{аром}), 124,26 (2CH_{пиридин}), 128,11 (1CH_{аром}), 129,71 (2CH_{аром}), 132,54 (2CH_{аром}), 149,31 (2CH_{пиридин}), 122,19, 125,71, 128,82, 138,06, 139,36, 139,40, 150,82, 160,23, 161,38, 162,31, 162,69 (1C_{четв}). Найдено, %: С 48,93; Н 2,75; Вг+Cl 25,50; N 7,00; S 5,02. $[M]^+$ 593, 591. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 48,59; Н 2,72; Вг 13,47; Cl 11,95; N 7,08; S 5,40. M 593,27.

4-(4,5-Дихлор-*N*-(4-фторфенил)изотиазол-3-карбоксамидо)метил-2-метоксифенилизоникотинат (27). Выход 69 %, маслообразный продукт. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3071, 3054, 3038, 3008, 2958, 2920, 2854, 1748 (C = O), 1660 (C = O), 1605, 1563, 1540, 1508, 1467, 1443, 1420, 1408, 1351, 1327, 1270, 1201, 1153, 1123, 1083, 1063, 1033, 993, 945, 875, 842, 817, 800, 783, 752, 733, 702, 673, 650, 612, 570, 536, 507. Найдено, %: С 54,32; Н 3,00; N 7,81; S 5,99. $[M]^+$ 532, 530. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 54,15; Н 3,03; Cl 13,32; F 3,57; N 7,89; S 6,02. M 532,37.

4-*N*-(4-Бромфенил)-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксамидометил-2-этоксифенилизоникотинат (28). Выход 73 %, т. пл. 157–158 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3083, 3067, 3054, 3033, 2976, 2932, 2882, 1745 (C = O), 1657 (C = O), 1600, 1573, 1563, 1505, 1490, 1473, 1438, 1410, 1400, 1367, 1353, 1316, 1264, 1202, 1151, 1130, 1107, 1084, 1071, 1059, 1039, 1008, 990, 977, 930, 890, 873, 840, 823, 800, 749, 720, 710, 699, 678, 643, 570, 533. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 4,02 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7,0 Гц), 5,05 с (2H, CH_2), 6,83 д (1H_{аром}, J 8,2 Гц), 6,85 д (2H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,00–7,10 м (2H_{аром}), 7,33 д (2H_{аром}, J 8,5 Гц), 7,99 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,5 Гц), 8,85 дд (2H_{пиридин}, J 6,0, 1,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,75 (OCH_2CH_3), 53,15 (CH_2), 64,68 (OCH_2CH_3), 114,05 (1CH_{аром}), 121,12 (1CH_{аром}), 122,76 (1CH_{аром}), 123,43 (2CH_{пиридин}), 129,58 (2CH_{аром}), 132,61 (2CH_{аром}), 150,90 (2CH_{пиридин}), 122,22, 135,56, 136,88, 139,64, 149,21, 150,70, 154,60, 157,88, 160,29, 162,40, 163,41 (1C_{четв}). Найдено, %: С 49,56; Н 3,01; Вг+Cl 24,72; N 6,85; S 5,25. $[M]^+$ 607, 605. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 49,44; Н 2,99; Вг 13,16; Cl 11,68; N 6,92; S 5,28. M 607,30.

4-*N*-(4-Бромфенил)-5-фенилизоксазол-3-карбоксамидометил-2-этоксифенилизоникотинат (29). Выход 66 %, т. пл. 67–68 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3063, 2977, 2925, 2850, 1748 (C = O), 1655 (C = O), 1607, 1572, 1508, 1488, 1468, 1445, 1432, 1407, 1368, 1267, 1198, 1157, 1122, 1083, 1062, 1040, 1010, 977, 950, 764, 717, 688. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1,27 т (3H, OCH_2CH_3 , J 6,9 Гц), 4,01 к (2H, OCH_2CH_3 , J 6,9 Гц), 5,05 с (2H, CH_2), 6,64 с (1H, $\text{CH}_{\text{изокс}}$), 6,84 дд (1H_{аром}, J 8,0, 1,5 Гц), 6,93 д (2H_{аром}, J 7,4 Гц), 7,01 с (1H_{аром}), 7,08 д (1H_{аром}, J 8,0 Гц), 7,42–7,46 м (5H_{аром}), 7,60–7,80 м (2H_{аром}), 8,01 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц), 8,87 д (2H_{пиридин}, J 5,9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 14,74 (OCH_2CH_3), 53,95 (CH_2), 64,69 (OCH_2CH_3), 100,26 (1CH_{изокс}), 114,52 (1CH_{аром}), 121,45 (1CH_{аром}), 122,70 (2CH_{аром}), 123,54 (2CH_{пиридин}), 126,02 (2CH_{аром}), 129,22 (2CH_{аром}), 130,04 (1CH_{аром}), 130,79 (1CH_{аром}), 132,71 (2CH_{аром}), 150,70 (2CH_{пиридин}), 122,30, 126,72, 135,61, 137,06, 139,62, 140,73, 150,57, 159,19, 160,77, 163,34, 170,94 (1C_{четв}). Найдено, %: С 62,43; Н 4,01; Вг 13,29; N 6,98. $[M]^+$ 598. $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 62,22; Н 4,04; Вг 13,35; N 7,02. M 598,44.

3-(4,5-Дихлор-N-(3-этокси-4-изоникотиноилбензил)изотиазол-3-карбоксамидо)фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (30). Выход 69 %, т. пл. 53–55 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 2978, 2926, 2870, 2855, 1750 (C = O), 1661 (C = O), 1601, 1563, 1507, 1486, 1431, 1407, 1396, 1353, 1323, 1267, 1190, 1121, 1083, 1071, 1061, 1039, 963, 936, 900, 873, 847, 793, 752, 700, 692, 672, 646, 587, 517. Найдено, %: C 48,32; H 2,52; Cl 19,49; N 7,70; S 8,81. $[M]^+$ 724, 722. $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 48,08; H 2,50; Cl 19,58; N 7,73; S 8,85. M 724,42.

Благодарности. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-58-00005-Бел_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X20P-017). Авторы выражают благодарность профессору Венлян Ли из Цзилинского медицинского института Китайской Народной Республики за предоставление данных по биотестированию.

Acknowledgements. This work has been performed with a partial financial support of Russian Foundation for Fundamental Research, grant 20-58-00005-Бел_а, and Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant X20P-017. The authors express their gratitude to Professor Wenliang Li of the Jilin Medical University of China for providing the biotesting data.

Список использованных источников

1. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives / A. A. Altaf [et al.] // *J. Drug Design Med. Chem.* – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. 1–11. doi:10.11648/j.jddmc.20150101.11
2. Кост, А. Н. Синтез и исследование свойств замещенных пиридинкарбоновых кислот / А. Н. Кост, П. Б. Терентьев, Л. А. Головлева // *Хим.-фармацевт. журн.* – 1967. – Т. 1, № 5. – С. 3–10.
3. Yamamoto, I. Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor / I. Yamamoto, J. E. Casida. – Heidenberg: Springer-Verlag, 1999. – 300 с. https://doi.org/10.1007/978-4-431-67933-2
4. Chemistry of Biologically Active Isothiazoles / F. Clerici [et al.] // *Bioactive Heterocycles III.* – 2007. – Vol. 9. – P. 179–264. https://doi.org/10.1007/7081_2007_081
5. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // *Synthesis-Stuttgart.* – 2020. – Vol. 52, N 2. – P. 159–188. https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688
6. Bumagin, N. A. High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media / N. A. Bumagin // *Catalysis Communications.* – 2016. – Vol. 79. – P. 17–20. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.02.016
7. 5-(*p*-Tolyl)isoxazol-3-amine-Palladium(II) Complex: Preparation, Structure, and Catalytic Application in the Suzuki–Miyaura Reaction in Water // V. I. Potkin [et al.] // *Synthesis.* – 2012. – Vol. 44, N 1. – P. 151–157. https://doi.org/10.1055/s-0031-1289618
8. New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists / A. V. Kletskov [et al.] // *Natur. Prod. Commun.* – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 105–106. https://doi.org/10.1177/1934578x1701200130
9. Perspectives of Fullerenes, Dendrimers, and Heterocyclic Compounds Application in Tumor Treatment / V. A. Kulchitsky [et al.] // *Recent Patents Nanomed.* – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 82–89. https://doi.org/10.2174/1877912305999150212114954
10. Функциональные производные 4-формил-2-метоксифенилизоникотината / В. И. Поткин [и др.] // *ЖОрХ.* – 2019. – Т. 55, № 10. – С. 1527–1539. https://doi.org/10.1134/S0514749219100069
11. In vitro anticancer activity of doxorubicin-loading pectin nanoparticles / G. Tian [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2016. – Vol. 6, N 5. – P. 338–342. doi:10.20936/jpbms/160249
12. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing // *OmniScriptum GmbH & Co. KG*, 2014. – 582 с.
13. Фильц, О. А. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов / О. А. Фильц, В. В. Поройков // *Успехи химии.* – 2012. – Т. 81, № 2. – С. 158–174.
14. Saleem, L. M. N. Trans-cis Isomerization of schiff's bases (N-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents / L. M. N. Saleem // *Org. Magn. Reson.* – 1982. – Vol. 19, N 4. – P. 176–180. https://doi.org/10.1002/mrc.1270190403
15. Гельман, Н. Э. Методы количественного органического элементного микроанализа / Н. Э. Гельман, Е. А. Терентьева, Т. М. Шанина. – М.: Химия, 1987. – 296 с.
16. Акишина, Е. А. Синтез функционально замещенных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот / Е. А. Акишина, Д. В. Казак, Е. А. Дикусар // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 301–310. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310

References

1. Altaf A. A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. J. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 1–11. doi:10.11648/j.jddmc.20150101.11
2. Kost A. N., Terent'ev P. B., Golovleva L. A. Synthesis of substituted pyridinecarboxylic acids and study of their properties. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1967, vol. 1, no. 5, pp. 3–10 (in Russian).
3. Yamamoto I., Casida J. E. *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*. Heidenberg, Springer-Verlag, 1999. 300 p. https://doi.org/10.1007/978-4-431-67933-2

4. Clerici F., Gelmi M. L., Pellegrino S., Pocar D. Chemistry of Biologically Active Isothiazoles. *Bioactive Heterocycles III*, 2007, vol. 9, pp. 179–264. https://doi.org/10.1007/7081_2007_081
5. Kletskov A. V., Bumagin N. A., Zubkov F. I., Grudin D. G., Potkin V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis-Stuttgart*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
6. Bumagin N. A. High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki–Miyaura reaction in aqueous media. *Catalysis Communications*, 2016, vol. 79, pp. 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2016.02.016>
7. Potkin V. I., Bumagin N. A., Petkevich S. K., Lyakhov A. S., Rudakov D. A., Livantsov M. V., Golantsov N. 5-(*p*-Tolyl) isoxazol-3-amine-Palladium(II) Complex: Preparation, Structure, and Catalytic Application in the Suzuki–Miyaura Reaction in Water. *Synthesis*, 2012, vol. 44, no. 1, pp. 151–157. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1289618>
8. Kletskov A. V., Potkin V. I., Dikuser E. A., Zolotar R. M. *New Data on Vanillin-Based Isothiazolic Insecticide Synergists*. *Natural Product Communications*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200130>
9. Kulchitsky V. A., Alexandrova R., Suziedelis K., Paschkevich S. G., Potkin V. I. Perspectives of Fullerenes, Dendrimers, and Heterocyclic Compounds Application in Tumor Treatment. *Recent Patents on Nanomedicine*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 82–89. <https://doi.org/10.2174/1877912305999150212114954>
10. Potkin V. I., Bumagin N. A., Dikuser E. A., Petkevich S. K., Kurman P. V. Functional Derivatives of 4-Formyl-2-methoxyphenylisonicotinate. *Zhurnal organicheskoi khimii = Russian Journal of Organic Chemistry*, 2019, vol. 55, no. 10, pp. 1527–1539 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0514749219100069>
11. Tian G., Guifang Z., Qiumian Y., Jianyuan K., Jinlai O., Zhenxia X., Wen Z., Sha L. In vitro anticancer activity of doxorubicin-loading pectin nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 338–342. doi:10.20936/jpbms/160249
12. Dikuser E. A. Prostye i slozhnye efiry v linkernykh tekhnologiyah. Sovremennye aspekty molekulyarnogo dizajna – ot dushistykh veshchestv do biologicheskii aktivnykh soedinenij [*Ethers and esters in linker technologies. Modern aspects of molecular design - from fragrances to biologically active compounds*]. Saarbrücken, Deutschland, LAP LAMBERT Academic Publishing / Omni Scriptum GmbH & Co. KG, 2014. 582 p.
13. Filts O. A., Poroikov V. V. Molecular engineering with adjusted properties using libraries of structural fragments. *Uspekhi khimii = Russian Chemical Reviews*, 2012, vol. 81, no. 2, pp. 158–174 (in Russian).
14. Saleem L. M. N. Trans-cis Isomerization of schiff's bases (N-benzylideneanilines) on addition of lanthanide shift reagents. *Organic Magnetic Resonance*, 1982, vol. 19, no. 4, pp. 176–180. <https://doi.org/10.1002/mrc.1270190403>
15. Gel'man N. E., Terent'eva E. A., Shanina T. M. *Methods of quantitative organic elemental microanalysis*. Moscow, Khimiya Publ., 1987. 296 p. (in Russian).
16. Akishina E. A., Kazak D. V., Dikuser E. A. Synthesis of functionally substituted esters of nicotinic and isonicotinic acid. *Vesti Natsiyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 301–310 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

Информация об авторах

Казак Диана Викторовна – инженер-химик. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: masya1067@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikuser@ifoch.bas-net.by

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Алексеев Роман Сергеевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Ленинские горы, 1/3, 119991, Москва, Российская Федерация). E-mail: azaindole@mail.ru

Бумагин Николай Александрович – д-р хим. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Ленинские горы, 1/3, 119991, Москва, Российская Федерация). E-mail: bna51@mail.ru

Поткин Владимир Иванович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Diana V. Kazak – Chemical Engineer. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: masya1067@mail.ru

Evgenij A. Dikuser – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikuser@ifoch.bas-net.by

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru

Roman S. Alekseev – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Lomonosov Moscow State University, Chemical Department (1/3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: azaindole@mail.ru

Nikolay A. Bumagin – D. Sc. (Chemistry), Professor, Leading Researcher. Lomonosov Moscow State University, Chemical Department (1/3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: bna51@mail.ru

Vladimir I. Potkin – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

БИОАРГАНИЧНАЯ ХИМИЯ
BIOORGANIC CHEMISTRY

УДК 577.115.3+577.112.854
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-195-205>

Поступила в редакцию 11.03.2021
Received 11.03.2021

Н. М. Литвинко

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**ГИДРОЛИЗ УФ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПЕРЕКИСНО-ОКИСЛЕННОГО
ФОСФАТИДИЛХОЛИНА ФОСФОЛИПАЗАМИ РАЗНОЙ
СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ**

Аннотация. Исследована активность фосфолипазы A_2 из панкреатической железы свиньи и яда кобры по отношению к фосфатидилхолину, имеющему разную надмолекулярную организацию и заряд межфазной поверхности (мицеллы с дезоксихолатом натрия и липосомы) в условиях УФ-облучения (180–400 нм). Показано, что УФ-облученная липидная фаза характеризуется увеличенным индексом окисления фосфатидилхолина и отсутствием в УФ-спектре докозгексаеновой кислоты пика с максимумом 235,5 нм, отражающем наличие непредельных связей, который сохраняется в присутствии антиоксиданта тролокса. Установлена активация обеих фосфолипаз A_2 после УФ-облучения субстрата независимо от его супрамолекулярной организации, заряда межфазной поверхности и субстратной специфичности ферментов. С помощью динамического рассеяния света в облученных мицеллах фосфатидилхолина обнаружено 0,3 % частиц большего размера. Полученные результаты указывают на то, что в облученной модельной мембране могут формироваться участки скопления гидропероксидированных липидов, которые служат местом усиленной атаки для фосфолипаз.

Ключевые слова: фосфолипаза A_2 панкреаса свиньи, фосфолипаза A_2 яда кобры, ПОЛ, мицеллы, липосомы, фосфатидилхолин

Для цитирования. Литвинко, Н. М. Гидролиз УФ-индуцированного перекисно-окисленного фосфатидилхолина фосфолипазами разной субстратной специфичности / Н. М. Литвинко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 195–205. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-195-205>

N. M. Litvinko

Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**HYDROLYSIS OF UV-INDUCED PEROXIDIZED PHOSPHATIDYLCHOLINE INITIATED BY
PHOSPHOLIPASES OF DIFFERENT SUBSTRATE SPECIFICITIES**

Abstract. The activity of porcine pancreatic phospholipase A_2 and the same of cobra venom toward phosphatidylcholine having different supramolecular organization and interfacial charge (micelles with sodium deoxycholate and liposomes) under UV irradiation (180–400 nm) was studied. It was shown that the UV-irradiated lipid phase is characterized by an increased index of phosphatidylcholine oxidation and the absence of a peak with a maximum of 235.5 nm, related to the presence of unsaturated bonds in the UV spectrum of docosahexaenoic acid, but retained in the presence of the antioxidant trolox. The activation of both phospholipases A_2 after UV irradiation of the substrate was established, regardless of its supramolecular organization, the charge of the interfacial surface, and the substrate specificity of the enzymes. Using dynamic light scattering, 0.3 % of larger particles were found among the irradiated micelles of phosphatidylcholine. The results obtained indicate that areas of accumulation of hydroperoxidized lipids can be formed in the irradiated model membrane, which serve as a site of intensified attack for phospholipases.

Keywords: phospholipase A_2 of porcine pancreas, phospholipase A_2 of cobra venom, LPO, micelles, liposomes, phosphatidylcholine

For citation. Litvinko N. M. Hydrolysis of UV-induced peroxidized phosphatidylcholine initiated by phospholipases of different substrate specificities // *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 195–205 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-195-205>

Введение. Самым характерным свойством ферментов, в том числе и семейства фосфолипаз A_2 (КФ 3.1.1.4, ФЛА₂), является субстратная специфичность, т. е. избирательность действия по отношению только к одному веществу (субстрату), определяемая как абсолютная специфичность, или очень небольшому числу близкородственных веществ (субстратов), характеризующаяся как групповая (относительная) специфичность, которая обычно выражается в каталитическом превращении субстрата при участии фермента с более высокими скоростями реакции по сравнению с другим субстратом (субстратами) [1].

Очень многие ферменты обладают высокой степенью специфичности. Сюда относятся прежде всего дегидрогеназы, киназы, синтетазы и амидазы. Так, уреазы, обладающая абсолютной специфичностью, катализирует гидролиз только мочевины. На противоположном конце шкалы находятся несколько гидролитических ферментов. Примерами могут служить эстеразы, действующие на обширный ряд эфиров карбоновых кислот; фосфатазы, действующие на эфиры фосфорной кислоты, и пептидазы, расщепляющие пептиды. Но и среди них имеются ферменты с высокой специфичностью, например фосфолипазы. Для ФЛА₂ характерна стерическая и позиционная специфичность, поэтому этот фермент является ценным инструментом в химии и биохимии липидов для установления позиционного распределения жирных кислот при анализе фосфолипидов, для разделения рацемических смесей липидов, а также в синтезе липидов для получения фосфолипидов со смешанным составом жирных кислот.

ФЛА₂ относится к особой категории эстераз, в состав которой входят шестнадцать таксономических групп (IA, IB, PA, PB, PC, PD, PE, PF, PG, V, IX, X, XIA, XIB, XII, XIV), различающихся первичной структурой и расположением дисульфидных связей, эффективно действующих только на поверхности раздела между водой и нерастворимым субстратом – фосфолипидами, являясь ферментами, осуществляющими межфазный катализ. Для них, как и катализаторов межфазного переноса в органической химии, чрезвычайно важно локализовать реагенты в нужной точке пространства с учетом поверхности раздела фаз [2]. В связи с этим в активном центре всех групп фосфолипаз имеются два пространственно разобщенных домена: классический каталитический (эстеразный) центр и сайт распознавания поверхности раздела фаз (СРПФ). Таким образом, четко пространственно разграничены места для катализа, отдельно – для связывания с межфазной поверхностью «липид–вода» (рис. 1, A и B соответственно).

Известно, что ФЛА₂ поджелудочной железы свиньи и яда змеи *Naja naja oxiana* различаются по специфичности к «кислым» и «нейтральным» фосфолипидам [3, 4]. Работы, выполненные в лаборатории биоорганической химии НАН Беларуси под руководством академика А. А. Ахрема, в которых впервые на субстратсодержащих структурах, имеющих разную надмолекулярную организацию, установлена зависимость специфичности ФЛА₂ в первую очередь от супрамолекулярной организации субстрата, а затем уже от его химической структуры, являлись пионерскими [5].

Позже нами показано, что активность этих ферментов сильно зависит от разносторонней модификации межфазной поверхности раздела «липид–вода» (по заряду, надмолекулярной организации и упорядоченности упаковки липидов) [6].

В дальнейших наших экспериментах обнаружили изменение специфичности панкреатической ФЛА₂ к форме организации поверхности раздела фаз, т. е. приобретение ферментом в определенных условиях способности гидролизовать субстрат в непредпочтительной супрамолекулярной форме, на клеточном уровне. Наблюдали гемолиз с визуальным высвобождением гемоглобина из клетки при совместной инкубации панкреатической ФЛА₂ и не разрушаемых ею в обычных условиях эритроцитов крови в присутствии некоторых пестицидов циклогексан-1,3-дионового ряда, которые путем модификации поверхности мембраны инициировали ее гидролиз, что при потенциальном возникновении подобной ситуации в организме представляет серьезную опасность для здоровья человека [7]. Ультрафиолетовое излучение, модулирующее образование активных форм кислорода, способствующих множественной гидропероксидации фосфолипидов, также за счет модификации таким способом поверхности биомембраны может вызывать нежелательное по своим физиологическим эффектам изменение специфичности ФЛА₂.

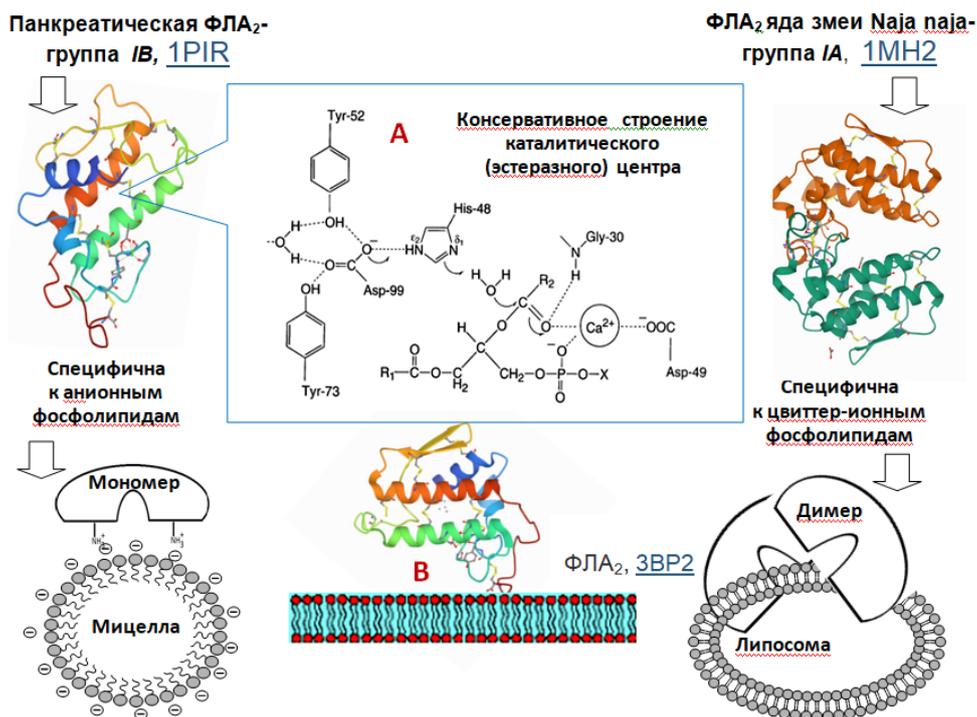


Рис. 1. Особенности взаимодействия ФЛА₂ с субстратом: два необходимых при катализе участка в активном центре фермента – эстеразный (А) и СРПРФ для взаимодействия с межфазной поверхностью (В). Структуры ферментов приведены с использованием PDB: панкреатическая ФЛА₂ – 1PIR (свиньи), 3BP2 (человека), яда кобры – 1MH2

Fig. 1. Features of the interaction of PLA₂ with the substrate: two sites in the active center of the enzyme necessary for catalysis – esterase (A) and the site of recognition of the interface for interaction with the interface (B).

Enzyme structures are shown using PDB: porcine pancreatic PLA₂ – 1PIR, 3BP2 (human), cobra venom – 1MH2

Механизм участия поверхности раздела «липид–вода» в функционировании липолитических ферментов в условиях УФ-облучения, как неблагоприятного экологического фактора, не изучен.

Установление закономерностей, характерных для функционирования мембранно-связанных ферментов, в том числе и внутриклеточных ФЛА₂, затруднено вследствие сложного состава биологических мембран и многообразия выполняемых функций. Поэтому широкое распространение нашло моделирование функций этих ферментов в относительно простых системах, состоящих из изучаемого объекта, его субстрата и кофактора. В связи с этим проведение исследований, направленных на установление особенностей проявления субстратной специфичности ФЛА₂ в условиях УФ-облучения фосфолипидных мембран с разной надмолекулярной организацией в модельной системе представляется актуальным, научно и практически значимым.

Цель работы – изучение закономерностей гидролиза фосфатидилхолина до и после УФ-облучения при участии ФЛА₂ поджелудочной железы свиньи и яда кобры *Naja naja oxiana* для выявления значимости гидропероксидации фосфолипидов в проявлении субстратной специфичности фосфолипаз А₂.

Эти ферменты были выбраны для наших экспериментов в связи с тем, что группы IA и IB, к которым относятся ФЛА₂ яда кобры и панкреаса свиньи соответственно, являются традиционными моделями при изучении метаболизма фосфолипидов и липидной энзимологии в целом. Кроме того, панкреатическая ФЛА₂ (группа IB) представляет собой потенциальную мишень, воздействие на которую приводит к развитию социально опасных болезней [8].

Экспериментальная часть. В работе использовали лиофилизированный препарат ФЛА₂ из яда среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana* (Опытный завод органического синтеза и биопрепаратов Института химии АН Эстонии) и панкреатическую ФЛА₂ (Sigma, P6534). Трис, ЭДТА, («Serva», Германия), гемоглобин, (Hb, мет-форма ≥ 95 % «Sigma-Aldrich», США) остальные реактивы были отечественного производства. Все органические растворители перед использованием очищались перегонкой.

Субстратом для фосфолиполиза служил фосфатидилхолин (ФХ) в мицеллярной фазе, сформированной детергентом дезоксихолатом натрия (ДОХ) или в виде липосом (ламеллярная фаза).

Хроматографически гомогенный ФХ выделяли из желтков куриных яиц [9] и хранили в хлороформе при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ в запаянных ампулах в атмосфере азота.

Получение фосфатидилхолина в мицеллярной фазе. Для получения мицелл из аликвоты ФХ упаривали хлороформ при помощи водоструйного насоса при комнатной температуре, после образования пленки дополнительно подсушивали еще 15–30 мин. Далее ФХ сольбилизировали детергентом – 72 мМ ДОХ в соотношении ФХ/ДОХ = 1/3 до полной прозрачности, разводили 0,05 М трис-НСl-буферным раствором, рН 8,0 до получения конечной концентрации субстрата 0,6 мМ. Параллельно готовили такой же концентрации дезоксихолат натрия для сравнения.

Получение фосфатидилхолина в ламеллярной фазе (липосомы). Пробирки с фосфолипидом упаривали под вакуумом до образования липидной пленки. Доводили до нужного объема буферным раствором Трис-НСl (0,05 М, рН 8,0), добавляли раствор хлорида натрия CaCl_2 (0,1 М) до концентрации 20 мкмоль/мл.

Смесь, находящуюся на ледяной бане, подвергали воздействию ультразвуковой обработке с помощью ультразвукового генератора УЗДН-2Т для образования липосом. Общая продолжительность такой ультразвуковой обработки – около 5–10 мин. Конечная концентрация ФХ в ламеллярной фазе (липосомах) – 1 мкмоль/мл.

УФ-облучение липидной фазы. Облучение субстрата осуществляли с помощью облучателя медицинского назначения ОКУФ 5 М, имеющего в качестве источника УФ прямую ртутно-кварцевую лампу ПРК-4, мощностью 250 Вт, диапазон излучения 180–400 нм. Под источник УФ на расстоянии 4 см от края облучателя помещали во флаконах мицеллы ФХ–ДОХ или раствор жирной кислоты (ЖК) в этаноле, мицеллы ДОХ, а также мицеллы, содержащие в качестве эталона сравнения Тролокс разных концентраций. Индекс окисления липидной фазы определяли по методике [9].

Для определения активности ФЛА₂ использовали: в случае ФХ в мицеллярной фазе – гемопроteidный метод [10], в случае липосом из ФХ – хроматографическое разделение (ТСХ) липидных компонентов из реакционной смеси [5]. Концентрация субстрата составляла 0,51 мкмоль/мл, соотношение субстрат/детергент 1:2. Количество фермента: ФЛА₂ змеи – 0,066 ед./мл; ФЛА₂ поджелудочной железы свиньи – 0,06 ед./мл. Общий объем реакционной смеси 1 мл. За единицу активности ФЛА₂ принимали количество фермента, катализирующее образование 1 мкмоль продукта / мин при 20 °С (ФЛА₂ змеи) или 37 °С (ФЛА₂ поджелудочной железы).

Препарат гемоглобина. Для приготовления раствора гемопротеина в трис-НСl-буфере с исходной концентрацией 100 мкМ (по гему) взвешивали лиофилизированный гемопроtein, исходя из расчетов, что 1 мг сухого порошка дает около 28 нмоль по гему. Добавляли буферный раствор Трис-НСl (0,05 М, рН 8,0) до концентрации 0,5–1 мг/мл. Оставляли на 0,5 ч для набухания, после чего раствор хорошо перемешивали и центрифугировали 5 мин при 3000 об/мин для отделения нерастворившегося белка. Регистрировали спектр поглощения разведенного в 20–40 раз супернатанта на спектрофотометре «Specord UV-VIS» (Германия), либо определяли A₄₂₃ на спектрофотометре «Solar PV 1251 C». Рассчитывали содержание гемопротеина (по гему) с учетом разведения и длины оптического пути, используя коэффициент молярной экстинкции гемоглобина и миоглобина – $162000\text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Раствор гемопротеина доводили буферным раствором Трис-НСl до концентрации 5 мкМ. Хранили в темноте при 4 °С до использования. Раствор использовали в тот же день.

Определение активности ФЛА₂ гемопроteidным методом. Определение активности ФЛА₂ проводили на спектрофотометре Specord uv-vis, (Германия), используя дифференциальную спектроскопию метгемоглобина (Hb) при его переходе в гемихром под действием жирной кислоты, отщепленной ФЛА₂ [10]. Дифференциальные спектры Hb характеризовали в единицах оптической плотности как разность поглощения (ΔD) в диапазоне длин волн 405–423 в опытной кювете по сравнению с контрольной.

Реакционная смесь, содержащая 0,05М трис-НСl-буферный раствор, рН 8;0; 1мМ CaCl_2 , указанное выше количество ФЛА₂, 5 мкМ гемоглобин (Hb), разливалась в две 1-см кюветы и пропи-

сывалась нулевая линия. По истечении выбранного периода времени по 100 мкл облученных УФ мицелл ФХ–ДОХ и ДОХ добавлялось одновременно к опытной и контрольной кюветам соответственно и сразу же регистрировались дифференциальные спектры в термостатируемых при 20 °С ячейках в режиме пропускания $T = 75\text{--}125\%$.

Каждый дифференциальный спектр Нв характеризовался максимальной ($\lambda = 423$) и минимальной ($\lambda = 403$) длинами волн и расстоянием между ними (ΔT). Откладывая по оси абсцисс время взаимодействия Нв с мицеллами, а по оси ординат значение ΔD , получали кинетическую кривую, отражающую накопление продукта за единицу времени ($V_0 = \Delta P / \Delta t$), т. е. начальную скорость реакции, и характеризующуюся определенным тангенсом угла наклона. Возрастание угла наклона кинетической кривой (тангенса) свидетельствовало об увеличении скорости реакции. Единицы пропускания ΔT (мм), полученные с помощью спектрофотометра, переводили в единицы поглощения ΔD (о.е.) по формуле:

$$\Delta D = 2 - \lg\left(100 - \frac{\Delta T}{3}\right), \quad (1)$$

где ΔD – единицы поглощения, ΔT – единицы пропускания.

Таким образом, активность ФЛА₂ выражали как тангенс угла наклона кинетической кривой зависимости ΔD (прямо пропорциональной приросту продукта реакции) от промежутка времени Δt . Контролем служила величина тангенса угла кинетической кривой фосфолипидной реакции с использованием мицелл субстрата и ДОХ в отсутствие облучения.

Определение активности ФЛА₂ с использованием ТСХ. Реакцию гидролиза фосфолипида в ламеллярной форме инициировали добавлением к готовым липосомам ФЛА₂. На определенном промежутке времени (через 5, 20 и 40 мин) останавливали реакцию путем добавления 900 мкл аликвоты реакционной смеси, состоящей из 1 мл раствора хлороформ/метанол (2:1) и 350 мкл ЭДТА.

Визуализацию липолиза проводили с помощью метода ТСХ. Для этого раствор после остановки реакции ЭДТА встряхивали на миксере ВП, центрифугировали на центрифуге ОПн-ЗУХЛ 4.2 при 1500 об/мин в течение минуты и отбирали нижнюю фракцию, содержащую липиды, продукты липолиза и хлороформ.

Нижнюю фракцию высушивали под вакуумом до образования липидной пленки, добавляли к ней 50 мкл хлороформа и проводили ТСХ. После проведения хроматографии пластинки окрашивали реактивом Васьковского для визуализации полученных продуктов липолиза фосфолипидов в виде синих пятен, которые выскребали в отдельные пробирки, добавляли 300 мкл хлорной кислоты HClO₄. Степень экстракции продуктов реакции из реакционной смеси составляла не менее 85 %. Пробирки ставили на песчаную баню на 20 мин. После охлаждения добавляли 4,8 мл реактива Васьковского, ставили на 15 мин на водяную баню (100 °С), охлаждали. Измеряли оптическую плотность растворов фосфолипидов и продуктов фосфолиполиза на спектрофотометре Solar (825 нм) [11].

Для определения концентрации ФЛА₂ использовали спектрофотометрический метод [10]. ФЛА₂ (280 нм) = 13,0 коэффициент удельного поглощения [12]. Степень гидролиза (активность ФЛА₂) выражали как отношение количества фосфора в образовавшемся лизофосфатидилхолине к суммарному фосфору продукта и непрореагировавшего исходного субстрата.

Регистрация динамического светорассеяния. Для характеристики наночастиц мицелл РС-DOC до и после УФ-облучения методом динамического рассеяния света (DLS) использовали систему анализа WYATT Technology/ DinaPro NanoStar (США). Условия: DLS время Acq 5 с (получение); DLS № 10, $t = 20$ °С, вязкость – 1 сП (сантипуазейли).

Результаты и их обсуждение. Для моделирования перекисного окисления липидов (ПОЛ) использовали УФ-облучение (180 до 400 нм) с целью исключения дополнительных реагентов в реакционной смеси, таких как перекись водорода, гидроперексид кумола и гематин, обычно используемых для инициации ПОЛ при исследовании фосфолипаз [13]. Развитие в биологической мембране ПОЛ при УФ-облучении под действием образующихся активных форм кислорода (АФК) априори связывают с гидропероксидацией остатков непредельных жирных кислот, входящих

в состав фосфолипидов. Степень окисления фосфолипида характеризуется по индексу окисления – отношению интенсивности поглощения A_{233}/A_{215} в УФ-спектре [9]. При УФ-облучении в широком диапазоне от 180 до 400 нм яичного ФХ как в виде пленки, так и в растворе смешанных мицелл с ДОХ, в наших исследованиях наблюдается почти трехкратное по сравнению с необлученным препаратом увеличение индекса окисления фосфолипида: с 0,135 до 0,316 оптических единиц (ОЕ). Без УФ-облучения в растворе мицелл наблюдалось незначительное окисление: от 0,135 ОЕ в начале процесса до 0,14 ОЕ при окончании.

Поглощение световой энергии в видимой и УФ-области связано с различным типом электронных переходов. Характеристические пики поглощения соединений, имеющие различные хромофоры, зависят от протяженности и расположения π -электронной системы, что позволяет распознавать различные соединения одного и того же ряда. Известно, что насыщенные карбоновые кислоты в этаноле (метаноле) имеют слабые максимумы поглощения при 205–210 нм ($\epsilon \approx 50$). $\alpha\beta$ -Непредельные карбоновые кислоты имеют интенсивную полосу поглощения ($\lg \epsilon \approx 4$) практически в области π - π^* перехода 220–200 нм, зависящую от наличия и положения алкильных заместителей. Теоретически рассчитаны и практически подтверждены инкременты для различных заместителей, сопряженных с двойной связью: от 10–12 нм для алкильной группы до +30 нм для β -гидроксигруппы [14].

УФ-спектр докозогоксаеновой кислоты (ДГК, C22:6) имеет два пика с максимумами при 212 и 235,5 нм, характеризующих наличие насыщенных и ненасыщенных связей соответственно (рис. 2, *a*).

Облучение ультрафиолетом ДГК, содержащей 6 двойных связей, приводит к гипохромному эффекту, выражающемуся в нивелировании интенсивности пика с максимумом 235,5 нм, при неизменности характеристик пика с максимумом 209,5 нм (рис. 2, *a*), что свидетельствует о воздействии облучения именно на область непредельных связей. Антиоксидант Тролокс в концентрации 10 нМ предотвращает существенное снижение интенсивности пика с максимумом 235,3 нм после совместного УФ-облучения с ДГК в течение 60 мин, что свидетельствует о прямой связи наблюдаемых в отсутствие антиоксиданта изменений в этом пике с процессами перекисного окисления при УФ-облучении в этой области (рис. 2, *b*).

Приведенные выше данные показывают, что липидная фаза (фосфатидилхолин и непредельные ЖК) является приемлемой и удобной субстанцией для моделирования ПОЛ с помощью УФ-облучения в модельных системах. При этом под действием УФ-облучения происходят суще-

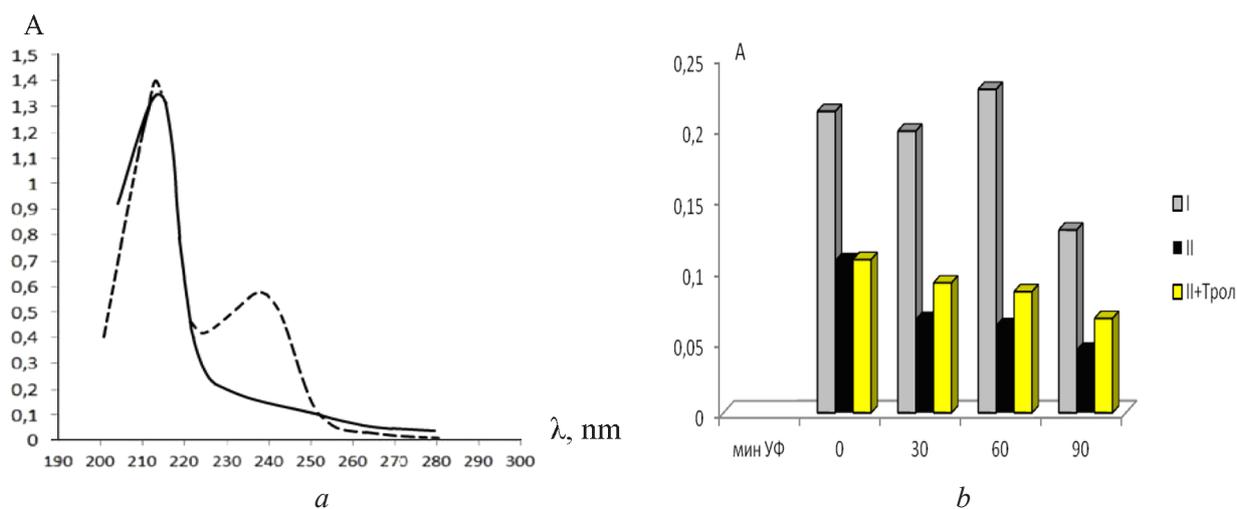


Рис. 2. УФ-спектр ДГК до (пунктир) и после (сплошная линия) УФ-облучения (*a*); действие антиоксиданта Тролокса (II+Трол) на 1-й пик (I) и на 2-й пик УФ-спектра ДГК (II) при совместном облучении ДГК с Тролоksom (*b*)

Fig. 2. UV spectrum of docosahexaenoic acid before (dotted line) and after (solid line) UV irradiation (*a*); the effect of the antioxidant Trolox (II+Trol) on the 1 st peak (I) and on the 2 nd peak (II) of the UV spectrum of DHA during co-irradiation of docosahexaenoic acid with Trolox (*b*)

ственные структурные перестройки межфазной поверхности, обусловленные окислительными процессами и разрушением непердельных связей.

Гидролиз облученных и необлученных фосфолипидов проводили в оптимальных для каждого фермента условиях. Так, по нашим более ранним данным, гидролиз за 10 мин ФХ-содержащих мицелл, сформированных нейтральным детергентом тритоном X-100, под действием ФЛА₂ яда змеи происходит на 38 %, а ФЛА₂ поджелудочной железы свиньи – только на 20 %. Обратная картина наблюдается при гидролизе ФХ в составе смешанных мицелл с дезоксихолатом натрия: под действием ФЛА₂ поджелудочной железы свиньи гидролизуется 36 % фосфолипида, а ФЛА₂ яда змеи – только 18 % [15].

Сначала изучали фосфолиполиз в условиях, предпочтительных для ФЛА₂ поджелудочной железы свиньи, которая в естественной среде гидролизует фосфолипидную составляющую пищи в виде отрицательно заряженных мицелл с желчными кислотами. В связи с этим формировали две модельные системы, включающие для каждого фермента отдельно один и тот же субстрат с одинаковой надмолекулярной организацией – мицеллярной фазой, сформированной яичным ФХ и ДОХ, и ионы кальция в качестве кофактора. В реакционной смеси такого состава нами ранее установлено, что изменение активности панкреатической ФЛА₂ при УФ-облучении субстрата адекватно отражает процессы ПОЛ и может служить его индикатором [16].

Активность ферментов определяли гемопроteidным методом по амплитуде дифференциального спектра Hb ($\Delta D = D_{423} - D_{405}$) в качестве индикатора отщепившейся в результате реакции жирной кислоты. При регистрации во времени разностных спектров поглощения Hb через 0,5 мин

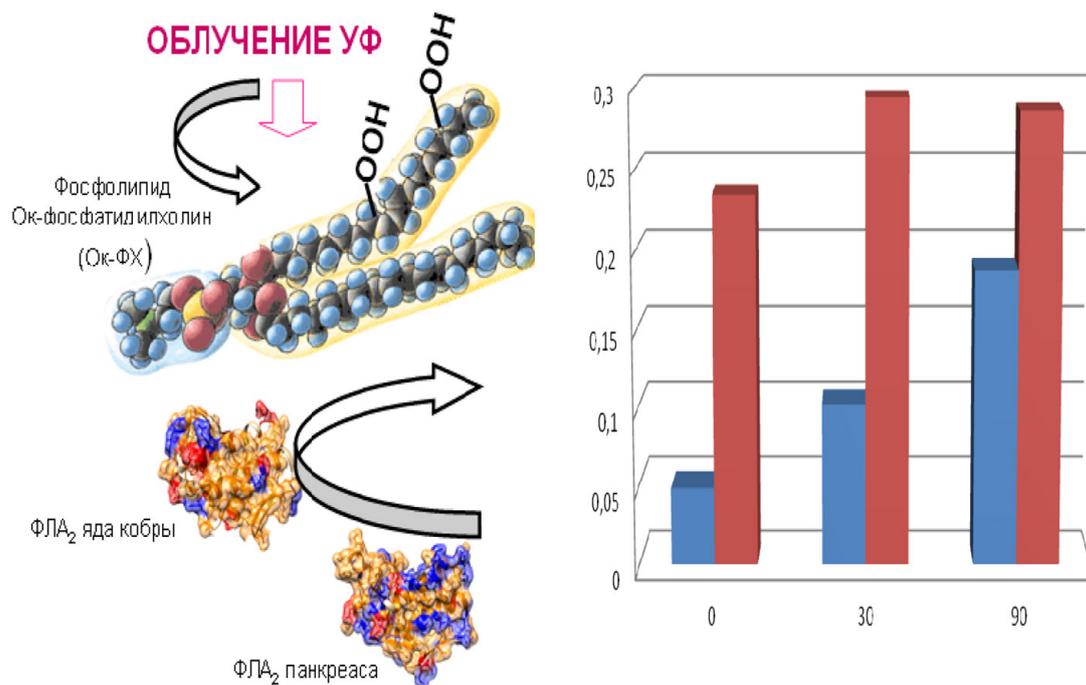


Рис. 3. Изменение амплитуды дифференциальных спектров гемоглобина (ΔD) в результате гидролиза ФХ под действием ФЛА₂ различного происхождения (синяя – змеиная, красная – поджелудочная) до и после УФ-облучения.

Структуры ферментов приведены с использованием PDB: панкреатическая ФЛА₂ – 4g5i (свиньи), яда кобры – 1mh7. Условия и ход эксперимента: 100 нмоль ФХ/мл Hb, 70 нг ФЛА₂/мл Hb. Реакционную смесь, содержащую буфер, Ca²⁺, Hb разливали в 3 пары кювет. К опытной кювете каждой пары добавляли 20 мкл ФХ (0 мин) или УФ-облученного ФХ (60 мин), через 2 мин прописывали данные (60 мин УФ), далее инкубировали при комнатной температуре 30 мин и прописывали еще раз (60+30)

Fig. 3. Changes in the amplitude of differential spectra of hemoglobin (ΔD) as a result of PC hydrolysis under the action of PLA₂ of various origins (blue – snake, red – pancr.) before and after UV irradiation.

Conditions and course of the experiment: 100 nmol PC / ml Hb, 70 ng PLA₂ / ml Hb, The reaction mixture containing the buffer, Ca²⁺, Hb was poured into 3 pairs of cuvettes. To the experimental cuvette of each pair, 20 μ L of PC (0 min) or UV-irradiated PC (60 min) was added, after 2 minutes the data were recorded (60 min UV), then they were incubated at room temperature for 30 min and prescribed again (60 +30)

строятся кинетические кривые. На рис. 3 указано $\Delta D / 2,5$ мин. Тангенс угла наклона этой кривой к оси абсцисс отражает прирост продукта в единицу времени: $\Delta P / \Delta t$ и характеризует начальную скорость фосфолипазной реакции. Повышение во времени скорости реакции приводит к увеличению тангенса угла наклона кинетической кривой, что обеспечивает измерение активности фермента в условных единицах – ΔD .

Специфичность обоих ферментов хорошо проявляется по отношению к необлученным мицеллам ФХ, несущим отрицательный заряд (рис. 3, левая группа столбиков). Активность панкреатической ФЛА₂ превышает таковую фермента змеиного яда более чем в пять раз, что полностью коррелирует со специфичностью ферментов соответственно к отрицательно заряженной и нейтральной межфазной поверхности, формируемой субстратом.

Дальнейший анализ спектральных изменений гемоглобина (ΔD) показывает активацию обеих исследованных фосфолипаз в случае облученного ФХ независимо от их специфичности. По мере увеличения длительности облучения ФХ уровень активности панкреатической ФЛА₂ к 30 мин облучения выходит на плато, незначительно (в 1,2 раза) превышая к 90 мин исходное значение, в то время как активность фермента яда змеи увеличивается более чем в 4,5 раза к конечному времени УФ воздействия на субстрат.

В связи с тем что в природе фермент змеиного яда используется его носителем при взаимодействии с клеточными стенками кожных покровов, состоящими в основном из цвиттер-ионного ФХ, далее исследовали специфичность ФЛА₂ на бислойных фосфолипидных моделях биомембран – липосомах. Наблюдается сходная с мицеллярной формой субстрата картина при фосфолиполизе с участием ФЛА₂ яда кобры и панкреаса свиньи субстрата в другой надмолекулярной форме – в виде липосом (рис. 4). На необлученном ФХ субстратная специфичность ФЛА₂ также сильно выражена: активность змеиного фермента, который гидролизует с большими скоростями цвиттер-ионный ФХ, выше, чем панкреатического, предпочитающего отрицательно заряженную межфазную поверхность субстрата, 35 и 5 % гидролитического расщепления ФХ соответственно.

После облучения ФХ картина значительно изменяется: активность панкреатической ФЛА₂ существенно возрастает (рис. 4, *b*): к 40 мин – более чем в 4 раза (гидролиз достигает 24 %), тогда как ФЛА₂ яда змеи до 30 мин остается практически неизменной (рис. 4, *a*) с превышением исходной активности в конечной точке всего в 1,3 раза (45 %).

Полученные данные находятся в соответствии с имеющейся в литературе информацией об активации ФЛА₂ яда змеи по отношению к перекисно-окисленным пероксидом кумола липосомам из ФХ или смеси ФХ и фосфатидилэтаноламина в разном соотношении. При этом увеличение

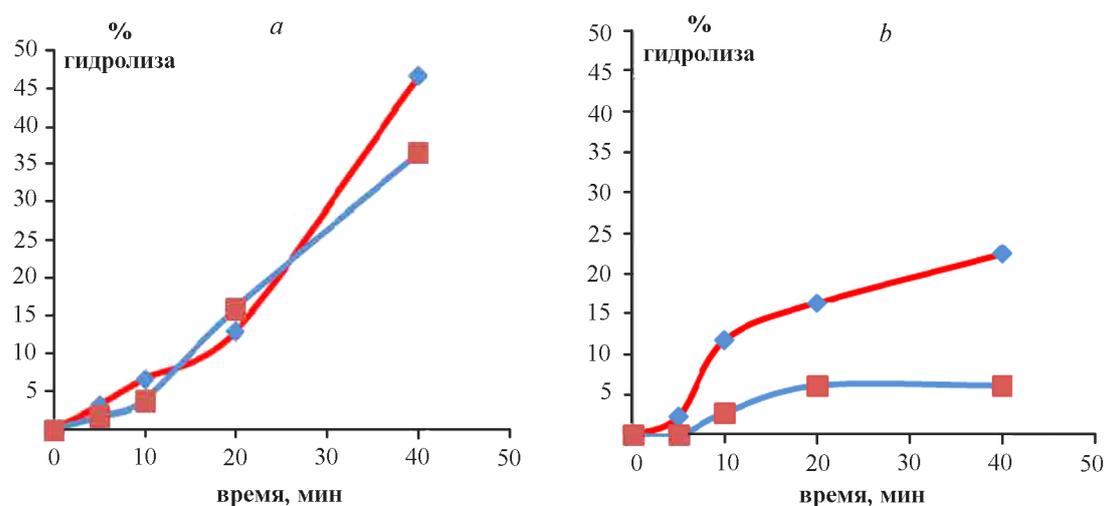


Рис. 4. Гидролиз ФХ в составе липосом ФЛА₂ яда змеи (*a*) и ФЛА₂ поджелудочной железы (*b*) до УФ-облучения (голубые линии и после – красные линии)

Fig. 4. Hydrolysis of PC contained in liposomes PLA₂ of snake venom (*a*) and PLA₂ of the pancreas (*b*) before UV irradiation (blue lines and after (red lines))

активности ФЛА₂ авторы связывают с повышением в результате ПОЛ кажущейся микровязкости везикул, установленной с помощью анизотропии поляризации флуоресценции дифенилгексатриена [13].

Таким образом, после УФ-облучения ФХ активность обеих ФЛА₂ независимо от надмолекулярной формы субстрата и заряда межфазной поверхности существенно возрастает, что свидетельствует о значительных структурных перестройках, формирования своеобразных «изъянов» на межфазной поверхности, связанных с появлением пула гидропероксидированных жирных кислот, поскольку известно, что этот фермент очень чувствителен к изменениям на межфазной границе раздела фаз [17].

Для того чтобы выяснить, имеются ли какие-либо изменения в субстратной организации после УФ-облучения, использовали динамическое рассеяние света (ДРС) для изучения ФХ в мицеллярной фазе, когда все молекулы фосфолипида за счет детергента находятся на поверхности раздела фаз в отличие от липосом, в которых 40 % ФХ находится во внутреннем слое.

ДРС используется в лазерной корреляционной спектроскопии для определения размеров частиц в суспензии. Прозрачный раствор мицелл ФХ–ДОХ также способен изменять оптические характеристики. При прохождении пучка света через мицеллы происходит упругое, так называемое рэлеевское светорассеяние. В случае ДРС используют лазерное излучение, которое является когерентным и монохроматическим.

Полученные кривые динамического светорассеяния существенно отличаются для необлученных мицелл (0 мин) и УФ-облученных: 0 < 30 мин УФ < 50–75 мин УФ. За 60 мин УФ-облучения появляется 0,3 % частиц большего размера, обладающих повышенной интенсивностью. При этом наблюдается увеличение светорассеяния мицелл ФХ–ДОХ после УФ-облучения, которое практически не зависит от времени (дозы) облучения (рис. 5).

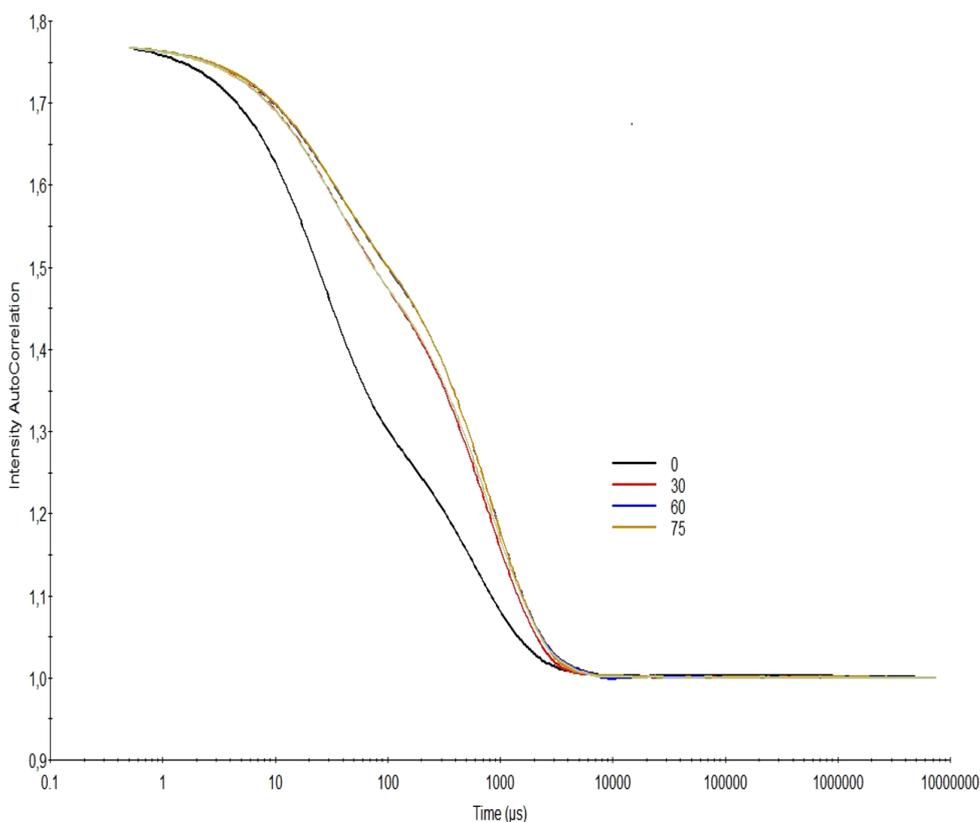


Рис. 5. Изменение интенсивности автокорреляции светорассеяния образцов (до УФ-облучения (0 мин) и с 30-, 60- и 75-минутным УФ-облучением мицелл ФХ-ДОХ (1/3, моль/моль)) в зависимости от времени затухания сигнала

Fig. 5. Change in the intensity of autocorrelation of light scattering of samples (before UV irradiation (0 min) and with 30-, 60-, and 75-minute UV irradiation of PC-DOC micelles (1/3, mol / mol)) depending on the decay time of the signal

Таким образом, УФ-облучение смешанных мицелл ФХ–ДОХ от 30 до 75 мин изменяет размеры части мицелл предположительно в связи с разрыхлением плотности упаковки молекул в составе межфазной поверхности за счет образования гидроперекисей жирных кислот, а также вторичных продуктов их окисления.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что УФ-облучение в широком диапазоне от 180 до 300 нм липидной фазы приводит к увеличению по сравнению с нативными препаратами индекса окисления ФХ и нивелированию в УФ-спектре докозогексаеновой кислоты пика, характеризующего область неопределенных связей.

Обнаружена активация ФЛА₂ панкреаса и яда кобры *Naja naja oxiana* по отношению к УФ-облученному субстрату независимо от его надмолекулярной организации, заряда липид-водной поверхности и исходной специфичности этих ферментов.

Сравнительный анализ активности ФЛА₂ из разных источников также показал, что УФ-модулированная гидропероксидация межфазной поверхности «липид–вода» оказывается перво-степенной для функционирования фермента, что закономерно, поскольку прикрепление ФЛА₂ к организованной субстратной поверхности с помощью СРПРФ является лимитирующей стадией фосфолиполиза. Увеличение размеров 0,3 % мицелл ФХ с ДОХ, установленное ДРС после их облучения ультрафиолетом, указывает на возможное разрыхление плотности упаковки молекул пограничного слоя этих частиц вследствие аккумуляции перекисных липидов с образованием ряда фракций в мембране, которые могут служить местом усиленной атаки фосфолипазы А₂.

Благодарности. Автор выражает благодарность всем сотрудникам Института биоорганической химии НАН Беларуси за помощь в проведении предложенного для этой работы эксперимента.

Acknowledgements. Author is grateful to all employees of the Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus for their help in carrying out the experiment proposed for this work.

Список использованных источников

1. Диксон, М. Ферменты / М. Диксон, Э. Уэбб. – М.: Мир, 1982. – Т. 3. – 1120 с.
2. Островский, В. А. Межфазный катализ органических реакций / В. А. Островский // Соросовский образоват. журн. – 2000. – Т. 6, № 11. – С. 30–34.
3. Брокерхоф, Х. Липолитические ферменты / Х. Брокерхоф, Р. Дженсен; пер. с англ. – М.: Мир, 1978. – 396 с.
4. Murakami, M. Novel functions of phospholipase A₂s: Overview, BBA / M. Murakami // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2019. – Vol. 1864, N 6. – P. 763–765. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.02.005>
5. Study of the specificity of phospholipase A₂ on substrate-containing structures possessing different supramolecular organization / A. Aakhrem [et al.] // Biokhimiya. – 1989. – Vol. 54, N 4. – P. 542–547.
6. Литвинко, Н. М. Активность фосфолипаз А₂ и С при биохимическом моделировании / Н. М. Литвинко. – Минск: Технопринт, 2003. – 350 с.
7. Способ предварительной оценки безопасности циклогексанонсодержащего пестицида или его метаболита для человека и животных: пат. № 20668 Респ. Беларусь / Н. М. Литвинко, Д. О. Герловский. Оpubл.: 28.09.2016.
8. Tappia, P. S. Phospholipases in Health and Disease / P. S. Tappia, N. S. Dhalla. – New York: Springer, 2014. – 410 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0464-8>
9. Препаративная биохимия липидов / Л. Д. Бергельсон [и др.]. – М.: Наука, 1981. – 256 с.
10. Андреюк, Г. М. Превращение гемоглобина в гемихром при взаимодействии со свободными жирными кислотами: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.10 / Г. М. Андреюк. – Минск, 1988.
11. Vaskovsky, V. E. A universal reagent for phospholipid analysis / V. E. Vaskovsky, E. Y. Kostetsky, J. M. Vasendin // Journal of Chromatography A. – 1975. – Vol. 114, N 1. – P. 129–141. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)85249-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)85249-8)
12. Рахуба, Г. Н. Липолитические реакции с участием фосфолипаз А₂ и механизмы их регуляции по принципу обратной связи: дис. ... канд. хим. наук : 03.00.04 / Г. Н. Рахуба. – Минск, 2007. – 143 л.
13. Lipid peroxidation and phospholipase A₂ activity in liposomes composed of unsaturated phospholipids: a structural basis for enzyme activation / A. Sevanian [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1988. – Vol. 961, N 3. – P. 316–328. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(88\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0005-2760(88)90079-3)
14. Вязьмин, С. Ю. Электронная спектроскопия органических соединений / С. Ю. Вязьмин, Д. С. Рябухин, А. В. Васильев. – СПб, 2011. – 42 с.
15. 3,5-дизамещенные производные тиотетрановой кислоты – новые ингибиторы секреторных фосфолипаз А₂ / С. В. Кучуро [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2004. – Т. 48, № 1. – С. 65–68.
16. Litvinko, N. M. The interaction of phospholipase A₂ with oxidized phospholipids at the lipid-water surface with different structural organization / N. M. Litvinko, L. A. Skorostetskaya, D. O. Gerlovsky // Chemistry and Physics of Lipids. – 2018. – Vol. 211. – P. 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.10.010>
17. Phospholipase A₂ enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention / E. Dennis [et al.] // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – P. 6130–6185. <https://doi.org/10.1021/cr200085w>

References

1. Dixon M., Webb E. *Enzymes*. NY, Academic Press, 1964. 950 p.
2. Ostrovskii V. A. Interphase transfer catalysis of organic reactions. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal = Soros educational journal*, 2000, vol. 6, no. 11, pp. 30–34 (in Russian).
3. Brockerhoff H., Jensen R. *Lipolytic enzymes*. NY, Academic Press, 1974. 330 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-134550-1.X5001-1>
4. Murakami M. Novel functions of phospholipase A₂s: Overview. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2019, vol. 1864, no. 6, pp. 763–765. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.02.005>
5. Akhrem A. A., Shumilina T. A., Litvinko N. M., Kissel M. A., Linnik O. I. Study of the specificity of phospholipase A₂ on substrate-containing structures possessing different supramolecular organization. *Biokhimiya*, 1989, vol. 54, no. 4, pp. 542–547.
6. Litvinko N. M. *Activity of phospholipases A₂ and C in biochemical modeling*. Minsk, Technoprint Publ., 2003. 350 p. (in Russian).
7. Litvinko N. M., Gerlovsky D. O. *Method for preliminary assessment of the safety of a cyclohexanone-containing pesticide or its metabolite for humans and animals*. Patent BY No. 20668. Publ. date 28.09.2016 (in Russian).
8. Tappia P. S., Dhalla N. S. *Phospholipases in Health and Disease*. New York, Springer, 2014. 410 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0464-8>
9. Bergel'son L. D., Dyatlovitskaya E. V., Molotkovskii Yu. G., Batrakov S. G., Barsukov L. I., Prokazov N. V. *Preparative biochemistry of lipids*. Moscow, Nauka Publ., 1981. 256 p. (in Russian).
10. Andreyuk G. M. *Conversion of hemoglobin to hemihrome when interacting with free fatty acids*. Minsk, 1988 (in Russian).
11. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin J. M. A universal reagent for phospholipid analysis. *Journal of Chromatography A*, 1975, vol. 114, no. 1, pp. 129–141. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)85249-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)85249-8)
12. Rakhuba G. N. *Lipolytic reactions involving phospholipase A₂ and mechanisms of their regulation on the feedback principle*. Minsk, 2007. 143 p. (in Russian).
13. Sevanian A., Wratten M. L., McLeod L. L., Kim E. / Lipid peroxidation and phospholipase A₂ activity in liposomes composed of unsaturated phospholipids: a structural basis for enzyme activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1988, vol. 961, no. 3, pp. 316–328. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(88\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0005-2760(88)90079-3)
14. Vyazmin S. Yu., Ryabukhin D. S., Vasilyev A. V. *Electronic spectroscopy of organic compounds*. St. Petersburg, 2011. 42 p. (in Russian).
15. Kuchuro S. V., Rakhuba G. N., Rubinov D. B., Zheldakova T. A., Babitskaya S. V., Litvinko N. M. 3,5-disubstituted thiotetronic acid derivatives new inhibitors of secretory phospholipases A₂. *Doklady Natsional'noy akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2004, vol. 48, no. 1, pp. 65–68 (in Russian).
16. Litvinko N. M., Skorostetskaya L. A., Gerlovsky D. O. The interaction of phospholipase A₂ with oxidized phospholipids at the lipid-water surface with different structural organization. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2018, vol. 211, pp. 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.10.010>
17. Dennis E., Cao J., Hsu Y.-H., Magriotti V., Kokotos G. Phospholipase A₂ enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chemical Reviews*, 2011, vol. 111, pp. 6130–6185. <https://doi.org/10.1021/cr200085w>

Информация об авторах

Литвинко Наталья Михайловна – д-р хим. наук, доцент, зав. лаб. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: al_h@mail.ru

Information about the authors

Natalia M. Litvinko – D. Sc. (Chemistry), Associate Professor, Head of the laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: al_h@mail.ru

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 577.15:[611+594.3]

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-206-217>

Поступила в редакцию 05.02.2021

Received 05.02.2021

А. А. Чиркин, О. М. Балаева-Тихомирова, В. В. Долматова, И. О. Семенов

Витебский государственный университет имени П. М. Машерова, Витебск, Беларусь

МОЛЕКУЛЯРНО-СТРУКТУРНАЯ ГОМОЛОГИЯ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМА ПРОТЕОЛИЗА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

Аннотация. В современной медицине животные рассматриваются как модельные организмы для различных патологий при доклинических испытаниях и источники биологического материала для заместительной терапии. Целью исследования явился сравнительный анализ степени гомологии протеолитических ферментов у человека и легочных пресноводных моллюсков. В ходе исследования установлено, что гомология ферментов по нуклеотидным последовательностям у человека и легочных пресноводных моллюсков при анализе нерегулируемого протеолиза составляет 66–68 %; регулируемого протеолиза – 69–76 %; убиквитин-подобных модификаторов – 78–83 %; внеклеточных ферментов – 67–76 % и внутриклеточных ферментов – 65–72 %. Эволюционный консерватизм протеолитических ферментов позволяет использовать этих животных в качестве дешевых и удобных в содержании тест-организмов и обосновывает целесообразность формирования аквакультуры моллюсков, для получения из их тканей белковых ферментативных препаратов протеолитического действия в рамках задач биофармацевтики, косметики и пищевой промышленности.

Ключевые слова: модельные организмы, ферменты протеолиза, нуклеотидные последовательности, аминокислотные последовательности, человек, легочные пресноводные моллюски

Для цитирования. Молекулярно-структурная гомология протеолитических ферментов в изучении механизма протеолиза и его регуляции / А. А. Чиркин [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 57, № 2. – С. 206–217. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-206-217>

A. A. Chirkin, O. M. Balaeva-Tikhomirova, V. V. Dolmatova, I. O. Semenov

Vitebsk State University named after P. M. Masherov, Vitebsk, Belarus

MOLECULAR-STRUCTURAL HOMOLOGY OF PROTEOLYTIC ENZYMES IN THE STUDYING OF PROTEOLYSIS MECHANISM AND ITS REGULATION

Abstract. The actual problem of experimental medicine is the substantiation of new model organisms that meet modern requirements of bioethics, cost and conditions of detention. The aim of this work was a comparative analysis of the homology degree of proteolytic enzymes in humans and pulmonary freshwater mollusks. The homology of enzymes in nucleotide sequences in humans and pulmonary freshwater mollusks in the analysis of unregulated proteolysis is 66–68 %; regulated proteolysis – 69–76 %; ubiquitin-like modifiers – 78–83 %; extracellular enzymes – 67–76 %; and intracellular enzymes – 65–72 %. The evolutionary conservatism of proteolytic enzymes and the presence of an open blood circulation, which allows the substances under study to be delivered from the hemolymph directly to target cells, make it possible to use these animals as cheap and convenient test organisms. The practical importance of a sufficiently high homology degree of proteolytic enzymes in humans and pulmonary freshwater mollusks justifies the expediency of forming mollusk aquaculture to obtain proteolytic enzyme protein preparations from their tissues within the framework of the tasks of biopharmaceuticals, cosmetics and the food industry.

Keywords: model organisms, proteolysis enzymes, nucleotide sequences, amino acid sequences, humans, pulmonary freshwater mollusks

For citation. Chirkin A. A., Balaeva-Tikhomirova O. M., Dolmatova V. V., Semenov I. O. Molecular-structural homology of proteolytic enzymes in the studying of proteolysis mechanism and its regulation. *Vesti Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 206–217 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-206-217>

Введение. Около 5 % генома многоклеточных организмов обеспечивает кодирование ферментов протеолиза. Они присутствуют практически во всех клетках и биологических жидкостях организма. Генотип организмов выражается в фенотипе, т. е. в спектрах белков. Белки протеолитически расщепляются для обеспечения важнейших функций клеток, тканей и организма. Протеолитические ферменты относятся к классу гидролаз, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках. В настоящее время согласно международной базе MEROPS 12.0 (<https://www.ebi.ac.uk/merops/whatsnew.shtml>) пептидазы и протеиназы (протеазы) подразде-

ляются на семь семейств на основе природы каталитических центров: аспарагиновые – тип А (впервые описаны в 1993 г.), цистеиновые – тип С (1993 г.), сериновые – тип S (1993 г.), металло – тип М (1993 г.), треониновые – тип Т (1997 г.), глутаминовые – тип G (2004 г.), аспарагин-пептид-лиазы (2010 г.). К аспарагиновым протеазам относят катепсины D, E, ренин, пепсин, пресенилины и др.; к цистеиновым протеазам – каспазы, катепсины, кальпаины, амидофосфорилтрансфераза и др.; к сериновым – панкреатические ферменты, эластаза, нуклеопорин, лактоферрин, калликреины, олигопептидазы и др.; к металлопептидазам – аминок- и карбоксипептидазы, АДАМ и др.; к металлопротеиназам относят цинк-зависимые ферменты межклеточного матрикса (коллагеназы, желатиназы, стромелизины); к треониновым – протеасомные ферменты; к глутаминовым – кислые нечувствительные к пепстатину протеазы – эколизины; к аспарагин-пептид-лиазам – белки оболочек вирусов, аутотранспортные белки, интеин-содержащие белки. К семейству U относят неизвестные и плохо изученные протеиназы [1–3].

Цели протеолиза: 1) посттрансляционный процессинг (препроальбумин → проальбумин → альбумин); 2) удаление иницирующего метионина, что определяет период полужизни белка (правило N-конца); 3) удаление сигнального пептида после целевого транспорта белка через мембрану; 4) расщепление белков-предшественников для формирования специфичных молекул (биорегуляторов, каскад свертывания крови, система комплемента); 5) внеклеточное (пищеварение) и внутриклеточное расщепление белков (лизосомы – аутофагия неселективный путь, при наличии пептидной последовательности KFERQ селективный путь; протеасомы – убиквитинирование и АТФ-зависимый протеолиз); 6) «сотовая» регуляция путем активации или дезактивации ферментов метаболических и сигнальных путей, факторов транскрипции и рецепторов; 7) управление клеточным циклом через протеолиз циклинов убиквитин-опосредованным протеолитическим путем; 8) каспазы – протеолитические ферменты апоптоза; 9) аутопротеолитическое образование доменов фактора фон Виллебранда типа D, домена FgpC *Neisseria meningitidis*, разрыва связи Gly-Ser в подмножестве доменов белка спермы и др.; 10) самопереваривание тканей при панкреатите, активация лизосом при сахарном диабете, ревматоидном артрите, развитии болезни Альцгеймера и др.; 11) протеазы могут регулироваться антипротеазами или ингибиторами протеаз, и дисбаланс между протеазами и антипротеазами может приводить к заболеваниям, например, к разрушению тканей легких при эмфиземе. Такое разнообразие протеолитических ферментов обеспечивает их участие в судьбе, локализации и активности многих белков, управлении белок-белковыми взаимодействиями, создании новых биоактивных молекул, внесении вклада в обработку клеточной информации посредством генерирования, преобразовывания, усиления или отмены молекулярных сигналов. Как прямой результат этих множественных действий, протеиназы влияют на репликацию и транскрипцию ДНК, пролиферацию и дифференцировку клеток, морфогенез и ремоделирование тканей, тепловой шок, ангиогенез, нейрогенез, овуляцию, оплодотворение, заживление ран, мобилизацию стволовых клеток, гемостаз, свертывание крови, воспаление, иммунитет, аутофагию, старение, некроз, апоптоз и многие другие процессы [4–6]. Поэтому изменения в протеолитических системах лежат в основе множества патологических состояний. Например, в патогенезе синдрома Папийона–Лефевра важную роль играет катепсин С, лимфомы Ходжкина – катепсины В, Н, L, S, дерматитов и заболеваний кишечника – металлопротеаза 17, повреждений кожи – эпилезин (MMP 28), рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза – MMP 1, лимфоаденопатии – DDP IV (сериновая протеаза), псориаза и ревматоидного артрита – арг-, ала-, лей-аминопептидазы и DDP IV, псориаза и себореи – каспаза 14, аллергического контактного дерматита – триптаза. Внутрикожный и подкожный пути введения терапевтических белков и вакцин могут снижать их биодоступность за счет протеолитических ферментов кожи, подкожной клетчатки, лимфатических путей и лимфатических тканей [7]. Это особенно важно для успешности вакцинации населения в условиях пандемии COVID-19 [8, 9]. В связи с пандемией особый интерес представляют также малоизученные природные резервуары коронавируса в водной среде и сточных водах, а также их связь с водной биотой, включая легочных пресноводных моллюсков [10]. При этом важна связь протеолиза и регуляции вирулентности патогенов [11]. В настоящее время ферментативная терапия – очень перспективное направление лечения состояний, вызванных фиброзными и рубцовыми процессами и связанных

с чрезмерным накоплением коллагена. При недостаточности матриксных металлопротеиназ используют коллагеназы из *Clostridium histolyticum* и из поджелудочной железы краба *Paralithodes camtschatica* из семейства *Lithodidae*. Целесообразен поиск более доступных и близких к человеческим протеиназам протеолитических ферментов животных [12]. Используя флуоресцентные молекулярные маяки ближнего инфракрасного диапазона и методы инверсии, удалось получить трехмерные изображения протеазы *in vivo* (метод молекулярной томографии протеолитической активности) [13].

Разработка биологических и медицинских аспектов протеолиза требует использования модельных организмов. По классическим представлениям Г. Карпа [14] существуют шесть основных модельных организмов: *Escherichia coli* (для прокариот), *Saccharomyces cerevisiae* (для эукариот), *Arabidopsis thaliana* (для растений), *Caenorhabditis elegans* (клеточный цикл, нейробиология), *Drosophila melanogaster* (генетика), *Mus musculus* (человек). При доклинических испытаниях и отработке лечебных технологий обычно используются млекопитающие (крысы, кролики, собаки, свиньи, обезьяны). Однако из-за этических причин и дороговизны их применение сокращается. В то же время эксперименты на клеточных культурах не решают многих проблем межклеточного взаимодействия в тканях организма, требуют специального оборудования, реагентов и специалистов-морфологов. Поэтому внимание исследователей привлекают простейшие многоклеточные эукариотические организмы, в которых представлены основные типы клеток, межклеточных взаимодействий, метаболизма и регуляторных систем. Широко распространенные легочные пресноводные моллюски были кандидатами тест-организмов для нейробиологии и экотоксикологии [15]. Во второй половине XX века лауреаты Нобелевской премии А. Ходжкин, Э. Хаксли и Э. Кандел признали, что легочные пресноводные моллюски могут служить моделями для понимания основных нейробиологических процессов [16, 17]. К настоящему времени у них идентифицировано около 100 нейропептидов [18], определены механизмы памяти, в том числе определена роль микроРНК (*Lym-miR-137*) [19, 20], исследованы механизмы проявлений паркинсонизма [21] и др. В Республике Беларусь такие исследования осуществляются под руководством доктора биологических наук А. В. Сидорова [22]. Широко распространенный в водоемах моллюск *Lymnaea stagnalis* был признан модельным организмом для исследования воздействия водорастворимых химических агентов в Европейском союзе в 2010 г. [23]. Разработаны детальные требования к проведению строго контролируемых экотоксикологических исследований в течение всей или части жизни моллюска [24–27]. Инициаторами многочисленных исследований по этому направлению в Республике Беларусь являются доктора биологических наук А. П. Голубев и С. Е. Дромашко [28–30]. Обширные геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные данные, полученные для легочных пресноводных моллюсков, доступны в международных базах данных. Не аннотированный черновой геном *Lymnaea stagnalis* уже доступен в базе данных NCBI и в настоящее время предпринимаются усилия по созданию аннотированного генома. Это позволит моделировать процессы хиральности, репродукции, иммунитета, взаимодействия паразит–хозяин, острых и хронических адаптивных реакций и проявлений ряда заболеваний человека [15]. На легочных пресноводных моллюсках применен метод редактирования генома CRISPR / Cas9, удостоенный Нобелевской премии в 2020 г. [31, 32]. Это открывает новые возможности для использования легочных пресноводных моллюсков как модельных организмов различных патологических процессов, а также на доклинических этапах исследования фармакодинамики биологически активных веществ.

Цель данной работы – сравнительный анализ степени гомологии протеолитических ферментов у человека и легочных пресноводных моллюсков.

Материал и методы исследования. В качестве сравниваемых животных и возможных источников получения протеолитических ферментов избраны широко распространенные в водоемах Европы легочные пресноводные моллюски – прудовик обыкновенный (*Lymnaea stagnalis*), также катушка роговая (*Planorbarius corneus*). Ближайшим родственником последней является хорошо изученная *Biomphalaria glabrata*, в частности, известен ее полный аннотированный геном [33, 34]. Учитывая это, был проведен сравнительный анализ гомологии протеолитических ферментов человека (*Homo sapiens*) и *Biomphalaria glabrata*.

Поиск и отбор нуклеотидных последовательностей, кодирующих белки человека, осуществлялся на сервере <https://www.ensembl.org>; поиск гомологичных последовательностей для моллюсков – на сервере <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> при помощи ресурса BLAST; описание белков для человека было взято с ресурса <https://www.uniprot.org>; парное выравнивание и сравнение последовательностей человека и моллюсков выполнено в программе MEGA 5.2.; построение 3D-структур ферментов для моллюсков осуществлялось на сервере <https://swissmodel.expasy.org> по шаблону 3D-структуры ферментов человека, найденных в банке данных трехмерных структур белков и нуклеиновых кислот <http://www.rcsb.org>. В работе использовали следующий алгоритм: поиск нуклеотидной последовательности → построение аминокислотных последовательностей сравниваемых белков → их парное выравнивание и оценка степени гомологии первичных структур NS (нуклеотидные последовательности) AAS (аминокислотные последовательности) → оценка третичных структур по архитектуре молекул и их доменной организации [35]. Исследование мотивов и строения активных центров ферментов не входило в задачи данной работы.

В работе проведен анализ 75 белков (в скобках курсивом обозначены гены):

семи ферментов нерегулируемого протеолиза в том числе: **КФ 3.4.11.** – Aminopeptidase B (*RNPEP*); Leucyl aminopeptidases (*LAP*); **КФ 3.4.21.** – Prolyl oligopeptidase (*PREP*); ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit (*CLPP*); Furin или PACE (Paired basic Amino acid Cleaving Enzyme – «фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот») (*FURIN*); **КФ 3.4.23.** – Signal Peptide Peptidase (*SPP*); **КФ 3.4.24.** – Thimet oligopeptidases (*THOPI*);

шести ферментов регулируемого протеолиза (убиквитин-протеасомного пути) в том числе: **КФ 2.3.2.** – Ubiquitin conjugating factor E4 B-like (*TcasGA2*); Ubiquitin conjugating factor E2 W-like (*UBE2W*); Ubiquitin conjugation factor E2 E1 (*UBE2E1*); E3 ubiquitin ligase (WD40 domain) (*RFW2*); Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5 (*UBA5*); **КФ 3.4.19.** – Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L5 (*UCHL5*);

девяти белков убиквитин-подобных модификаторов и убиквитина: SUMO2 и SUMO3 (Small ubiquitin-like modifier); NEDD8 (Neuronal-precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8); ISG15 (IFN-stimulated gene 15); GABARAP (Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein); FAT10 (F-adjacent transcript-10); UFM1 (Ubiquitin-fold modifier-1); URM1 (Ubiquitin-related modifier-1); Ub (ubiquitin);

20 внеклеточных ферментов в том числе: **КФ 3.4.15.1** – Angiotensin-converting enzyme (*ACE*); **КФ 3.4.17.** – Angiotensin-converting enzyme 2 (*ACE2*); Carboxypeptidase B2 (*CPB2*); **КФ 3.4.11.** – Chymotrypsinogen B (*CTRB1*); Chymotrypsinogen B2 (*CTRB2*); Chymotrypsin-C (*CTRC*); Chymotrypsin-like elastase family member 2A (*CELA2A*); Kallikrein-1 (*KLK1*); Plasma kallikrein (*KLKB1*); Plasminogen (*PLG*); Prothrombin (*F2*); **КФ 3.4.23.** – Pepsin A-3 (*PGA3*); Pepsin A-4 (*PGA4*); Pepsin A-5 (*PGA5*); Renin (*REN*); Gastricsin (Pepsinogen C) (*PGC*); **КФ 3.4.24.** – Matrix metalloproteinase-9 (*MMP9*); Matrix metalloproteinase-17 (*MMP17*); Matrix metalloproteinase-21 (*MMP21*); Matrix metalloproteinase-24 (*MMP24*);

33 внутриклеточных фермента в том числе: **КФ 3.4.11.** – Glutamyl aminopeptidase (*ENPEP*); Cytosol aminopeptidase (*LAP3*); Methionine aminopeptidase 1 (*METAP1*); Methionine aminopeptidase 1 mitochondrial (*METAP1D*); Methionine aminopeptidase 2 (*METAP2*); Aspartyl aminopeptidase (*DNPEP*); Aminopeptidase Q (*LVRN*); Aminopeptidase B (*RNPEP*); Aminopeptidase N (*ANPEP*); Aminopeptidase O (*AOPEP*); **КФ 3.4.17.** – Carboxypeptidase A1 (*CPA1*); Carboxypeptidase A2 (*CPA2*); Carboxypeptidase A4 (*CPA4*); Carboxypeptidase A6 (*CPA6*); Carboxypeptidase B1 (*CPB1*); Carboxypeptidase D (*CPD*); **КФ 3.4.21.** – Granzyme-B (*GZMB*); Hepsin (*HPN*); Rhomboid-related protein 1 (*RHBDL1*), Rhomboid-related protein 2 (*RHBDL2*); **КФ 3.4.22.** – Caspase 1 (*CASP1*); Caspase 3 (*CASP3*); Caspase 7 (*CASP7*); Caspase 8 (*CASP8*); Calpain 1 (*CAPN1*); Calpain 2 (*CAPN2*); **КФ 3.4.23.** – Cathepsin D (*CTSD*); Cathepsin E (*CTSE*); Presenilin-1 (*PSENI1*); Presenilin-2 (*PSENI2*); Signal Peptide Peptidase (*SPP*); **КФ 3.4.24.** – Neprilysin 2 (*NEP2*); Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 (*ADAM17*).

Для сравнения были взяты два фермента пуринового обмена, важного для синтеза нуклеотидов: Amidophosphoribosyl-transferase (phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase) (**КФ 2.4.2.14**) (*PPAT*) и Adenylosuccinate lyase (adenylosuccinase) (**4.3.2.2**) (*ADSL*).

Гомология изученных белков по NS- и AAS-последовательностям находилась в пределах 26,4–95 %, поэтому условно диапазон 20–40 % был принят как низкий уровень гомологии, 41–70 % – средний уровень гомологии и более 70 % – высокий уровень гомологии.

Результаты и их обсуждение. При сравнительном анализе ферментов нерегулируемого протеолиза человека и *Biomphalaria glabrata* установлено, что цитозольная сериновая пептидаза Prolyl oligopeptidase, расщепляющая пептидную связь С-концевого пролина, имеет гомологию по NS – 66 %, по AAS – 62 %; ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit – сериновая протеаза, содержащая каталитическую триаду Asp-His-Ser, гомологична по NS – 68 %, по AAS – 67 %; Furin – сериновая протеаза клеток животных, расположенная в аппарате Гольджи, гомологична по NS – 69 %, по AAS – 68 %; Signal Peptide Peptidase – внутримембранная аспартил-протеаза гомологична по NS – 67 %, по AAS – 68 %; Amino-peptidase B – катализирует отщепление от пептидов N-концевых α -аминокислотных остатков, а также гидролиз α -амидов аминокислот и ее гомология по NS – 66 %, по AAS – 50 %; Leucyl aminopeptidases (cytosol aminopeptidase) – фермент, преимущественно катализирующий гидролиз лейциновых остатков на N-конце пептидов и белков, гомологичен по NS – 66 %, по AAS – 55 % и, наконец, Thimet oligopeptidases – семейство металлопептидаз, участвующих в деградации пептидов – брадикинина, нейротензина, ангиотензина I и пептида A β , имеют гомологию по NS – 66 %, по AAS – 63 %.

Сравнительный анализ ферментов регулируемого протеолиза показал, что Ubiquitin conjugating factor E4 B-like – опосредующий сборку полиубиквитиновых цепей на субстратах, убиквитинированных другой убиквитинлигазой E3 гомологичен по NS – 72 %, по AAS – 49 %; Ubiquitin conjugation factor E2 W-like, принимающий убиквитин из комплекса E1 и катализирующий его ковалентное присоединение к другим белкам, гомологичен по NS – 75 %, по AAS – 74 %. Ubiquitin conjugation factor E2 E1 – принимает убиквитин из комплекса E1 и катализирует его ковалентное присоединение к другим белкам гомологичен по NS – 75 %, по AAS – 88 %; Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L5 – деубиквитинирующий фермент, связанный с регуляторной субъединицей 19S протеасомы 26S гомологичен по NS – 72 %, по AAS – 67 %; Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5 – специфически катализирует первую стадию присоединения модификаторов UFM1 и SUMO2 и имеет гомологию по NS – 76 %, по AAS – 59 % и E3 ubiquitin ligase – распознает белковый субстрат и способствует или непосредственно катализирует перенос убиквитина от E2 к белковому субстрату – гомология по NS – 69 %, по AAS – 51 %.

Для сравнения приведены данные о двух ферментах пуринового обмена: Amidophosphoribosyl-transferase – фермент, катализирующий превращение 5-фосфорибозил-1-пирофосфата в 5-фосфорибозил-1-амин, гомология по NS – 68 %, по AAS – 67 %, Adenylosuccinate lyase (adenylosuccinase) – фермент, катализирующий превращение аденилсукцината в AMP и фумарат, гомологичен по NS – 64 %, по AAS – 60 %.

Известно, что убиквитин-подобные модификаторы SUMO (Small ubiquitin-like modifier) вовлечены в регуляцию ряда клеточных процессов: ядерный транспорт, репликацию и репарацию ДНК, транскрипцию, апоптоз, стабилизацию белков. У позвоночных обнаружено 4 гомологичных гена – *SUMO1*, *SUMO2*, *SUMO3*, *SUMO4*. Подобно убиквитинированию, присоединение SUMO к субстрату – сумоилирование (sumoylation) – происходит через образование изопептидной связи между С-концевым остатком Gly в молекуле SUMO и ϵ -аминогруппой остатка Lys в молекуле субстрата – гомология по AAS для *SUMO2* – 33 % и для *SUMO3* – 35 %; последовательностей *SUMO1* и *SUMO4* у моллюска не обнаружено. Белок NEDD 8 (Neuronal-precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 8) подавляет экспрессию набора генов в предшественниках нервных клеток во время развития мозга; его гомология по AAS составляет 92 %. Белок ISG15 (IFN-stimulated gene 15) вовлечен в регуляцию иммунного ответа, клеточный рост и дифференцировку; он гомологичен по AAS на 33 %. Белок GABARAP у млекопитающих вовлечен в регуляцию аутофагии при нейродегенеративных, нервно-мышечных и онкозаболеваниях, бактериальных и вирусных инфекциях характеризуется гомологией по NS – 78 %, по AAS – 95 %. Фактор FAT10 (F-adjacent transcript-10) – белок, который кодируется геном главного комплекса гистосовместимости и индуцируется TNF α и γ -интерфероном и состоит из двух убиквитин-подобных доменов, один из которых может напрямую связываться с 26S протеасомой и опосре-

довать убиквитин-независимую деградацию белков; его гомология по AAS составляет 32 %. Модификатор UFM1 (Ubiquitin-fold modifier-1) с пока не установленной биологической функцией гомологичен по NS – 83 %, по AAS – 89 %. Белок URM1 (Ubiquitin-related modifier-1) ковалентно конъюгируется через изопептидную связь с остатками лизина целевых белков и его гомология по AAS равна 64 %. Для моллюска *Lymnaea stagnalis* была найдена только одна аминокислотная последовательность, которая при парном выравнивании давала процент сходства с несколькими модификаторами – NEDD8 (56 %), ISG15 (33 %), FAT10 (31 %).

Убиквитин (Ubiquitin) представляет собой небольшой (8,6 кДа) регуляторный белок, обнаруженный в большинстве тканей эукариотических организмов. В геноме человека четыре гена кодируют убиквитин: *UBB*, *UBC*, *UBA52* и *RPS27A*. При сравнительном анализе этих четырех генов были получены следующие данные для *Biomphalaria glabrata*: *UBB* – гомология по NS – 81 %, по AAS – 99 %; *UBC* – гомология по NS – 79 %, по AAS – 100 %; *UBA52* – гомология по NS – 79 %, по AAS – 94 %; *RPS27A* – гомология по нуклеотидной последовательности – 81%, по аминокислотной – 93 %. Для *Lymnaea stagnalis* были получены несколько иные данные: *UBB* – гомология по NS – 82 %, по AAS – 100 %; *UBC* – гомология по NS – 84 %, по AAS – 100 %; *UBA52* – гомология по NS – 82 %, по AAS – 100 %; *RPS27A* – гомология по NS – 80 %, по AAS – 93 %. Полученные данные характеризуют высокую степень консерватизма убиквитина.

К внеклеточным протеолитическим ферментам можно отнести ферменты внутрисполостного протеолиза (пепсин, трипсин, химотрипсин и др.), кровеносного русла (протеазы системы свертывания крови, фибринолиза, калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой систем, протеолитические ферменты комплемента и др.), а также экстраклеточного пространства и внешней поверхности клеточной мембраны.

При сравнительном анализе внеклеточных протеолитических ферментов человека и *Biomphalaria glabrata* установлено, что Pepsin (пепсин) и его изоформы А-3 – А-5, отличающиеся по оптимуму pH, имеют гомологию по AAS около 43 %. Renin (ренин) – компонент ренин-ангиотензиновой системы, регулирующий кровяное давление, протеолитический фермент и Gastricsin (пепсиноген С) – протеиназа аспарагинового типа действия гомологичны по AAS на 40,8 %. Chymotrypsin-C (химотрипсин) регулирует активацию и деградацию трипсиногенов и прокарбокиспептидаз, Chymotrypsin-like elastase family member 2A – подсемейство сериновых протеаз, которые гидролизуют многие белки в дополнение к эластину, Chymotrypsinogen B – сериновый тип эндопептидазной активности имеет гомологию AAS на уровне 34,5 %. Kallikrein-1 расщепляет связи Met-Lys и Arg-Ser в кининогене с высвобождением Lys-брадикинина, имеет гомологию AAS – 26,4 %; Plasma kallikrein расщепляет связи Lys-Arg и Arg-Ser и активирует в ответной реакции фактор XII свертывания крови, участвует в высвобождении брадикинина из кининогена и превращения проренина в ренин – характеризуются низким уровнем гомологии по AAS в 29,5 %. Angiotensin-converting enzyme (ангиотензинпревращающий фермент – АПФ) — циркулирующий во внеклеточном пространстве фермент (экзопептидаза), катализирующий расщепление декапептида ангиотензина I до октапептида ангиотензина II характеризуется гомологией по NS – 66,8 % и по AAS – 46,3 %; Angiotensin-converting enzyme 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2 – АПФ2) — мембранная цинк-содержащая экзопептидаза, также катализирующая превращение ангиотензина I в ангиотензина II; секретируемая форма, образуется за счет протеолитического расщепления протеазой ADAM17. АПФ2 человека является рецептором и точкой входа в клетку некоторых коронавирусов и характеризуется гомологией по AAS в 40,3 %. Prothrombin (протромбин) синтезируется в печени и при повреждении сосудов превращается в активный фермент тромбин, который путем гидролиза пептидных связей после Arg и Lys превращает фибриноген в фибрин. Протромбин имеет гомологию по AAS 33,3 %. Plasminogen (плазминоген) – циркулирующий профермент, из которого образуется плазмин (фибринолиз) и ангиостатин (ингибирование роста сосудов) гомологичен по AAS на 38,4 %. Matrix metalloproteinases (матриксные металлопротеиназы – ММП) – семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать различные типы белков внеклеточного матрикса и характеризуются низким уровнем гомологии по AAS: MMP-9 – 28,3 %, MMP-17 – 39,1 %, MMP-21 40,8 %, MMP-24 36,9 %. В то же время металлопротеиназы MMP-21 (играют особую роль в генерации лево-правой

асимметрии во время эмбриогенеза и может действовать как негативный регулятор сигнального пути NOTCH) и MMP-24 (опосредует расщепление N-кадгерина и действует как регулятор нейроиммунных взаимодействий и покоя нервных стволовых клеток) характеризуются высокой степенью гомологии – 71,7 и 76,4 % соответственно. Carboxypeptidase B2 (карбоксипептидаза B2) отщепляет С-концевые остатки аргинина или лизина от биологически активных пептидов типа кининов или анафилатоксинов в кровотоке и подавляет фибринолиз, удаляя С-концевые остатки лизина из фибрина после частичного разрушения плазмином, имеет гомологию AAS в 36,0 %.

К внутриклеточным протеолитическим ферментам можно отнести ферменты внутримембранного, цитоплазматического и лизосомального протеолиза. Исследована гомология семи ферментов мембранного типа протеолиза человека и *Biomphalaria glabrata*.

Пресенилины — семейство трансмембранных белков, составляющих часть протеазного комплекса γ -секретазы. Presenilin-1 и Presenilin-2 гомологичны по NS – 68,3 и 66,6 % соответственно, а по AAS – 54,4 и 55,3 % соответственно. Интересно, что близкий уровень гомологии обнаружен при сравнении этих ферментов у человека и моллюска *Lymnaea stagnalis*: по NS – 67,4 и 68,5 % соответственно, по AAS – 54,2 и 66,1 % соответственно. Средним уровнем гомологии отличается Signal Peptide Peptidase (пептидаза сигнальных пептидов) по NS – 67,1% и по AAS – 68,1%. Пограничными между низким и средним уровнями гомологии характеризуются сериновая протеаза Hepsin (гепсин), Rhomboid-related protein 1 и Rhomboid-related protein 2 по AAS – 37,3, 43,0 и 37,0 % соответственно. Фермент Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17 (АДАМ17) отвечает за протеолитическое высвобождение ряда белков клеточной поверхности, включая ACE2, и действует как активатор пути Notch, гомологичен по NS – 68,4 % и по AAS – 35,3 %. Цистеиновые протеазы каскада каспаз (участвующих в апоптозе) – Caspase 1, Caspase 3, Caspase 7, Caspase 8 оказались гомологичными по AAS на 28,6 %, 50,4, 30,1 и 40,0 % соответственно. В качестве эффекторов апоптоза рассматриваются кальпаины (Calpain 1, Calpain 2) – представители семейства цитозольных Ca^{2+} -активируемых цистеиновых протеаз с гомологией по AAS – 45,0 %. Granzyme-B (гранзим В) представляет собой сериновую протеазу, наиболее часто обнаруживаемую в гранулах естественных клеток-киллеров (НК-клетки) и цитотоксических Т-клеток. Он секретируется этими клетками вместе с порообразующим белком перфорином, опосредуя апоптоз в клетках-мишенях. Гомология гранзима В по AAS низкая и составляет 27,3 %. Лизосомальные ферменты катепсины (Cathepsin D и Cathepsin E) характеризуются средним уровнем гомологии по AAS 51,2 % и 45,2 % соответственно. Neprilysin (неприлизин) – цинк-зависимая металлопротеиназа, которая инактивирует несколько пептидных гормонов, включая глюкагон, энкефалины, вещество Р, нейротензин, окситоцин и брадикинин, гомологична по AAS – 40,4 %. Комплекс аминопептидаз, включающий глутамиламинопептидазу, цитозольную Zn^{2+} -зависимую аминопептидазу, метионин-аминопептидазы 1, 2, аспартат-аминопептидазу, аминопептидазы Q, B, N, O, гомологичны по NS в диапазоне 65,4–72,4 %, а по AAS в диапазоне 31,2–71,1 %. Карбоксипептидазы (A1, A2, A4, A6, B1, B2, D) гомологичны по AAS в диапазоне 35,5–70,8 %.

Средние данные оценки гомологии первичных структур протеолитических ферментов *Homo sapiens* и моллюска *Biomphalaria glabrata* представлены в таблице.

Из анализа данных таблицы следует, что наиболее консервативными по кодирующим нуклеотидным последовательностям являются убиквитин-подобные модификаторы, ферменты регулируемого протеолиза и внеклеточные ферменты, а по аминокислотным последовательностям – убиквитин-подобные модификаторы, ферменты регулируемого и нерегулируемого протеолиза. Однако по мере расширения исследований по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям приведенные данные могут уточняться.

Следует отметить, что при парном выравнивании нуклеотидных последовательностей ферментов нерегулируемого протеолиза человека и моллюска *Biomphalaria glabrata* было обнаружено, что показатели Active site, Binding site и Metal binding для 7 ферментов были полностью гомологичны у человека и моллюска (Prolyl oligopeptidase, Thimet oligopeptidases, ATP-dependent Clp protease proteolytic subunit, Leucyl aminopeptidases, Signal Peptide Peptidase, Adenylosuccinate lyase, Aminopeptidase B), а 2 фермента – гомологичны частично (Amidophosphoribosyltransferase и Furin). При парном выравнивании нуклеотидных последовательностей ферментов регулируемого

**Оценка гомологии первичных структур протеолитических ферментов человека *Homo sapiens*
и моллюска *Biomphalaria glabrata***

**Assessment of the homology of the primary structures of *Homo sapiens*
and the mollusk *Biomphalaria glabrata* proteolytic enzymes**

Исследованные белки	Количество	Нуклеотидные последовательности (NS)		Аминокислотные последовательности (AAS)	
		покрытие, %	гомология, %	покрытие, %	гомология, %
Ферменты нерегулируемого протеолиза	7	32,5 (16–61)	66,8 (66–68) Средний уровень	90,0 (79–99)	61,9 (50–68) Средний уровень
Ферменты регулируемого протеолиза	6	17,0 (4–31)	73,1 (69–76) Высокий уровень	85,8 (65–99)	64,7 (49–88) Средний уровень
Убиквитин-подобные модификаторы	9	23,5 (21–26)	80,5 (78–83) Высокий уровень	83,3 (47–100)	66,6 (32–95) Средний уровень
Внеклеточные ферменты	20	8,3 (2–34)	71,6 (67–76) Высокий уровень	88,8 (33–98)	37,2 (26–46) Низкий уровень
Внутриклеточные ферменты	33	24,8 (3–61)	67,8 (65–72) Средний уровень	77,7 (44–98)	45,2 (27–71) Средний уровень

Пр и м е ч а н и е. Приведены средние величины, в скобках показан диапазон показателей.

протеолиза человека и моллюска *Biomphalaria glabrata* было обнаружено, что показатели Active site, Binding site and Metal binding для 4 ферментов были полностью гомологичны у человека и моллюска (SUMO, NEDD8, FAT10, ISG15), для 3 ферментов активные сайты и сайты связывания не описаны (UFM1, URM1, GABARAP). Парное выравнивание нуклеотидных последовательностей кодирующих генов убиквитина человека и моллюсков *Biomphalaria glabrata* и *Lymnaea stagnalis* продемонстрировало, что показатели Active site, Binding site and Metal binding полностью гомологичны в 4 нуклеотидных последовательностях как *Biomphalaria glabrata*, так и *Lymnaea stagnalis*. Ранее было выяснено, что 6 аминокислот трипсина у *Homo sapiens* и у *Biomphalaria glabrata* связываются с этионином в близких локусах молекул фермента: у *Homo sapiens* – Asp 189, Ser 190, Gln 192, Ser 195, Val 213, Cys 220, а у *Biomphalaria glabrata* – Asp 224, Ser 225, Gln 227, Ser 230, Val 248, Cys 254. Гомология молекул трипсина человека и моллюска составила 26,6 % [36].

Приведенные материалы о гомологии ферментов и регуляторных белков протеолиза у человека и легочных пресноводных моллюсков доказывают возможность использования последних в качестве модельных организмов для моделирования нарушений протеолитических процессов и доклинического испытания регулирующих протеолиз субстанций, а также получения из аквакультур этих гидробионтов ферментативных и регуляторных белков протеолиза. Кроме того, легочные пресноводные моллюски могут быть организмами для воспроизведения и экспериментального лечения запрограммированной гибели клеток, а также заболеваний обмена веществ, опорно-двигательного аппарата и канцерогенеза с лабораторным контролем в виде биомаркеров протеолиза [37–40].

Заключение. Гомология ферментов по нуклеотидным последовательностям у человека и легочных пресноводных моллюсков при анализе нерегулируемого протеолиза составляет 66–68 %; регулируемого протеолиза – 69–76 %; убиквитин-подобных модификаторов – 78–83 %; внеклеточных ферментов – 67–76 % и внутриклеточных ферментов – 65–72 %. Эволюционный консерватизм протеолитических ферментов, наличие незамкнутого кровообращения, позволяющего доставлять изучаемые субстанции из гемолимфы непосредственно к клеткам-мишеням, позволяют использовать этих животных в качестве дешевых и удобных в содержании тест-организмов. Практическое значение достаточно высокой степени гомологии протеолитических ферментов у людей и легочных пресноводных моллюсков обосновывает целесообразность формирования аквакультуры моллюсков, для получения из их тканей белковых ферментативных препаратов протеолитического действия в рамках задач биофармацевтики, косметики и пищевой промышленности.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Rawlings, N. D. MEROPS: the peptidase database / N. D. Rawlings, A. J. Barrett, A. Bateman // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38, N 1, – P. D227–D233. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp971>
2. Molecular basis of substrate recognition and degradation by human presequence protease / J. V. King [et al.] // *Structure.* – 2014. – Vol. 22, N 7. – P. 996–1007. <https://doi.org/10.1016/j.str.2014.05.003>
3. Oda, K. New families of carboxyl peptidases: serine-carboxyl peptidases and glutamic peptidases / K. Oda // *J. Biochemistry.* – 2012. – Vol. 151, N 1. – P. 13–25. <https://doi.org/10.1093/jb/mvr129>
4. Чиркин, А. А. Внутриклеточный сигналинг и протеолиз / А. А. Чиркин // *Біологія і хімія.* – 2019. – № 4(76). – С. 6–17.
5. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – Киев: Здоров'я, 1988. – 200 с.
6. Косинец, А. Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / А. Н. Косинец, Л. Н. Кирпиченко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 409 с.
7. Proteolysis and oxidation of therapeutic proteins after intradermal or subcutaneous administration / N. Varkhede [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020. – Vol. 109, N 1. – P. 191–205. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.08.005>
8. Robson, B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus / B. Robson // *Comput. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 119. – P. 103670. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103670>
9. Robson, B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance / B. Robson // *Comput. Biol. Med.* – 2020. – Vol. 121. – P. 103749. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103749>
10. Wartecki, A. On the coronaviruses and their associations with the aquatic environment and wastewater / A. Wartecki, P. Rzymyski // *Water.* – 2020. – Vol. 12, N 6. – P. 1598. <https://doi.org/10.3390/w12061598>
11. Proteolysis of virulence regulator ToxR is associated with entry of *Vibrio cholerae* into a Dormant State / S. Almagro-Moreno [et al.] // *PLoS Genet.* – 2015. – Vol. 11, N 4. – P. e1005145. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005145>
12. Collagenolytic enzymes and their applications in biomedicine / A. B. Shekhter [et al.] // *Current Medicinal Chemistry.* – 2019. – Vol. 26, N 3. – P. 487–505. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171006124236>
13. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity *in vivo* / V. Ntziachristos [et al.] // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, N 7. – P. 757–761. <https://doi.org/10.1038/nm729>
14. Karp's cell and molecular biology: concepts and experiments / G. Karp, J. Iwasa, W. Marchall. – 8th. ed. – Danvers: Wiley, 2015. – 829 p.
15. The natural history of model organisms. The unlimited potential of the great pond snail, *Lymnaea stagnalis* / I. Fodor [et al.] // *eLife.* – 2020. – Vol. 9. – e56962. <https://doi.org/10.7554/eLife.56962>
16. Hodgkin, A. L. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve / A. L. Hodgkin, A. F. Huxley // *J. Physiol.* – 1952. – Vol. 117, N 4. – P. 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
17. Kupfermann, I. Neuronal controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of *Aplysia* / L. Kupfermann, E. R. Kandel // *Science.* – 1969. – Vol. 164, N 3881. – P. 847–850. <https://doi.org/10.1126/science.164.3881.847>
18. Benjamin, P. R. Peptidergic systems in the pond snail *Lymnaea*: From genes to hormones and behavior / P. R. Benjamin, I. Kemenes // *Advances in Invertebrate (Neuro) Endocrinology* / Eds.: S. Saleuddin, A. B. Lange, I. Orchard. – New York: Apple Academic Press, 2020. – P. 213–254. <https://doi.org/10.1201/9781003029854-7>
19. CREB2-targeting microRNA is required for long-term memory after single-trial learning / S. A. Korneev [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 3950. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22278-w>
20. *Lymnaea stagnalis* as model for translational neuroscience research: From pond to bench / V. Rivi [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2020. – Vol. 108. – P. 602–616. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.020>
21. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) has a neuroprotective function in dopamine-based neurodegeneration in rat and snail parkinsonian models / G. Maasz [et al.] // *Disease Models and Mechanisms.* – 2017. – Vol. 10, N 2. – P. 127–139. <https://doi.org/10.1242/dmm.027185>
22. Сидоров, А. В. Нейромодуляторное действие пероксида водорода на центральные нейроны пищевой сети моллюска *Lymnaea stagnalis* // *Журн. эволюц. биохим. и физиол.* – 2017. – Т. 53, № 6. – С. 437–443.
23. Detailed review paper on mollusks-cycle toxicity testing. Series on testing and assessment. N 121 [Electronic Resource] / OECD Environment, Health and Safety Publications. – Paris: Environment directorate organization for economic co-operation and development, 2010. – Mode of access: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264221468-en.pdf?expires=1618472688&id=id&accname=guest&checksum=0C664FF27BEAFC64AA28DEB6FFF0EEB>
24. *Lymnaea stagnalis* as a freshwater model invertebrate for ecotoxicological studies / J. Amorim [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2019. – Vol. 669. – P. 11–28. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.035>
25. Atli, G. Characterization and response of antioxidant systems in the tissues of the freshwater pond snail (*Lymnaea stagnalis*) during acute copper exposure / G. Atli, M. Grosell // *Aquat. Toxicol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.04.007>
26. Baudrot, V. New Insights to compare and choose TKTD models for survival based on an Interlaboratory study for *Lymnaea stagnalis* exposed to Cd / V. Baudrot [et al.] // *Environ. Sci. Technol.* – 2018. – Vol. 52, N 3. – P. 1582–1590. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05464>

27. Cremazy, A. Chronic toxicity of binary mixtures of six metals (Ag, Cd, Cu, Ni, Pb, and Zn) to the great pond snail *Lymnaea stagnalis* / A. Cremazy, K. V. Brix, C. M. Wood // *Environ. Sci. Technol.* – 2018. – Vol. 52, N 10. – P. 5979–5988. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06554>
28. Голубев, А. П. Динамика процессов радиоадаптации в популяциях моллюсков из водоемов Белорусского сектора зоны загрязнения ЧАЭС / А. П. Голубев // *Экологический вестник.* – 2012. – №2 (20). – С. 44–57.
29. Оценка совместного влияния температурного стресса, загрязнения и паразитарной инвазии на активность ферментов антиоксидантной системы у легочного моллюска *Lymnaea stagnalis* / А. С. Хомич [и др.] // *Сибирский экол. журн.* – 2017. – № 2. – С. 184–192. <https://doi.org/10.15372/sej20170208>
30. Дромашко, С. Е. Влияние тяжёлых металлов на большого прудовика *Lymnaea stagnalis* L. / С. Е. Дромашко, С. Н. Шевцова, А. С. Бабенко. – Минск: Беларус. навука, 2018. – 172 с.
31. Perry, K. J. CRISPR/Cas9-mediated genome modification in the mollusc, *Crepidula fornicate* / K. J. Perry, J. Q. Henry // *Genesis.* – 2015. – Vol. 53, N 2. – P. 237–244. <https://doi.org/10.1002/dvg.22843>
32. Abe, M. The development of CRISPR for a mollusc establishes the formin *Lsdial* as the long-sought gene for snail dextral/sinistral coiling / M. Abe, R. Kuroda // *Development.* – 2019. Vol. 146, N 9:dev175976. <https://doi.org/10.1242/dev.175976>
33. Chirkin, A. A. Proteolysis-antiproteolysis system and possible mechanism of the divergence of *Lymnaea stagnalis* and *Planorbarius corneus* / A. A. Chirkin, V. V. Dolmatova, O. M. Balaeva-Tichomirova // *The 3rd International symposium on EuroAsian Biodiversity, 05–08 July, 2017.* – Minsk, BSU, 2017. – P. 236.
34. Chirkin, A. A. Comparative analysis of proteolytic enzymes of human and pulmonary freshwater molluscs / A. A. Chirkin, V. V. Dolmatova // *Agr. bio. div. Impr. Nut., Health Life Qual.* – 2018. – P. 234–242. <https://doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2018.2585-8246.234-242>
35. Чиркин, А. А. Биоинформатический анализ внутриклеточных протеолитических ферментов человека и легочных пресноводных моллюсков / А. А. Чиркин, В. В. Долматова // *Новости мед.-биол. наук.* – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 11–16.
36. Изучение системы протеолиз-антипротеолиз в тканях легочных пресноводных моллюсков при введении этионина / А. А. Чиркин [и др.] // *Новости мед.-биол. наук,* 2017. – Т. 15, № 2. – С. 38–45.
37. Семенов, И. О. Биоинформатическое исследование сигнальных путей апоптоза у человека и легочных пресноводных моллюсков / И. О. Семенов, А. А. Чиркин // *Физико-химическая биология как основа современной медицины: тез. докл. Республ. конф. с междунар. участием (к 80-летию Т. С. Морозкиной), Минск, 29 мая 2020 г. / под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой.* – Минск : БГМУ, 2020. – С. 164–165.
38. Моделирование биохимических признаков сахарного диабета у легочных пресноводных моллюсков / А. А. Чиркин [и др.] // *Новости мед.-биол. наук,* 2016. – Т. 14, № 3. – С. 28–32.
39. Ковтун, Н. Е. Остеоиндуктивные свойства перламутра и его компонентов / Н. Е. Ковтун, А. А. Сеид-Гусейнов, А. Д. Повшенко // *Современные проблемы биохимии / под ред. А. П. Солодкова и А. А. Чиркина.* – Витебск: ВГУ, 2010. – С. 358–383.
40. Aguilera, F. Neoplasia in mollusks: what does it tell us about cancer in humans? / F. Aguilera // *J. Genet. Disord.* – 2017. – Vol.1, N 1. – P. 7–16.

References

1. Rawlings N. D., Barrett A. J., Bateman A. MEROPS: the peptidase database. *Nucleic Acids Res*, 2010, vol. 38, no. 1, D227–D233. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp971>
2. King J. V., Liang W. G., Scherpelz K. P., Schilling A. B., Meredith S. C., Tang W. J. Molecular basis of substrate recognition and degradation by human presequence protease. *Structure*, 2014, vol. 22, no 7, pp. 996–1007. <https://doi.org/10.1016/j.str.2014.05.003>
3. Oda K. New families of carboxyl peptidases: serine-carboxyl peptidases and glutamic peptidases. *Journal of Biochemistry*, 2012, vol. 151, no. 1, pp. 13–25. <https://doi.org/10.1093/jb/mvr129>
4. Chirkin A. A. Intracellular signaling and proteolysis. *Biologiya i khimiya = Biology and chemistry*, 2019, no. 4(76), pp. 6–17 (in Russian).
5. Veremeenko K. N., Goloborodko O. P., Kizim A. I. *Proteolysis in normal and pathological conditions.* Kiev, Zdorov'ya Publ., 1988. 200 p. (in Russian).
6. Kosinets A. N., Kirpichenok L. N. *Proteinases and their inhibitors in purulent surgery and oncology.* Vitebsk, Vitebsk State Medical University, 2003. 409 p. (in Russian).
7. Varkhede N., Bommana R., Schöneich C. M., Forrest L. F. Proteolysis and oxidation of therapeutic proteins after intradermal or subcutaneous administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, vol. 109, no. 1, pp. 191–205. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.08.005>
8. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. *Computers in Biology and Medicine*, 2020, vol. 119, pp. 103670. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103670>
9. Robson B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. *Computers in Biology and Medicine*, 2020, vol. 121, pp. 103749. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103749>

10. Wartecki A., Rzymiski P. On the coronaviruses and their associations with the aquatic environment and wastewater. *Water*, 2020, vol. 12, no. 6, pp. 1598. <https://doi.org/10.3390/w12061598>
11. Almagro-Moreno S., Kim T. K., Skorupski K., Taylor R. K. Proteolysis of Virulence Regulator Tox R Is Associated with Entry of *Vibrio cholerae* into a Dormant State. *PLoS Genet*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. e1005145. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005145>
12. Shekhter A. B., Balakireva A. V., Kuznetsova N. V., Vukolova M. N., Litvitsky P. F., Zamyatnin A. A. Collagenolytic enzymes and their applications in biomedicine. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 26, no. 3, pp. 487–505. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171006124236>
13. Ntziachristos V., Tung C.-H., Bremer C., Weissleder R. Fluorescence molecular tomography resolves protease activity *in vivo*. *Nature Medicine*, 2002, vol. 8, no. 7, pp. 757–761. <https://doi.org/10.1038/nm729>
14. Karp G., Iwasa J., Marchall W. *Karp's cell and molecular biology: concepts and experiments*. 8th. ed. Danvers, Wiley, 2015. 829 p.
15. Fodor I., Hussein A. A. A., Benjamin P. R., Koene J. M., Pirger Z. The natural history of model organisms. The unlimited potential of the great pond snail, *Lymnaea stagnalis*. *eLife*, 2020, vol. 9, pp. e56962. <https://doi.org/10.7554/eLife.56962>
16. Hodgkin A. L., Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 1952, vol. 117, no. 4, pp. 500–544. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>
17. Kupfermann I., Kandel E. R. Neuronal controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of *Aplysia*. *Science*, 1969, vol. 164, no. 3881, pp. 847–850. <https://doi.org/10.1126/science.164.3881.847>
18. Benjamin P. R., Kemenes I. Peptidergic systems in the pond snail *Lymnaea*: From genes to hormones and behavior. Saleuddin S., Lange A. B., Orchard I. (Eds). *Advances in Invertebrate (Neuro) Endocrinology*. New York: Apple Academic Press, 2020, pp. 213–254. <https://doi.org/10.1201/9781003029854-7>
19. Korneev S. A., Vavoulis D. V., Naskar S., Dyakonova V. E., Kemenes I., Kemenes G. CREB2-targeting microRNA is required for long-term memory after single-trial learning. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 3950. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22278-w>
20. Rivi V., Benatti C., Colliva C., Radighieri G., Brunello N., Tascetta F., Blom J. M. S. *Lymnaea stagnalis* as model for translational neuroscience research: From pond to bench. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2020, vol. 108, pp. 602–616. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.020>
21. Maasz G., Zrinyi Z., Reglodi D., Petrovics D., Rivnyak A., Kiss T., Jungling A., Tamas A., Pirger Z. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) has a neuroprotective function in dopamine-based neurodegeneration in rat and snail parkinsonian models. *Disease Models and Mechanisms*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 127–139. <https://doi.org/10.1242/dmm.027185>
22. Sidorov A. V. Neuromodulatory effects of hydrogen peroxide on central neurons in the feeding network of the mollusk *Lymnaea stagnalis*. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 2017, vol. 53, no. 6, pp. 493–500. <https://doi.org/10.1134/s0022093017060060>
23. OECD Environment, Health and Safety Publications. *Detailed review paper on mollusks-cycle toxicity testing Series on testing and assessment No. 121*. Paris, Environment directorate organization for economic co-operation and development, 2010. Available at: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264221468-en.pdf?expires=1618472688&id=id&accname=guest&checksum=0C664FF27BEAFC64AA28DEB6FF0E0EB>
24. Amorim J., Abreu I., Rodrigues P., Peixoto D., Pinheiro C., Saraiva A., Carvalho A. P., Guimaraes L., Oliva-Teles L. *Lymnaea stagnalis* as a freshwater model invertebrate for ecotoxicological studies. *Science of The Total Environment*, 2019, vol. 669, pp. 11–28. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.035>
25. Atli G., Grosell M. Characterization and response of antioxidant systems in the tissues of the freshwater pond snail (*Lymnaea stagnalis*) during acute copper exposure. *Aquatic Toxicology*, 2016, vol. 17, pp. 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.04.007>
26. Baudrot V., Preux S., Ducrot V., Pave A., Charles S. New Insights to compare and choose KTD models for survival based on an interlaboratory study for *Lymnaea stagnalis* exposed to Cd. *Environmental Science & Technology*, 2018, vol. 52, no. 3, pp. 1582–1590. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05464>
27. Cremazy A., Brix K. V., Wood C. M. Chronic toxicity of binary mixtures of six metals (Ag, Cd, Cu, Ni, Pb, and Zn) to the great pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Environmental Science & Technology*, 2018, vol. 52, no. 10, pp. 5979–5988. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b06554>
28. Golubev A. P. The dynamics of radioadaptation processes in mollusk populations in water bodies within the Belarusian sector of Chernobyl nuclear contamination zone. *Ekologicheskii vestnik = Ecological Bulletin*, 2012, no. 2(20), pp. 44–57 (in Russian).
29. Khomich A. S. Assessment of the joint effect of thermal stress, pollution, and parasitic infestation on the activity of antioxidative enzymes in pulmonate mollusk *Lymnaea stagnalis*. *Contemporary Problems of Ecology = Sibirskii Ekologicheskii Zhurnal*, 2017, no. 2, pp. 184–192 (in Russian). <https://doi.org/10.15372/sej20170208>
30. Dromashko S. E., Shevtsova S. N., Babenko A. S. *Influence of heavy metals on the large pond snail Lymnaea stagnalis L.* Minsk, Belaruskaya Navuka Publ., 2018. 172 p. (in Russian).
31. Perry K. J., Henry J. Q. CRISPR/Cas9-mediated genome modification in the mollusc, *Crepidula fornicata*. *Genesis*, 2015, vol. 53, no. 2, pp. 237–244. <https://doi.org/10.1002/dvg.22843>
32. Abe M., Kuroda R. The development of CRISPR for a mollusc establishes the form *Lsdial* as the long-sought gene for snail dextral/sinistral coiling. *Development*, 2019, vol. 146, no. 9, pp. dev175976. <https://doi.org/10.1242/dev.175976>
33. Chirkin A. A., Dolmatova V. V., Balaeva-Tichomirova O. M. Proteolysis-antiproteolysis system and possible mechanism of the divergence of *Lymnaea stagnalis* and *Planorbarius corneus*. *The 3rd International symposium on EuroAsian Biodiversity, 05-08 July, 2017*. Minsk, BSU, 2017, p. 236.

34. Chirkin A. A., Dolmatova V. V. Comparative analysis of proteolytic enzymes of human and pulmonary freshwater molluscs. *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*, 2018, pp. 234–242. <https://doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2018.2585-8246.234-242>
35. Chirkin A. A., Dolmatova V. V. Bioinformatic analysis of intracellular proteolytic enzymes in humans and freshwater lung molluscs. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 11–16 (in Russian).
36. Chirkin A. A., Dolmatova V. V., Katsnelson E. I., Tolkacheva T. A. Study of the proteolysis-antiproteolysis system in the tissues of pulmonary freshwater molluscs with the introduction of ethionine. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 38–45 (in Russian).
37. Semenov I. O., Chirkin A. A. Bioinformaticheskoye issledovaniye signal'nykh putey apoptoza u cheloveka i legochnykh presnovodnykh mollyuskov [*Bioinformatic study of signaling pathways of apoptosis in humans and pulmonary freshwater mollusks*]. *Fiziko-khimicheskaya biologiya kak osnova sovremennoy meditsiny: tez. dokl. Respubl.konf. s mezhdunar. uchastiyem, posvyashchennoy 80-letiyu so dnya rozhdeniya T. S. Morozkinoi (Minsk, 29 May 2020 g.)* [Physico-chemical biology as the basis of modern medicine: abstracts. report Republic of conf. with int. participation, dedicated to the 80th anniversary of the birth of T. S. Morozkina (Minsk, May 29, 2020)]. Minsk, BSMU, 2020, pp. 164–165 (in Russian).
38. Chirkin A. A., Danchenko E. O., Tolkacheva T. A., Balaeva-Tikhomirova O. M., Stugareva S. S. Modeling of biochemical signs of diabetes mellitus in pulmonary freshwater mollusks. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2016, vol. 14, no. 3, pp. 28–32 (in Russian).
39. Kovtun N. E., Seid-Guseinov A. A., Povshenko A. D. Osteoinductive properties of mother-of-pearl and its components. Solodkov A. P., Chirkin A. A. (eds.) *Modern problems of biochemistry*. Vitebsk, VSU, 2010, pp. 358–383 (in Russian).
40. Aguilera F. Neoplasia in mollusks: what does it tell us about cancer in humans? A Review. *The International journal of eating disorders*, 2017, vol. 1, no. 1, pp. 7–16.

Информация об авторах

Чиркин Александр Александрович – д-р биол. наук, профессор. Витебский государственный университет им. П. М. Машерова (Московский пр. 33, 210038, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: chir@tut.by

Балаева-Тихомирова Ольга Михайловна – канд. биол. наук, доцент, зав. кафедрой. Витебский государственный университет им. П. М. Машерова (Московский пр. 33, 210038, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: olgabal.tih@gmail.com

Долматова Виктория Викторовна – аспирант. Витебский государственный университет им. П. М. Машерова (Московский пр. 33, 210038, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: vika.dolmatova19@yandex.by

Семенов Игорь Олегович – магистрант. Витебский государственный университет им. П. М. Машерова (Московский пр. 33, 210038, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: igor.semionov.96@br.ru

Information about the authors

Alexander A. Chirkin – D. Sc. (Biology), Professor. Vitebsk State University named after P. M. Masherov (33, Moskovsky Ave, 210038, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: chir@tut.by

Olga M. Balaeva-Tikhomirova – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Department. Vitebsk State University named after P. M. Masherov (33, Moskovsky Ave, 210038, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: olgabal.tih@gmail.com

Victoria V. Dolmatova – Postgraduate Student. Vitebsk State University named after P. M. Masherov (33, Moskovsky Ave, 210038, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: vika.dolmatova19@yandex.by

Igor O. Semenov – Master's Student. Vitebsk State University named after P. M. Masherov (33, Moskovsky Ave, 210038, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: igor.semionov.96@br.ru

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ
TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

УДК 622.765.06
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-218-225>

Поступила в редакцию 12.01.2021
Received 12.01.2021

Е. О. Осипова, В. В. Шевчук

Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ФЛОТАЦИИ КАЛИЙНОЙ РУДЫ
ПРИ ВВЕДЕНИИ ГИДРОФОБИЗАТОРА В СОСТАВ
СОБИРАТЕЛЬНОЙ СМЕСИ ХЛОРИДА КАЛИЯ**

Аннотация. Исследован процесс обогащения калийной руды с применением промышленных масел в качестве гидрофобизатора в составе собирательной смеси хлорида калия, представляющей собой композицию солей высших алифатических аминов, соснового масла и полиэтиленгликоля ПЭГ-400. Проведен сравнительный анализ влияния промышленных масел И-8А, И-12А, И-30А и жидких парафинов на технологические показатели флотации калийной руды. Исследовано влияние гидрофобизирующих добавок на адсорбцию амина на кристаллах хлорида калия методом инфракрасной спектроскопии. Установлено, что введение промышленных масел во флотационную систему обеспечивает извлечение хлорида калия на том же уровне, что и при использовании собирательной смеси с жидкими парафинами. Наилучшие показатели флотации при использовании промышленных масел возможны за счет увеличения расхода апольярного реагента.

Ключевые слова: флотационное обогащение, калийная руда, катионные поверхностно-активные вещества, собиратель, гидрофобизатор, апольярный реагент, извлечение

Для цитирования. Осипова, Е. О. Интенсификация процесса флотации калийной руды при введении гидрофобизатора в состав собирательной смеси хлорида калия / Е. О. Осипова, В. В. Шевчук // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 218–225. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-218-225>

E. O. Osipova, V. V. Shevchuk

Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

**INTENSIFICATION OF POTASH ORE FLOTATION PROCESS BY THE INTRODUCTION
OF HYDROPHOBIZATOR INTO THE POTASSIUM CHLORIDE COLLECTIVE MIXTURE**

Abstract. The process of enrichment of potash ore using industrial oils as a hydrophobizing agent in the collective mixture of potassium chloride, which is a composition of salts of higher aliphatic amines, pine oil and polyethylene glycol PEG-400, has been investigated. A comparative analysis of the influence of industrial oils I-8A, I-12A, I-30A and liquid paraffins on the technological parameters of potash ore flotation has been carried out. The influence of hydrophobizing additives on the adsorption of amine on potassium chloride crystals was investigated by infrared spectroscopy. It has been established that the introduction of industrial oils into the flotation system ensures the recovery of potassium chloride at the same level as when using a collective mixture with liquid paraffins. The best flotation performance when using industrial oils is possible by increasing the consumption of the apolar reagent.

Keywords: flotation enrichment, potash ore, cationic surfactants, collector, hydrofobizator, apolar reagent, recovery.

For citation. Osipova E. O., Shevchuk V. V. Intensification of potash ore flotation process by the introduction of hydrophobizator into the potassium chloride collective mixture. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 218–225. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-218-225>

Введение. Известно, что при обогащении калийной руды используется реагентная смесь на основе солей высших алифатических аминов с различными модификаторами, способствующими закреплению собирателя на поверхности хлорида калия, снижению интенсивного мицеллообразования и высаливания амина. Такой технологический подход повышает как селективность процесса сильвиновой флотации, так и извлечение хлорида калия в концентрат [1–4]. Базовая

собираетельная смесь, применяемая на производстве, состоит из солей первичных аминов с длинной углеводородной цепи $C_{12}-C_{18}$, вспенивателей (сосновое масло, полиэтиленгликоль ПЭГ-400) и аполярного реагента (жидкие парафины). Сложный состав собираетельной смеси обеспечивает диспергирование амина в растворе и гидрофобизацию как минерала, так и пузырька воздуха, что позволяет извлекать хлорид калия с меньшими потерями.

На предприятии ОАО «Беларуськалий» в качестве аполярного реагента при флотации калийной руды используются жидкие парафины, производимые на ООО «ПО «Киришинефтеоргсинтез», Россия. Задержка или прекращение поставок по разным причинам может отрицательно сказаться на технико-экономических показателях флотационного обогащения калийной руды. В связи с этим целесообразно исследовать возможность применения в составе комплексного собирателя при флотации калийной руды других гидрофобизаторов, производимых на территории Республики Беларусь. В настоящей работе представлены результаты исследований влияния промышленных масел марок И-8А, И-12А, И-30А (производство ОАО «Нафтан», Беларусь) с солями аминов, вспенивателями и жидкими парафинами на процесс основной флотации калийной руды. Изучение механизма действия промышленных масел при обогащении калийных руд позволило рекомендовать эти продукты нефтехимической переработки для использования в промышленных условиях [5, 6].

Индустриальные масла выпускаются с характеристиками по ГОСТ 20799-88 (табл. 1) и изготавливаются путем многостадийных процессов. Из литературных данных известно [7, 8], что в состав масел входят алканы, алкены, циклоалканы, нафтено-парафиновые, нафтено-ароматические, пергидрополициклические ароматические и ароматические углеводороды, кислород-, галоген- и азотсодержащие органические соединения.

Т а б л и ц а 1. Характеристики индустриальных масел общего назначения
Table 1. Characteristics of industrial oils of general use

Показатель	Норма по маркам					
	И-5А	И-8А	И-12А	И-20А	И-30А	И-40А
Вязкость при 40 °С, мм ² /с	6–8	9–11	13–17	25–35	41–51	61–75
Кислотное число, мг КОН/г, не более	0,02	0,02	0,02	0,03	0,05	0,05
Температура, °С вспышки в открытом тигле, не ниже	140	150	170	200	210	220
Температура застывания, °С, не выше	–18	–15	–15	–15	–15	–15
Плотность при 20 °С, кг/м ³ , не более	870	880	880	890	900	910

Наиболее существенным для научно обоснованного выбора оптимальных аполярных собирателей является установление критерия их гидрофобизирующего действия на минералы. В результате теоретических и экспериментальных исследований предложено положение, согласно которому, таким критерием является вязкость углеводородов.

В ряде работ установлена связь флотационной активности нефтепродуктов с некоторыми физико-химическими характеристиками: вязкостью [9], температурой вспышки [10]. Вязкость является таким свойством углеводорода, где как в фокусе собраны все особенности, связанные с длиной молекулы, ее структурой и энергией межмолекулярного взаимодействия, которые определяют устойчивость и прочность закрепления углеводорода на минерале. Известно, что вязкость характеризуется и определяется энергией межмолекулярного притяжения с участием сил Ван-дер-Ваальса и растет с увеличением действия этих сил. С другой стороны, закрепление углеводородов на минерале на основе адгезии и физической адсорбции является также результатом действия сил Ван-дер-Ваальса, определяющих энергию межмолекулярного притяжения.

Большинство исследователей считает вязкость одним из определяющих факторов в гидрофобизирующем эффекте углеводородов. Особенно резко флотационная эффективность аполярных масел растет в пределах их вязкости от 3 до 200 мм²/см. При дальнейшем повышении вязкости эффективность аполярных углеводородов при флотации проявляется в меньшей степени [11]. Флотационную активность аполярных реагентов объясняют также образованием каймы углеводорода по трехфазному периметру смачивания, что приводит к повышению прочности закрепления

воздушного пузырька на минералах; к уменьшению необходимого для прилипания времени контакта между частицей минерала и пузырьком воздуха; к изменению формы пузырьков, прилипших к твердой поверхности [12].

В процессе флотационного обогащения калийной руды особое внимание уделяется содержанию нерастворимого остатка (н.о.) в руде. Специфичность флотации сильвинитовых руд обусловлена тонкой вкрапленностью минералов и высоким депрессирующим действием глинистых шламов, применением насыщенных солевых растворов, в которых реагенты склонны к интенсивному мицеллообразованию и расходуются в повышенных количествах. Изыскание новых, более доступных, отечественных флотореагентов, а также интенсификация действия применяемых реагентов является важной в улучшении селективности разделяемых минералов и повышении извлечения полезного минерала.

Цель работы – исследовать возможность обогащения калийной руды с применением промышленных масел в составе собирательной смеси, сравнить технологические показатели обогащения, полученные с применением отдельно жидких парафинов и промышленных масел.

Экспериментальная часть. Флотационные опыты проводили на калийной руде Старобинского месторождения крупностью – 0,8 мм с содержанием KCl 27,21 % и н.о. – 6,71 %. Исследования проводили на лабораторной флотационной установке типа «Механобр» в насыщенном по KCl и NaCl водном растворе с навеской руды 50 г, Ж : Т = 3. В качестве депрессора глинистых шламов использовали 1 %-ный водно-солевой раствор тапиоковой муки.

Длинноцепочечные амины, так как они не растворимы в воде, плавил при нагревании до 70 °С и нейтрализовали соляной кислотой. Водные эмульсии для флотации с концентрацией по амину 0,5 % получали путем введения аполярных реагентов в смесь горячего водного солянокислого амина Flotigam S (Clariant, Германия) со вспенивателями (сосновое масло, ПЭГ-400). Такой способ внесения добавок усиливает действие катионоактивного собирателя [13]. В табл. 2 приведен состав раствора реагента-собирателя. Расход депрессора во всех флотационных опытах был одинаков и составлял 1000 г/т флотируемой руды. Первоначально проводили депрессию глинисто-карбонатных примесей, а затем на том же рассоле сильвинитовую флотацию. Последовательность введения реагентов: тапиоковая мука – перемешивание 3 мин, амины – перемешивание 1 мин и затем флотация 5 мин. Перед каждым введением во флотационную пульпу раствор реагента-собирателя нагревали до 70 °С.

Таблица 2. Состав раствора реагента-собирателя
Table 2. The composition of the collector reagent solution

Расход реагентов, г/т руды				Массовое соотношение реагентов в 10 мл 0,5 %-ного водного раствора амина, г			
амин	ПЭГ	сосновое масло	углеводороды	амин	ПЭГ	сосновое масло	углеводороды
70	10	10	5	0,05	0,0071	0,0071	0,0036
70	10	10	10	0,05	0,0071	0,0071	0,0072
70	10	10	15	0,05	0,0071	0,0071	0,0108
70	10	10	20	0,05	0,0071	0,0071	0,0144
70	10	10	25	0,05	0,0071	0,0071	0,0180
70	10	10	30	0,05	0,0071	0,0071	0,0216
70	10	10	40	0,05	0,0071	0,0071	0,0288
70	10	10	50	0,05	0,0071	0,0071	0,0360

Выход флотационного концентрата является важной технологической характеристикой процесса обогащения. Его величина обусловлена, как правило, интенсивностью флотации полезного компонента (KCl) и сопутствующих балластных минералов (NaCl и глинисто-карбонатных примесей). Влияние аполярных реагентов на выход концентрата связано с тем, что при их использовании изменяются прочностные характеристики пены, устойчивость, вязкость и соответственно выход концентрата. Однако при высокой устойчивости и вязкости пены нередко происходит и механический захват мелкодисперсных частиц балластных минералов, что приводит к увеличению выхода концентрата при снижении содержания полезного минерала в нем.

На рис. 1 наблюдается снижение выхода концентрата при повышении удельного расхода жидких парафинов. Это обусловлено повышением селективности процесса за счет интенсификации флотации частиц КСl и уменьшением флотации частиц нерастворимого остатка. В отличие от жидких парафинов при повышении расхода промышленных масел наблюдается увеличение выхода концентрата, что говорит об интенсификации процесса флотации минеральных частиц калийной руды. При этом наряду с флотацией частиц КСl происходит флотация частиц балластных минералов (преимущественно NaCl). Максимальное значение выхода концентрата для масла И-8А составляет 31,06 %, для масла И-12А это значение составляет 31,48 %, для масла И-30А – 31,48 % при удельных расходах этих масел 50 г/т руды.

С увеличением расхода апольярных реагентов содержание КСl в концентрате сначала резко повышается, а затем уменьшается, причем для промышленных масел это снижение более плавное (рис. 2). Для жидких парафинов максимум содержания КСl в концентрате наблюдается при расходе 15 г/т руды и составляет 89,16 %. При увеличении расхода жидких парафинов наблюдается резкое снижение содержания полезного компонента в концентрате. Для масла И-8А максимальное значение содержания КСl в концентрате наблюдается при расходе 10 г/т руды составляет 85,09 %, для масла И-12А при расходе 10 г/т руды – 83,63 %, для масла И-30А при расходе 20 г/т руды – 83,27 %.

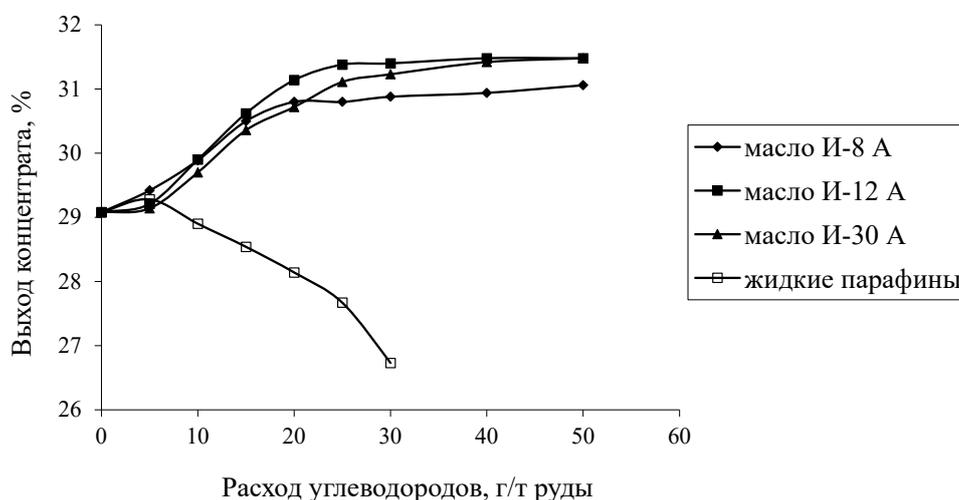


Рис. 1. Влияние расхода углеводородов в составе реагента-собирателя на выход концентрата

Fig. 1. Influence of the consumption of hydrocarbons within the collecting reagent on the concentrate yield

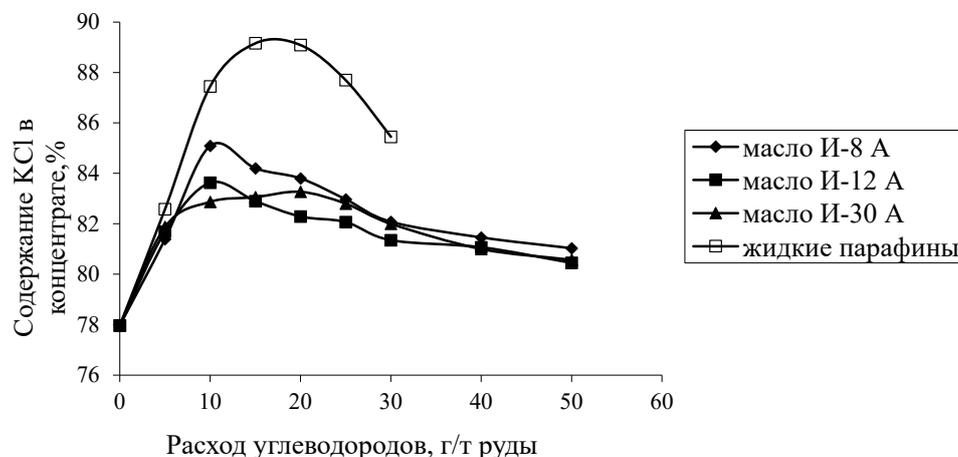


Рис. 2. Влияние расхода углеводородов в составе реагента-собирателя на содержание КСl в концентрате

Fig. 2. Influence of the consumption of hydrocarbons within the collecting reagent on the KCl content in the concentrate

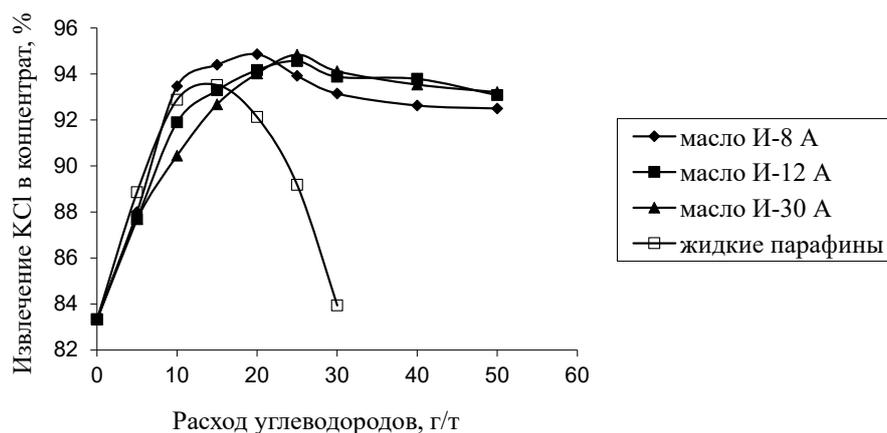


Рис. 3. Влияние расхода углеводородов в составе реагента-собираателя на извлечение КСl в концентрате

Fig. 3. Effect of the consumption of apolar reagents within the collecting reagent on the recovery of КСl in the concentrate

Индустриальные масла И-8А, И-12А, И-30А состоят, как упоминалось выше, в основном из алкилароматических, нафтено-парафиновых, нафтено-ароматических углеводородов. Солюбилизация этих углеводородов мицеллами амина затруднена. Вследствие этого оптимум извлечения КСl в концентрат приходится на более высокий их удельный расход (20–30 г/т руды), а снижение извлечения при повышенных расходах имеет более плавный характер (рис. 3).

Установлено, что увеличение извлечения хлорида калия в концентрат связано с изменением свойств собирателя. Наиболее ярко рост извлечения выражен при использовании жидких парафинов. Жидкие парафины представлены преимущественно прямоцепочечными парафиновыми углеводородами, молекулы которых имеют длину углеводородной цепи $C_{14}-C_{20}$. Аналогичную длину углеводородной цепи имеют молекулы амина Flotigam S. В водном и водно-солевом растворах флотационной пульпы углеводородные цепи амина и жидких парафинов взаимодействуют с образованием смешанных мицелл. При низких удельных расходах жидких парафинов (до 15 г/т руды) смешанные мицеллы, вероятно, активно адсорбируются на частицах хлорида калия, способствуя гидрофобизации их поверхности и тем самым повышению извлечения КСl в концентрат. При высоких удельных расходах (свыше 15 г/т руды) жидкие парафины способствуют укрупнению мицелл и их высаливанию из пульпы. Вследствие этого резко снижается адсорбция амина на поверхности частиц КСl и извлечение его в концентрат.

При исследовании влияния добавок индустриальных масел и жидких парафинов на адсорбцию амина Flotigam S на кристаллах хлорида калия пользовались методом инфракрасной спектроскопии. Эксперимент выполняли при избыточных расходах амина и аполярных реагентов. Для увеличения удельной поверхности зерен КСl использована фракция <0,071 мм. Адсорбцию солянокислой соли амина проводили в насыщенном растворе КСl. Инфракрасные спектры снимали при комнатной температуре в диапазоне $4000-400\text{ см}^{-1}$ на приборе ИК-Фурье спектрометр Tensor 27.

После обработки кристаллов КСl раствором амина с добавками индустриального масла и жидкими парафинами характер спектра адсорбированного амина не меняется. Однако при исследовании образца, обработанного смесью амина с жидкими парафинами, интенсивность полос поглощения в области $3000-2850\text{ см}^{-1}$ снижается по сравнению с образцом, обработанным только амином, что подтверждает снижение адсорбции катионоактивного ПАВ при высоких расходах жидких парафинов. Исследование образца с амином и индустриальным маслом показало увеличение интенсивности полос валентных колебаний группы С–Н по сравнению с исходным образцом. Это связано с увеличением количества амина, адсорбированного на поверхности КСl при добавке индустриального масла.

Так как максимальные значения извлечения КСl в концентрат для индустриальных масел выше, чем для жидких парафинов, а максимальные значения содержания КСl в концентрате ниже, то можно предположить, что мицеллы, образованные жидкими парафинами и аминами,

адсорбируются преимущественно на поверхности частиц KCl, тогда как мицеллы, образованные индустриальными маслами и аминами, проявляют меньшую селективность и адсорбируются не только на частицах KCl, но и на частицах сопутствующих балластных минералов.

В табл. 3 представлены зависимости содержания н.о. в концентрате от расхода углеводородов (жидких парафинов, индустриальных масел И-8А, И-12А, И-30А), входящих в состав реагента-собираателя.

Т а б л и ц а 3. Влияние расхода углеводородов в составе реагента-собираателя на содержание нерастворимого остатка в концентрате

Table 3. Influence of the consumption of hydrocarbons within the collecting reagent on the content of the insoluble residue in the concentrate

Расход углеводородов, г/т руды	Содержание н.о. в концентрате, %			
	индустриальное масло И-8А	индустриальное масло И-12А	индустриальное масло И-30А	жидкие парафины
0	3,36	3,36	3,36	3,36
5	2,61	2,87	2,98	3,07
10	1,88	2,07	2,33	2,32
15	1,43	1,47	2,00	1,53
20	2,22	2,28	1,57	1,89
25	2,84	2,91	2,33	2,33
30	3,27	3,30	3,14	2,83
40	3,48	3,57	3,48	–
50	3,84	3,87	3,76	–

При увеличении расхода углеводородов содержание н.о. в концентрате сначала уменьшается, а затем увеличивается. Для жидких парафинов минимум содержания н.о. в концентрате наблюдается при расходе 15 г/т руды и составляет 1,53 %. Для масла И-8А минимальное значение содержания н.о. в концентрате наблюдается при расходе 15 г/т руды составляет 1,43 %, для масла И-12А при расходе 15 г/т руды – 1,47 %, для масла И-30А при расходе 20 г/т руды – 1,57 %.

Заключение. Введение промышленных нефтепродуктов (жидких парафинов, индустриальных масел И-8А, И-12А, И-30А) в состав собирателя, состоящего из амина марки Flotigam S, основного масла и ПЭГ-400 при удельных расходах жидких парафинов в пределах 5–30 г/т руды и индустриальных масел в пределах 5–50 г/т руды интенсифицирует процесс флотации калийной руды, способствует повышению извлечения хлорида калия в концентрат и повышению его содержания.

При использовании жидких парафинов в составе реагента-собираателя максимальное извлечение хлорида калия в концентрат (93,52 %) достигается при удельном расходе жидких парафинов 15 г/т калийной руды, что на 10,20 % выше извлечения достигаемого при флотации без использования углеводородов. При этом удельном расходе содержание хлорида калия в концентрате составило 89,16 %, что на 11,20 % выше содержания KCl в концентрате, достигаемого при флотации руды без использования углеводородов. При уменьшении или увеличении удельного расхода жидких парафинов от оптимального значения снижается извлечение хлорида калия в концентрат и его содержание.

Введение в состав собирателя индустриальных масел не изменяет закономерности процесса обогащения для собирателя с жидкими парафинами, но при этом извлечение KCl в концентрат при использовании масел И-8А, И-12А, И-30А при удельных расходах 20, 25, и 25 г/т максимальное значение составило 94,86, 94,65 и 94,84 % соответственно, а содержание хлорида калия в концентрате увеличилось на 5,83, 4,10 и 4,83 %.

Полученные экспериментальные данные позволили рекомендовать для использования индустриальные масла И-8А, И-12А, И-30А в составе реагента-собираателя при флотации калийной руды Старобинского месторождения. Собирательная смесь внедрена и работает на 1-м РУ ОАО «Беларуськалий» несколько лет с положительным результатом.

Список использованных источников

1. Глембоцкий, В. А. Основы физикохимии флотационных процессов / В. А. Глембоцкий. – М.: Недра, 1980. – 471 с.
2. Физико-химические основы теории флотации / О. С. Богданов [и др.] – М.: Наука, 1983. – 264 с.
3. Физико-химия селективной флотации калийных солей / Х. М. Александрович [и др.]. – Минск: Наука и техника, 1983. – 272 с.
4. Абрамов, А. А. Переработка, обогащение и комплексное использование твердых полезных ископаемых: в 3 т. / А. А. Абрамов. – М.: Изд-во Москов. горного ун-та, 2004. – Т. 2. Технология обогащения полезных ископаемых. – 510 с.
5. Способ подготовки собирателя для флотации хлорида калия: пат. ВУ 16319 / В. В. Шевчук, Л. Ф. Шломина, А. Д. Маркин, Л. В. Диктиевская, Е. О. Осипова, Н. П. Крутько, В. М. Кириенко, А. С. Горбачев, Н. В. Ганчар, Е. А. Башкардина. Оpubл.: 30.08.2012.
6. Флотация калийных руд с использованием композиций на основе солей высших алифатических аминов и различных модификаторов / Е. О. Осипова [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2013. – №3. – С. 18–22.
7. О молекулярном составе промышленных масел / Ю. В. Голубков, Н. В. Ермолаева // Оборуд. и техн. для нефтегаз. компл. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
8. Сравнительная характеристика молекулярного состава промышленного масла марки И-20А разных партий / Н. В. Ермолаева [и др.] // Оборуд. и техн. для нефтегаз. компл. – 2013. – № 1. – С. 28–31.
9. Глазунова, З. И. Критерии и методы определения флотационной активности отдельных сочетаний реагентов при флотации силвина (на примере силвинитовых руд Верхнекамского месторождения): дис. ... канд. тех. наук: 05.15.08 / З. И. Глазунова. – Пермь, 1984. – 228 с.
10. Шубов, Л. Я. Теоретические основы и практика использования аполярных масел во флотации / Л. Я. Шубов. – М.: Недра, 1969. – 145 с.
11. Глембоцкий, В. А. Аполярные реагенты и их действие при флотации / В. А. Глембоцкий. – М.: Наука, 1968. – 144 с.
12. Кремер, В. А. Растворы флотационных реагентов. Физико-химические свойства и методы исследования / В. А. Кремер. – М.: Недра, 1973. – 249 с.
13. Janusz, S. Laskowski From amine molecules adsorption to amine precipitate transport by bubbles: A potash ore flotation mechanism / S. Janusz // Minerals Engineering. – 2013. – Vol. 45. – P. 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2013.02.010>

References

1. Glembotskii V. A. *Fundamentals of Physical Chemistry of flotation processes*. Moscow, Nedra Publ., 1980. 471 p. (in Russian).
2. Bogdanov O. S., Golman A. M., Kakovskii I. A. *Physical and chemical principles of flotation theory*. Moscow, Nauka Publ., 1983. 264 p. (in Russian).
3. Aleksandrovich H. M., Mozheiko F. F., Korshuk E. F., Markin A. D. *Physical chemistry of selective potassium salt flotation*. Minsk, Nauka i tehnika Publ., 1983. 272 p. (in Russian).
4. Abramov A. A. *Processing, enrichment and complex use of solid minerals. Vol. 2. Mineral processing technology*. Moscow, Publishing House of Moscow Mining University, 2004. 510 p. (in Russian).
5. Shevchuk V. V., Shlomina L. F., Markin A. D., Dikhtievskaya L. V., Osipova E. O., Krutko N. P., Kiriyenko V. M., Gorbachev A. S., Ganchar N. V., Bashkardina E. A. *The way of preparation of the collector for the flotation of potassium chloride*. Patent Republic of Belarus no 16319, 2012 (in Russian).
6. Osipova E. O., Shlomina L. F., Dikhtievskaya L. V., Drozdova N. A., Shevchuk V. V. Flotation of potash ores using compositions based on salts of higher aliphatic amines and various modifiers. *Vesti Natsyynal'nai akademii nauk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2013, no. 3, pp. 18–22 (in Russian).
7. Golubkov Yu. V., Ermolaeva N. V. On the molecular composition of industrial oils. *Oborudovanie i tekhnologii dlya neftegazovogo kompleksa = Equipment and technologies for the oil and gas complex*, 2013, no. 2, pp. 20–24 (in Russian).
8. Golubkov Yu. V., Ermolaeva N. V. Comparative characteristic of molecular composition of industrial oil of I-20A grade from different lots. *Oborudovanie i tekhnologii dlya neftegazovogo kompleksa = Equipment and technologies for the oil and gas complex*, 2013, no. 1, pp. 28–31 (in Russian).
9. Glazunova Z. I. *Criteria and methods for determining the flotation activity of certain combinations of reagents during the flotation of sylvin (on the example of sylvinites ores of the Verkhnekamskoe deposit)*. Perm, 1984. 228 p. (in Russian).
10. Shubov L. Ya., Kuz'kin A. S., Livshits A. K. *Theoretical foundations and practice of using apolar oils in flotation*. Moscow, Nedra Publ., 1969. 145 p. (in Russian).
11. Glembotsky V. A., Dmitrieva G. M., Sorokin M. M. *Apolar reagents and their action in flotation*. Moscow, Nauka-Publ., 1968. 144 p. (in Russian).
12. Kremer V. A. *Flotation reagent solutions. Physical and chemical properties and research methods*. Moscow, Nedra Publ., 1973. 249 p. (in Russian).
13. Janusz S. Laskowski From amine molecules adsorption to amine precipitate transport by bubbles: A potash ore flotation mechanism. *Minerals Engineering*, 2013, vol. 45, pp. 170–179. <https://doi.org/10.1016/j.mineng.2013.02.010>

Информация об авторах

Осипова Елена Олеговна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: osipovaelena81@gmail.com

Шевчук Вячеслав Владимирович – член-корреспондент, д-р хим. наук, зав. отделом минеральных удобрений. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

Information about the authors

Elena O. Osipova – Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: osipovaelena81@gmail.com

Viachaslau V. Shevchuk – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Head of the Department. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

В. В. Шевчук¹, З. А. Готто¹, А. С. Стромский², А. А. Стромский²

¹*Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

²*ООО «ЕвроХим-проект», Санкт-Петербург, Россия*

ОДНОСТАДИЙНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФАТА КАЛИЯ И ПЕРЕРАБОТКА ЩЕЛОКА

Аннотация. На основе термодинамических характеристик процесса проведен синтез сульфата калия из сульфата аммония и хлорида калия. Показано, что при стехиометрическом соотношении солей можно получить осадок с высоким содержанием сульфата калия при охлаждении суспензии во льду. Дополнительная промывка осадка и повышение расхода хлорида калия выше стехиометрической нормы позволяют получить сульфат калия выше 92 %. Приняты следующие условия получения сульфата калия в одну стадию: 110 % хлорида калия (10 % избыток), перемешивание при температуре выше 95 °С в течение 30 мин, перемешивание во льду (0 °С) 1 ч, частота вращения мешалки 500 об/мин, промывка осадка 15 % воды от массы влажного осадка, сушка промытого осадка при 70–80 °С в течение 1 ч. При выпарке получаемых растворов образуется двойная соль сульфата калия и аммония и сбросовый хлоридный раствор. Определена степень выпаривания раствора, при которой в осадок можно выделить двойную соль сульфата калия и аммония. При охлаждении выпаренной суспензии она составляет 30 %, а при горячем фильтровании 45 %.

Ключевые слова: сульфат калия, сульфат аммония, хлорид калия, переработка раствора, степень выпаривания

Для цитирования. Одностадийный способ получения сульфата калия и переработка щелока / В. В. Шевчук [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 226–235. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-226-235>

V. V. Shauchuk¹, Z. A. Hotto¹, A. S. Stromsky², A. A. Stromsky²

¹*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

²*ООО “EuroChem-projekt”, Saint-Petersburg, Russia*

ONE-STEP METHOD FOR OBTAINING POTASSIUM SULFATE AND PROCESSING OF LYE

Abstract. Method of obtaining potassium sulfate with basic substance content higher 92 % shown. Process conditions: 110 % KCl (10 % excess substance from stoichiometry), mixing at temperature higher 95 °C during 30 min, mixing at temperature 0 °C for 1 hour, stirrer speed 500 rpm, sludge washing 15 % water from wet sludge weight, drying the washed sludge at 70–80 °C during 1 hour. The degree of evaporation of the solution at which the double salt of potassium and ammonium sulfate precipitated was determined. The degree is 30 % at the evaporated suspension cooled, and is 45 % at hot filtration.

Keywords: potassium sulfate, ammonium sulfate, potassium chloride, solution processing evaporation degree

For citation. Shauchuk V. V., Hotto Z. A., Stromsky A. S., Stromsky A. A. One-step method for obtaining potassium sulfate and processing of lye. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 226–235. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-226-235>

Введение. Одним из методов получения бесхлорного удобрения сульфата калия является взаимодействие хлорида калия и сульфата аммония. Ниже представлены несколько способов получения этого соединения.

Безводный термохимический способ получения сульфата калия представлен в работе RU 2 057 711 С1 [1]. Сульфат калия получают из сульфата аммония и хлорида калия через образование двойной соли сульфата калия-аммония, которая позволяет избежать комкования и слипания реакционной массы, повысить качество продукта. Происходит это за счет подачи смеси исходных компонентов в среду сульфата калия, где вначале образуется двойная соль, которая в отличие от сульфата аммония не плавится при температуре 300–400 °С, а затем вступает в реакцию с хлоридом калия с образованием готового продукта.

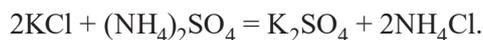
Существующие водные конверсионные технологии производства сульфата калия из хлорида калия и сульфата аммония также представляют собой двух- и более стадийные способы, заключающиеся в получении двойной соли сульфата калия-аммония на первой стадии, а на второй – получение целевого сульфата калия из двойной калий-аммониевой соли. В патенте RU 2 144 501 C1 представлены результаты исследования строения двойной соли [2]. Ученые установили, что двойная соль сульфатов калия-аммония представляет собой сульфат калия, в узлах кристаллической решетки которого находятся вместо ионов калия ионы аммония. Процесс замещения ионов аммония ионами калия обратим, протекает по диффузионному механизму и зависит от концентрации ионов калия и аммония в жидкой фазе, удельной поверхности твердой фазы и Ж:Т суспензии, продолжительности процесса и интенсивности перемешивания. Согласно примеру 1, на первой стадии получают осадок с содержанием K_2O 43,15 % и Cl-иона 2,6 %. После промывки 10 %-ным раствором сульфата калия получали двойную соль с содержанием 46,1 % K_2O и 1,3 % хлор-иона. Дополнительные две промывки 10 %-ным раствором сульфата калия позволили получить осадок с содержанием K_2O 50,62 % и 0,08 % хлорид-иона, 51,02 % K_2O без хлор-иона.

Патент RU 2 144 501 C1 является прототипом патента RU 2 209 768 C2 [3], который отличается промывкой двойной соли раствором щелочного агента, в результате чего образуется малодиссоциированная гидроокись аммония и выводится из зоны реакции замещения. Патент RU 2 133 220 C1 [4] является прототипом патентов RU 2 166 479 C1 [5] и RU 2 166 480 C1 [6], где на первой стадии получают двойную соль сульфата калия-аммония, затем отличаются в дальнейшей переработке. Для патента RU 2 133 220 C1 [4] состав двойной соли следующий, мас. %: 32,88 K^+ , 1,82 Cl^- , 0,02 Na^+ , 4,72 NH_4^+ , 50,86 SO_4^{2-} , 0,8 н.о. и 8,9 H_2O . В пересчете на сухое вещество содержание K_2O составляет 43,48 %. В этом способе реакция сульфата аммония с хлоридом калия осуществляется во флотомашине, позволяющей удалять шламы. Повышение содержания K_2O в готовом продукте осуществляется за счет обработки двойной соли раствором хлорида калия.

В патенте RU 2 166 479 C1 [5] указано, что после взаимодействия раствора сульфата аммония с суспензией флотационного хлорида калия получают двойную соль состава: K_2O – 45,5 %, хлор-ион – 1,72 %, н.о. – 0,58 %. После чего проводится дополнительная обработка осадка раствором сульфата калия с выделением сульфата калия, который растворяют нагретым раствором. Затем раствор осветляют от примесей и охлаждают с выделением целевого продукта – чистого сульфата калия без нерастворимых остатков или с их наименьшим содержанием. В патенте RU 2 166 480 C1 [6] представлен ионный состав двойной соли, %: 34,98 K^+ , 3,89 NH_4^+ , 1,31 Cl^- , 51,56 SO_4^{2-} , 0,1 Na^+ , 0,29 н.о., 7,97 H_2O . В пересчете на сухое вещество содержание иона калия составляет 38,01 % или 45,79 % K_2O .

В патенте CA 002758 B1 [7] показан способ получения сульфата калия свыше 95 % при полном отсутствии выпаривания. Однако и в этой работе получают двойную соль на первом при температурах 20–40 °C (1 вариант) и на втором менее 30 °C (2 вариант) этапах. Согласно этой работе, двойная соль содержит 88,51 % сульфата калия, что в пересчете на K_2O составляет 47,87 %. В патенте RU 2 167 815 C1 [8] описан способ с ретурным возвратом части жидкой фазы и двойной соли. И также получают двойную соль на первой стадии, которую обрабатывают раствором хлорида калия. Состав двойной соли не указан, а содержание в готовом продукте K_2O составляет 50,61 % и хлор-иона – 0,5 %. В другом патенте RU 2 144 000 C1 [9] наряду с получением сульфата калия получают и комплексное удобрение из образующейся жидкой фазы. Сульфат калия извлекают путем обработки раствором хлорида калия двойной соли.

Как видно в представленных работах, на первой стадии конверсии получают сульфат калия с содержанием K_2O не выше 48 %. Получение целевого сульфата калия проводят на следующих стадиях. В представленной работе показан способ получения сульфата калия в одну стадию с содержанием основного вещества в пересчете на K_2O более 49 %. Дополнительная обработка позволит получить готовый продукт с большим содержанием сульфата калия. В основе этого процесса лежит расчет термодинамических величин. Полученные расчеты указывают путь проведения конверсии. Образование сульфата калия осуществляется по следующей реакции:



Рассчитанные термодинамические параметры при стандартных условиях (298,15 °К) составляют: изменения энтальпии $\Delta H^\circ = -14,27$ кДж и изобарно-изотермического потенциала $\Delta G^\circ = -8,97$ кДж. Данная реакция является экзотермической. Отрицательные значения ΔH и ΔG свидетельствуют о возможности самопроизвольного протекания реакции в прямом направлении при низких температурах [10]. Согласно правилу смещения химического равновесия, при понижении температуры реакция смещается в сторону экзотермической реакции, следовательно, необходимо понижать температуру. При получении сульфата калия в две стадии вторую стадию также проводят при пониженной температуре. Растворение солей в воде при синтезе сопровождается поглощением тепла. В общем случае для смещения химического равновесия в сторону эндотермической реакции температуру реакционной системы необходимо повышать. С повышением температуры также увеличивается растворимость солей, что позволит при одном и том же количестве воды повысить число контактов между ионами солей, энергию активации молекул и соответственно скорость реакции. Еще одним фактором, позволяющим сместить реакцию вправо, является увеличение количества вещества, вступающего в реакцию синтеза. В патенте ВУ 1469 С1 [11] указан способ повышения содержания сульфата калия в готовом продукте за счет захлаживания смеси, которое, однако, проводят на второй стадии процесса промывки двойной соли раствором хлорида калия при температуре не выше 10 °С.

Цель работы – получить сульфат калия приемлемого качества в одну стадию, утилизировать образующийся щелок после синтеза.

Экспериментальная часть. В колбу помещали взвешенные навески сульфата аммония и хлорида калия, добавляли воду. В зависимости от условий проведения опытов режим добавления компонентов в колбу был различным. Затем смесь перемешивали, фильтровали и проводили анализы жидкой и твердой фаз. Анализ на ион калия проводили пламенным фотометрическим методом по ГОСТ 20851.3-93, анализы на азот – по ГОСТ 30181.6-94, на сульфат-ион – комплексонометрическим методом по ГОСТ 4389-72 и хлорид-ион – титриметрическим методом (титрование нитратом серебра в присутствии хромовокислого калия) по ГОСТ 4245-72.

Осадки продуктов синтеза высушивали в сушильном шкафу при 70–80 °С в течение 30 мин (кроме образцов, полученных в опытах № 1–8). Анализы компонентов в осадках представлены с учетом фильтрата, так как потеря массы при сушке составляет 0,1–0,3 г и количество вносимых солей с рассолом особо не повлияло на их содержание. Содержание K_2SO_4 во всех опытах представлено в пересчете на сухое вещество.

В табл. 1 представлены результаты исследований получения сульфата калия согласно правилам смещения химического равновесия. Одна из первых задач заключалась в подборе количества воды для проведения конверсии. Первые два опыта проводили при комнатной температуре, одинаковом количестве реагирующих веществ (соотношение компонентов соответствовало стехиометрии), но с различным количеством воды. В первом опыте готовили насыщенный раствор по хлориду калия, во втором – по хлориду аммония. Затем к растворам при перемешивании добавляли вторые соли: в первом опыте сульфат аммония, во втором – хлорид калия. В первом опыте содержание воды было выше, поэтому и осадок получился чище, содержание хлор-иона составило 1,62 %, а во втором – 13,13 %. Опыты 3 (насыщение по хлориду калия) и 4 (насыщение по сульфату аммония) проведены с подогревом и резким охлаждением смеси во льду при неизменном количестве компонентов.

Перемешивание смеси при 96 °С и 500 мин⁻¹ и при охлаждении составило по 30 мин. Эта операция позволила резко повысить выход сульфата калия в осадок: в 3-м опыте содержание иона калия составило 35,61 % и NH_4^+ 2,59 %, а в первом – 9,13 и 20,29 % соответственно. Промывка осадка, полученного в опыте 3, 15 % воды от массы осадка способствует повышению содержания сульфата калия до 90,7 %.

В серии опытов № 5–8 установлена зависимость составов продуктов реакции от температуры перемешивания. Количество воды соответствует насыщению по хлориду калия. В этом опыте и во всех последующих в реактор вводили сразу обе соли и добавляли нужное количество воды. Перемешивали при заданной температуре 30 мин и затем при охлаждении до 0 °С – 30 мин. С увеличением температуры содержание аммоний- и хлор-ионов снижается в твердой фазе (в опытах № 1–8 проводили анализ влажных осадков).

Таблица 1. Составы жидкой и твердой фаз при одностадийном синтезе K_2SO_4
 Table 1. Compositions of liquid and solid phases in one-stage synthesis of K_2SO_4

Номер опыта	Условия опыта	Температура, °С	Фаза	Содержание компонентов, %				
				K^+	NH_4^+	Cl^-	SO_4^{2-}	K_2SO_4
1	Насыщенный раствор KCl	20	ж	11,35	1,36	12,38	0,80	–
			тв	9,13	20,29	1,62	63,04	21,62
2	Насыщенный раствор $(NH_4)_2SO_4$	20	ж	5,52	–	18,13	–	–
			тв	29,73	–	13,13	–	–
3	Насыщенный раствор KCl,	96/0	ж	5,20	5,52	11,78	5,13	–
			тв	35,61	2,59	1,02	49,25	89,68
	Промытый осадок	тв	36,44	2,32	0,47	50,31	90,70	
4	Насыщенный раствор $(NH_4)_2SO_4$	96/0	ж	5,80	–	17,80	–	–
			тв	29,58	–	13,65	–	–
5	Насыщенный раствор KCl,	19/0	ж	5,04	5,54	12,21	4,40	–
			тв	36,51	3,35	1,60	51,60	87,43
6	Насыщенный раствор KCl,	40/0	ж	4,86	5,67	12,63	3,95	–
			тв	35,54	2,91	2,26	48,35	88,93
7	Насыщенный раствор KCl,	60/0	ж	4,84	5,58	12,50	3,87	–
			тв	35,96	2,96	1,79	49,63	88,69
8	Насыщенный раствор KCl,	80/0	ж	4,87	5,62	12,21	4,38	–
			тв	37,06	2,85	1,41	51,19	89,27
9	30 % солей	18/0	ж	4,73	5,45	11,67	4,50	–
			тв	39,94	3,12	1,16	55,79	89,00
10	25 % солей	17/0	ж	4,70	5,27	10,69	5,32	–
			тв	40,57	2,78	1,67	54,98	90,40
11	20 % солей	17/0	ж	4,65	4,91	10,33	4,78	–
			тв	40,74	2,64	1,29	55,33	90,79
12	30 % солей	60/0	ж	4,72	5,49	11,41	4,95	–
			тв	40,40	2,86	1,42	55,32	90,03
13	25 % солей	60/0	ж	4,98	5,31	10,87	5,51	–
			тв	40,49	2,79	1,30	55,41	90,23
14	20 % солей	60/0	ж	4,88	4,98	10,53	5,01	–
			тв	40,93	2,49	0,87	55,72	91,20
15	30 % солей	96/0	ж	4,84	5,01	10,89	4,53	–
			тв	40,47	2,74	0,66	56,12	90,19
16	25 % солей	96/0	ж	4,33	5,34	11,37	4,15	–
			тв	40,14	2,94	0,59	56,33	89,45
17	20 % солей	96/0	ж	4,83	4,75	10,47	4,40	–
			тв	40,91	2,47	0,64	55,97	91,17
18	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	22/0	ж	5,21	4,92	11,49	3,93	–
			тв	41,14	2,41	1,43	55,02	91,69
19	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	60/0	ж	5,24	4,97	11,66	3,87	–
			тв	41,05	2,41	0,85	55,69	91,48
20	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	5,30	5,00	11,57	4,14	–
			тв	41,23	2,28	0,62	55,87	91,87
21	Избыток KCl 10 %, вода в системе 62 %	96/0	ж	5,40	5,07	11,94	3,97	–
			тв	40,94	2,46	0,67	55,93	91,24
22	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	5,35	4,87	11,68	3,73	–
			тв	40,69	2,62	0,75	55,94	90,68
23	Избыток KCl 10 %, вода в системе 65 %	96/0	ж	5,42	4,73	11,04	4,30	–
			тв	40,97	2,43	0,59	56,01	91,30
24	Избыток KCl 20 %, вода в системе 62,4 %	98/0	ж	6,18	4,71	12,10	3,75	–
			тв	41,59	2,07	0,76	55,58	92,67

Номер опыта	Условия опыта	Температура, °С	Фаза	Содержание компонентов, %				
				K ⁺	NH ₄ ⁺	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻	K ₂ SO ₄
25	Избыток KCl 30 %, вода в системе 61,3 %	98/0	ж	6,29	4,56	12,60	2,81	–
			тв	42,01	1,80	0,56	55,63	93,61
26	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	4,95	4,85	11,93	2,84	–
			тв	40,98	2,47	1,02	55,53	91,33
	Промытый		тв	41,49	2,10	0,43	55,98	92,45
27	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	4,83	4,81	11,98	2,53	–
			тв	41,05	2,42	0,96	55,57	91,47
	Промытый		тв	41,52	2,08	0,38	56,02	92,53
28	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	5,10	4,94	12,05	3,11	–
			тв	41,07	2,40	0,85	55,68	91,53
	Промытый		тв	41,60	2,03	0,40	55,97	92,70
29	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	4,82	4,91	11,94	2,83	–
			тв	41,04	2,42	0,89	55,66	91,45
	Промытый		тв	41,60	2,03	0,39	55,98	92,71
30	Избыток KCl 10 %, вода в системе 63,5 %	96/0	ж	4,93	4,83	12,03	2,62	–
			тв	41,08	2,40	0,89	55,63	91,54
	Промытый		тв	41,49	2,10	0,38	56,04	92,45

Данными опытов № 9–17 показана зависимость выхода и состава осадка от температуры и количества воды в системе. Содержание хлорида аммония в предыдущей серии опытов составило примерно 16,6 %, а сумма солей в щелоче – около 27 %. Для расчетов расходов веществ принято, что в процессе синтеза весь хлорид аммония после проведения реакции остается в растворе и его содержание составляет 16,6 %, а сумма солей в растворе может составить 30, 25 и 20 %. Соотношение компонентов стехиометрическое. Условия проведения реакции такие же, как и в предыдущем опыте. Из полученных данных следует, что повышение температуры и количества воды в системе снижает выход осадка и содержание в осадке ионов аммония и хлора, увеличивает содержание сульфата калия. Как видно, повышение температуры при перемешивании способствует лучшему растворению солей и увеличению выхода сульфата калия. Понижение температуры увеличивает выход сульфата калия в осадок вследствие снижения его растворимости (при 0 °С составляет 6,9 %, а при 20 и 30 °С – 10 и 11,5 % соответственно).

Проведенные опыты подтверждают теоретическое предположение о смещении химического равновесия реакции в сторону образования сульфата калия при понижении температуры. В начале процесса идут эндотермические реакции растворения солей в воде и поэтому температуру необходимо повышать, а затем образуется сульфат калия и температуру необходимо снижать, поскольку эта реакция экзотермическая и растворимость сульфата калия понижается с охлаждением.

Смещению реакции в сторону образования сульфата калия способствует добавление хлорида калия в количестве выше стехиометрической нормы. Опыты № 18–23 проведены с 10 %-ным избытком от стехиометрии хлорида калия. Опыты № 18–20 показывают зависимость выхода и составов продуктов реакции при разных температурах и одинаковом количестве воды в системе, а опыты № 21–23 проведены при 96 °С и различном содержании воды в системе. Из приведенных данных видно, что повышение температуры реакционной среды и добавка хлорида калия способствуют снижению содержания ионов аммония и хлора в осадках, а различное содержание воды в системе на состав осадков влияет незначительно. Повышение количества воды немного снижает выход осадка. Содержание сульфата калия в осадках без учета фильтрата составляет около 92 %.

Приняты следующие условия получения сульфата калия в одну стадию: 110 % хлорида калия (10 % избыток от стехиометрии реакции), перемешивание при 100 °С в течение 30 мин, перемешивание при 0 °С 1 ч, частота вращения мешалки 500 мин⁻¹, промывка осадка 15 % воды от массы

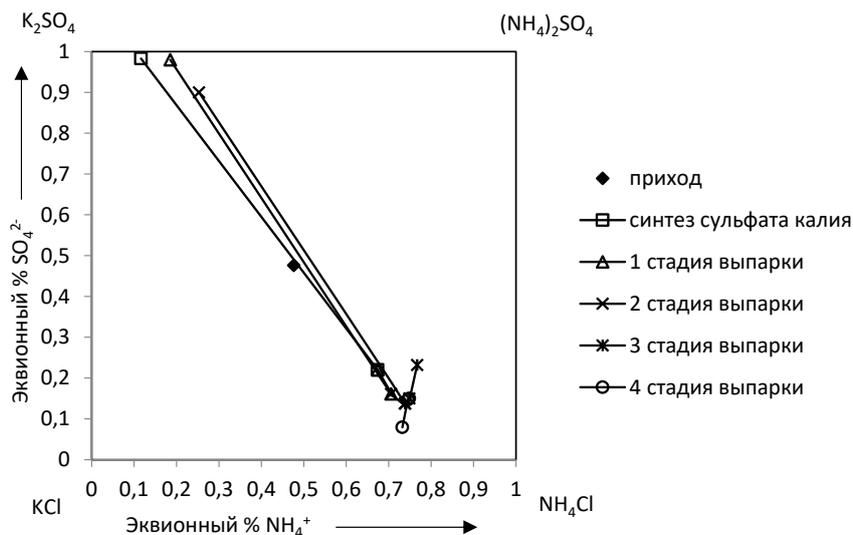


Рис. 1. Выпарка с охлаждением

Fig. 1. Evaporation with cooling

влажного осадка, сушка промытого осадка при 70–80 °С в течение 1 ч. В таком режиме наработан опытный образец сульфата калия (опыты № 26–30).

Проведенные исследования с 20- и 30 %-ным избытком хлорида калия (опыты № 24, 25) показали, что содержание иона аммония в осадках с учетом фильтрата составило 2,07 % (120 % KCl) и 1,8 % (130 % KCl), содержание сульфата калия в продукте – 93,6 %. Последнее значение почти соответствует содержанию аммоний-иона в готовом продукте, полученным в две стадии (1,67 %) [11]. Последние осадки водой не промывались. Таким образом, варьируя расходами воды и хлорида калия, а также промывкой осадка водой, можно добиться более высокого содержания сульфата калия в осадке и провести синтез в одну стадию.

Выпарка раствора. Проведена выпарка щелоков, полученных после синтеза сульфата калия, с целью регенерации непрореагировавших продуктов. Выпарку проводили под вакуумом при 60 °С, после чего суспензию охлаждали до 0 °С при перемешивании (частота вращения мешалки 300 мин⁻¹) в течение 30 мин. Результаты экспериментов представлены на рис. 1 (координаты составов представлены в эквивалент-индексах) и табл. 2.

На первой и второй стадиях процесса (суммарная степень выпаривания составила 29,27 %) в осадок выпадает двойная соль сульфатов калия-аммония, содержание иона хлора не превышает 5 % (на второй стадии). Это отмечается и на графике – точки составов осадков близко расположены к линии K₂SO₄ – (NH₄)₂SO₄. С увеличением степени выпаривания (3-я и 4-я стадии) резко повышается содержание хлорид-иона в осадке. Точки составов осадков расположены ближе к линии KCl – NH₄Cl. С увеличением степени выпаривания наблюдается концентрирование хлорида аммония в растворе. Составы щелоков на 3-й и 4-й стадиях выпарки практически не отличаются, что означает достижение эвтонического состава системы.

Таким образом, границей выделения двойной соли сульфатов калия и аммония будет служить выпарка на 30 % щелока, полученного после синтеза сульфата калия, с последующим охлаждением.

Исследования по выпарке проводили также с горячим фильтрованием: выпаривание щелока под вакуумом и перемешивание суспензии для снятия пересыщения при 80 °С и 300 об/мин в течение 30 мин. Результаты представлены в табл. 2. При выпаривании щелока на 30 % из раствора соли не выпадают. При дробном выпаривании на 37,75 % и дополнительно на 6,77 % из раствора выпадают сульфаты. При дальнейшем выпаривании на 4 % щелок концентрируется, уплотняется и фильтрация даже горячей суспензии под вакуумом достаточно длительна. Происходит некоторое охлаждение суспензии и из рассола начинают выпадать дополнительные соли (хлориды). После охлаждения из фильтрата выпадает смесь солей, содержащая в своем составе как

хлориды, так и сульфаты. Содержание хлорида аммония снижается с 27,4 до 22,4 %. В этом случае границей выделения двойной соли является выпаривание примерно на 45 %. Процесс выпаривания отображен на рис. 2. Координаты щелока, израсходованного на охлаждение, осадка и отфильтрованного щелока близки между собой, что так же как и в предыдущем опыте свидетельствует о приближении к эвтоническому составу смеси.

Т а б л и ц а 2. Выпарка щелоков

T a b l e 2. Lye evaporation

Номер опыта	Условия опыта	Степень выпарки, %	Фаза	Содержание компонентов, %				
				K ⁺	NH ₄ ⁺	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻	K ₂ SO ₄
Выпарка с охлаждением								
1	Синтез сульфата калия	–	ж	5,23	4,99	11,35	4,34	–
			тв	40,91	2,48	0,71	55,90	91,17
	1-я стадия	14,27	ж	5,34	5,90	13,79	3,59	–
			тв	38,40	4,02	0,86	56,72	–
	2-я стадия	15,00	ж	5,42	7,06	16,21	3,50	–
			тв	36,27	5,66	4,40	53,67	–
	3-я стадия	16,81	ж	5,61	7,70	17,19	4,11	–
			тв	15,89	24,13	47,55	19,45	–
4-я стадия	13,85	ж	5,83	7,88	17,72	4,14	–	
		тв	17,59	22,18	54,63	6,37	–	
Выпарка с горячей фильтрацией суспензии								
2	Синтез сульфата калия	–	ж	4,95	4,85	11,93	2,84	–
			тв	40,98	2,47	1,02	55,53	91,33
	1-я стадия	37,75	ж	7,20	7,80	18,41	4,67	–
			тв	38,84	3,78	1,12	56,26	–
	2-я стадия	6,77	ж	7,41	8,65	20,20	4,76	–
			тв	38,11	4,27	1,55	56,08	–
	3-я стадия	4,00	ж	7,60	9,25	21,28	5,14	–
			тв	36,18	7,26	19,83	37,25	–
Охлаждение	–	ж	6,00	7,56	17,79	3,39	–	
		тв	17,90	21,95	48,62	14,69	–	
3	Синтез сульфата калия	–	ж	4,83	4,81	11,98	2,53	–
			тв	41,05	2,42	0,96	55,57	91,47
	1-я стадия	46,7	ж	7,45	9,50	22,64	3,76	–
			тв	36,60	7,10	21,20	36,26	–
	Промытый	–	тв	37,15	6,20	18,85	38,60	–
	Охлаждение	–	ж	5,84	7,28	18,20	1,90	–
тв			12,42	24,77	51,82	13,51	–	
4	Синтез сульфата калия	–	ж	5,10	4,94	12,05	3,11	–
			тв	41,07	2,40	0,85	55,68	91,53
	1-я стадия	45,16	ж	7,40	9,26	22,06	3,86	–
			тв	38,32	4,15	1,66	55,87	85,39
	Промытый	–	тв	38,80	3,76	0,60	56,84	86,46
	Охлаждение	–	ж	5,82	7,41	18,06	2,42	–
тв			17,18	21,77	50,20	12,56	–	
5	Синтез сульфата калия	–	ж	4,82	4,91	11,94	2,83	–
			тв	41,04	2,42	0,89	55,66	91,45
	1-я стадия	45,12	ж	7,50	9,21	22,09	3,80	–
			тв	38,12	4,29	1,88	55,71	84,94
	Промытый	–	тв	38,57	3,92	0,90	56,61	85,96
	Охлаждение	–	ж	5,87	7,30	18,13	2,09	–
тв			18,12	21,27	49,18	13,29	–	

Окончание табл. 2

Номер опыта	Условия опыта	Степень выпарки, %	Фаза	Содержание компонентов, %				
				K ⁺	NH ₄ ⁺	Cl ⁻	SO ₄ ²⁻	K ₂ SO ₄
6	Синтез сульфата калия	–	ж	4,93	4,83	12,03	2,62	–
			тв	41,08	2,40	0,89	55,63	91,54
	1-я стадия	45,18	ж	7,61	9,24	22,12	3,97	–
			тв	38,04	4,32	1,66	55,98	84,76
	Промытый	–	тв	38,60	3,90	0,83	56,67	86,01
	Охлаждение	–	ж	5,86	7,46	18,38	2,15	–
тв			18,39	21,39	50,12	12,94	–	

В опытах № 3–6 представлены результаты выпарки с горячей фильтрацией щелоков, полученных после синтеза наработанной партии сульфата калия. Значительное повышение степени выпаривания более 45 % (опыт № 3) приводит к уплотнению щелока, увеличению времени фильтрации, охлаждению и выпадению хлоридов из рассола. Степень выпаривания других щелоков составила примерно 45 %, что позволило получить осадки с низким содержанием хлоридов. Отфильтрованные осадки двойной соли промывали водой в количестве 15 % от массы влажного осадка, что позволило снизить содержание хлорид-иона. При охлаждении фильтрата наряду с хлоридами в осадок выпадают и сульфаты.

Таким образом, вначале процесса выпаривания с охлаждением суспензии и без охлаждения можно выделить достаточно чистую двойную соль сульфата аммония и калия с низким содержанием хлорид-иона. При дальнейшем выпаривании и охлаждении до температуры 20–25 °С разделения на хлориды и сульфаты не происходит.

Заключение. Проведенными исследованиями показано, что высокая температура в начале синтеза, охлаждение смеси и повышенный расход хлорида калия способствуют снижению хлорид- и аммоний-ионов в осадке. По установленному режиму наработана опытная партия продукта с содержанием сульфата калия 92,45–92,71 %. Определена степень выпаривания щелоков, при

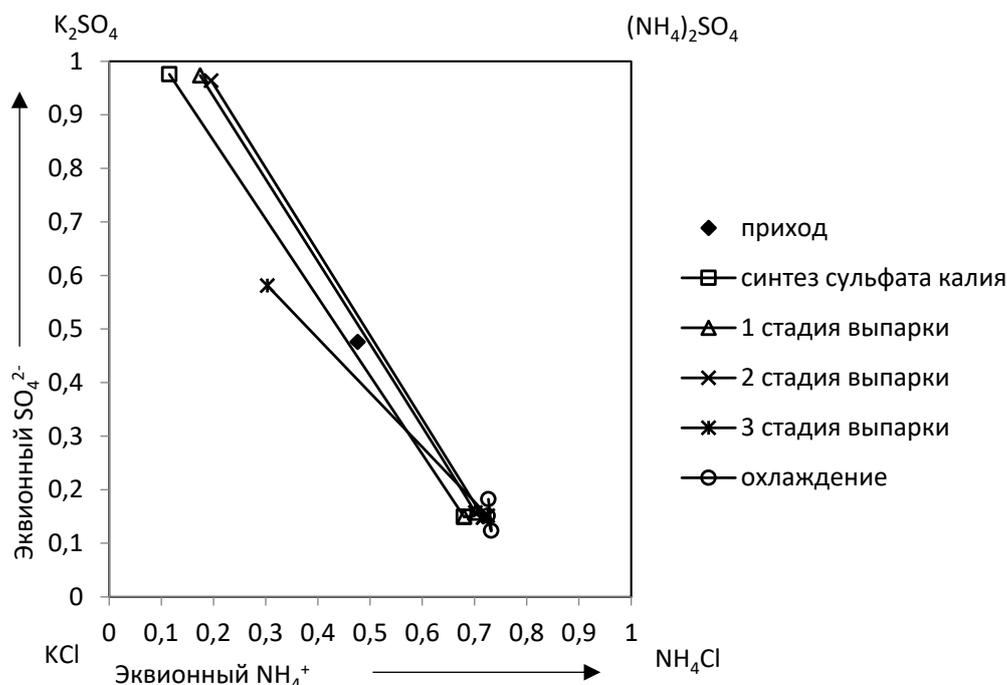


Рис. 2. Выпарка с фильтрацией горячей суспензии

Fig. 2. Evaporation with filtration of hot slurry

которой в осадок можно выделить двойную соль сульфата калия и аммония. При охлаждении выпаренной суспензии она составляет 30 %, а при горячем фильтровании – 45 %. Определен примерный состав эвтонической смеси. Процесс выпаривания графически представлен на диаграммах. Проведены выпарки щелоков наработанной партии сульфата аммония и получены осадки двойной соли и смеси солей.

Список использованных источников

1. Способ получения сульфата калия: пат. 2 057 711 Рос. Федерация : МПК⁶ C 01 D 5/08 / Ю. Н. Савватин [и др.]. – Оpubл. 10.04.1996.
2. Способ получения сульфата калия: пат. 2 144 501 Рос. Федерация : МПК⁶ C 01 D 5/08 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 20.01.2000.
3. Способ получения сульфата калия: пат. 2 209 768 Рос. Федерация : МПК⁷ C 01 D 5/08 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 10.08.2003.
4. Способ получения сульфата калия : пат. 2 133 220 Рос. Федерация : МПК⁶ C 01 D 5/08 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 20.07.1999.
5. Способ получения сульфата калия : пат. 2 166 479 Рос. Федерация : МПК⁷ C 01 D 5/08 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 10.05.2001.
6. Способ получения сульфата калия: пат. 2 166 480 Рос. Федерация : МПК⁷ C 01 D 5/08 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 10.05.2001.
7. Способ получения сульфата калия: пат. 002758 Канада : МПК⁷ C 01 D 5/08, C 01F 11/18, C 01 C 1/02, C 01 F 11/46 / Финни Робин. – Оpubл. 29.08.2002.
8. Способ получения сульфата калия: пат. 2 167 815 Рос. Федерация : МПК⁷ C 01 D 5/08 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 27.05.2001.
9. Способ получения сульфата калия и комплексного удобрения: пат. 2 144 000 Рос. Федерация : МПК⁷ C 01 D 5/08, C 05 D 1/02, C 05 G 1/10 / Ю. С. Сафрыгин [и др.]. – Оpubл. 10.01.2000.
10. Глинка, Н. Л. Общая химия / Н. Л. Глинка. – 17-е изд., исправленное. – Л. : Химия, 1975. – 712 с.
11. Способ получения сульфата калия: пат. 1469 Респ. Беларусь : МКИ⁶ C 01 D 5/08 / Т. И. Рутковская [и др.] – Оpubл. 16.12.1996.

References

1. Savvatin Yu. N., Sabirov R. Kh., Chernov V. S., Gerzhberg Yu. I. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 057 711, 1996 (in Russian).
2. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Rutkovskaya T. I., Poliksha A. M., Konoplev E. V., Makhnev V. B., Frolov N. P., Al'zhev I. A. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 144 501, 2000 (in Russian).
3. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Vybornova G. Yu. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 209 768, 2003 (in Russian).
4. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Rutkovskaya T. I., Poliksha A. M., Konoplev E. V., Makhnev V. B., Frolov N. P., Al'zhev I. A. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 133 220, 1999 (in Russian).
5. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Cherepanova T. I., Poliksha A. M., Konoplev E. V., Gnip V. A., Makhnev V. B., Matsov S. Ya., Frolov N. P., Al'zhev I. A. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 166 479, 2001 (in Russian).
6. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Cherepanova T. I., Poliksha A. M., Konoplev E. V., Gnip V. A., Makhnev V. B., Matsov S. Ya., Frolov N. P., Al'zhev I. A. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 166 480, 2001 (in Russian).
7. Finny Robyn. *Method for producing potassium sulfate*. Patent CA, no. 002758, 2002.
8. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Cherepanova T. I., Poliksha A. M., Konoplev E. V., Gnip V. A., Makhnev V. B., Matsov S. Ya., Frolov N. P., Al'zhev I. A. *Method for producing potassium sulfate*. Patent RU, no. 2 167 815, 2001 (in Russian).
9. Safrygin Yu. S., Osipova G. V., Buksha Yu. V., Timofeev V. I., Terent'eva G. I., Poliksha A. M., Chistyakov A. A., Konoplev E. V., Gnip V. A., Makhnev V. B., Frolov N. P., Al'zhev I. A. *Method for producing potassium sulfate and complex fertilizer*. Patent RU, no. 2 144 000, 2000 (in Russian).
10. Glinka N. L. *General Chemistry*. Leningrad, MEI Publ., 1975. 712 p. (in Russian).
11. Rutkovskaya T. I., Mirsa S., Timofeev V. I., Kalugin P. A., Ostrovskii L. K., Nemogai N. N., Osipova G. V., Safrygin Yu. S. *Method for producing potassium sulfate*. Patent BY, no. 1469, 1996 (in Russian).

Информация об авторах

Шевчук Вячеслав Владимирович – член-корреспондент, д-р хим. наук, зав. лаб. минеральных удобрений. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

Готто Земфира Акифовна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: zima.gotto@bk.ru

Стромский Анатолий Сергеевич – начальник технологического отдела. ООО «ЕвроХим-проект» (линия 26-я В. О., д. 15, корп. 2, Санкт-Петербург, Россия). E-mail: anatoly.stromsky@tomsproject.ru

Стромский Александр Анатольевич – вед. инженер. ООО «ЕвроХим-проект» (линия 26-я В. О., д. 15, корп. 2, Санкт-Петербург, Россия). E-mail: aleksandr.stromsky@tomsproject.ru

Information about the authors

Viacheslav V. Shauchuk – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Head of the laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

Zemfira A. Gotto – Scientific Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zima.gotto@bk.ru

Anatoly S. Stromsky – Head of the Technological Department. ООО “EuroChem-project” (line 26 V. I., h. 15, b. 2, Saint-Petersburg, Russia). E-mail: anatoly.stromsky@tomsproject.ru

Aleksandr A. Stromsky – Lead Engineer. ООО “EuroChem-project” (line 26 V. I., h. 15, b. 2, Saint-Petersburg, Russia). E-mail: aleksandr.stromsky@tomsproject.ru

ОБЗОРЫ
REVIEWS

УДК 678.033.2; 621.792.053
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-236-252>

Поступила в редакцию 13.01.2021
Received 13.01.2021

И. А. Латышевич¹, Е. И. Гапанькова¹, Н. Г. Козлов¹, А. В. Полховский²

¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*
²*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь*

**СВЯЗУЮЩИЕ ДЛЯ ПРОПИТКИ ВОЛОКНИСТЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ
ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПРЕГОВ**

Аннотация. Представлен обзор научно-технической информации российских и зарубежных периодических изданий, патентов в области применения различных материалов при производстве препрегов. Приводятся данные о мировых производителях, применяемых технологиях. Препрег – это полимерный композитный материал, основой в котором выступают углеродные или стеклоткани. Технология его получения заключается в пропитывании армирующего материала специальным связующим составом, зачастую смолой, в неотвержденном или частично отвержденном состоянии. Особое внимание уделяется полимерным композиционным материалам, в частности, на основе стеклянных волокон. Связующее представляет собой раствор органических веществ, применяемый в качестве пропиточного состава. Сочетание волокнистых наполнителей и пропитывающего состава позволяет легко формировать конечный продукт. Основными областями применения препрегов являются автомобильная промышленность, строительство, транспорт, спортивный инвентарь и другие отрасли народного хозяйства. Показано, что композиционные материалы имеют ряд преимуществ, в том числе экономических. Согласно проведенному научному и патентному поиску наиболее распространенными компонентами полимерных композиционных материалов являются эпоксидная смола и отвердители различного типа.

Ключевые слова: препрег, связующее, смола, отвердитель, полимерный композиционный материал

Для цитирования. Связующие для пропитки волокнистых наполнителей при производстве препрегов / И. А. Латышевич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 236–252. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-236-252>

I. A. Latyshevich¹, A. I. Hapankova¹, N. G. Kozlov¹, A. V. Polkhovsky²

¹*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*
²*Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus*

**BINDERS FOR IMPREGNATION OF FIBROUS FILLERS
IN THE PRODUCTION OF PREPREGS**

Abstract. The article presents a review of the scientific and technical information from Russian and foreign periodicals, patents for inventions in the field of using various materials for the production of prepregs. Data on global manufacturers and applied technologies are provided. Prepreg is a polymer composite material based on carbon or glass fabrics. The technology for its production consists in impregnating the reinforcing material with a special binder. Typically, it is the resin in an uncured or partially cured state. Particular attention to polymer composite materials based on glass fibers is paid. The binder is a solution of organic substances, which is used as an impregnating agent. The combination of fibrous fillers and impregnating composition makes it easy to shape the final product. It is showed that the main areas of prepreg applications are the automotive industry, construction, transport, sports equipment, as well as various sectors of the national economy. The composite materials are shown to have a number of advantages, including economic ones. According to the conducted scientific and patent search, the most common components of polymer composite materials are epoxy resin and various types of hardeners.

Keywords: prepreg, binder, resin, hardener, polymer composite material

For citation. Latyshevich I. A., Hapankova A. I., Kozlov N. G., Polkhovsky A. V. Binders for impregnation of fibrous fillers in the production of prepregs. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 2, pp. 236–252 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-236-252>

Введение. Современные композитные материалы обладают свойствами, превышающими по некоторым показателям свойства традиционно применяемых материалов (стали, алюминиевых и титановых сплавов, древесины), причем, чем выше удельные характеристики композита, тем легче или прочнее конструкция. Уникальность композитов также состоит в том, что можно заранее спроектировать материал таким образом, чтобы придать изделию из него свойства, необходимые для конкретной области применения. Благодаря этим свойствам, они могут применяться практически во всех отраслях промышленности.

Постоянный уровень развития техники вызывает необходимость создания новых материалов, обладающих особыми, не присущих природным материалам, свойствами. К таким новым материалам относят композитные материалы.

Композиционные материалы – многокомпонентные материалы, состоящие из полимерной, металлической, углеродной, керамической или другой основы (матрицы), армированной наполнителями из волокон, нитевидных кристаллов, тонкодисперсных частиц и др. Путем подбора состава и свойств наполнителя и матрицы, их соотношения, ориентации наполнителя можно получить материалы с требуемым сочетанием эксплуатационных и технологических свойств. В качестве наполнителей служат или высокопрочные волокна, или частицы различной дисперсности, пропитанные связующим в неотвержденном или полутвержденном состояниях. Армирующие наполнители воспринимают основную долю нагрузки композиционных материалов. К достоинствам полимерных композиционных материалов по сравнению с традиционными материалами можно отнести: стойкость против гниения, нагрева, коррозии; высокую удельную прочность и жесткость; легкость ремонта; более дешевые (чем для металлов) пресс-формы; увеличенный срок службы. Полимерные композиционные матрицы конкурируют с металлическими изделиями и превосходят последние по такому показателю, как масса. Композиционные материалы позволяют получать изделия сложной формы со значительно более низкими затратами.

Армирующий (волоконный) наполнитель обеспечивает прочность и жесткость. Связующее придает материалу монолитность, способствует эффективному использованию механических свойств волокна и равномерному распределению усилий между волокнами, защищает волокно от химических, атмосферных и других внешних воздействий, а также воспринимает часть усилий, развивающихся в материале при работе под нагрузкой. Кроме того, связующее придает материалу способность получать изделия различных форм и размеров.

Одним из наиболее продвинутых методов изготовления композитных компонентов является использование препрегового армирования волокна, отвержденного под воздействием тепла и давления. Используя препреги, становится доступным производство деталей профессионального исполнения с высоким качеством поверхности, низким содержанием смолы и отличными структурными характеристиками. Пропитанное волокно легко обрабатывается, разрезается и точно укладывается в детализированные сложные формы. В общем препреговая технология – процесс идеальный для изготовления небольших сложных деталей, которые намного сложнее делать при использовании альтернативных процессов, например, традиционного ламинирования, вакуумной упаковки или заливки смолой.

Препрег – это полимерный композитный материал, основой в котором выступают углеродные или стеклоткани. Технология которого заключается в пропитывании армирующего материала специальным связующим составом, зачастую смолой в неотвержденном или частично отвержденном состоянии. Связующее представляет собой раствор органических веществ, применяемый в качестве пропиточного состава. Сочетание волокнистых наполнителей и пропитывающего состава позволяет легко формировать и обрабатывать материал. Применение препрега актуально при создании гибких и одновременно с тем легких конструкций, которые требуют повышенной прочности, что в свою очередь и расширяет области применения препрега: авиация (при изготовлении лопастей, корпусов самолетов) [1, 2], автомобилестроение (капоты, спойлеры) [3–5], электронике [6, 7], при протезировании, изготовлении медицинской техники и лопастей ветроэнергетических установок [8–10], спортивного инвентаря, а также для бытовых нужд [11]. Поэтому сейчас производство препрега набирает обороты, создаются новые материалы на их основе. С целью изучения разработок в данной области проведен литературный и патентный поиск,

результатом которого стал анализ рецептур эпоксидных композиций для изготовления препрегов, а также способов их получения, свойств и областей применения.

Основная часть. Связующее в полимерных композиционных материалах (ПКМ) выполняет следующие функции: 1) перераспределяет напряжения между армирующими элементами; 2) обеспечивает фиксацию формы; 3) обеспечивает условие монолитности композиционной конструкции; 4) улучшает технологические и эксплуатационные свойства.

Композиция [12] содержит, мас. ч.: 100 эпоксидной смолы (ЭС), 3–40 латентного сшивающего агента (активен при температуре <100 °С) и 10–40 сшивающего агента на основе ароматического и/или алициклического амина. Препрег получают пропиткой волокнистого армирующего материала композицией с последующим предварительным отверждением в форме.

Связующее [13] содержит, мас. ч.: 40–60 эпокситрифенольная смола, 25–35 низкомолекулярная диановая ЭС, 3–6 высокомолекулярная диановая ЭС, 5,5–7,0 дициандиамида, 0,05–2 бис-(N,N'-диметилкарбамид)дифенилметан, 0–90 растворитель, 1–6 двуокись кремния. Препрег изготавливают формованием с содержанием 30–42 % полученного связующего и 58–70 % волокнистого наполнителя (стеклянные, органические или углеродные нити, жгуты, ткани, ленты или их сочетание).

Изучены физико-химические свойства композиции [14] с использованием нафталин-фенил-эпоксидной смолы. Получен композиционный материал с использованием медного ламината и исследованы его механические свойства.

В предлагаемом непрерывном способе [15], обеспечивающем высокое качество ламинированной плиты и производительность, подготовленный препрег с помощью валков подают вертикально вниз. Затем на нагретый препрег с помощью подающих валков наносят металлическую фольгу, покрытую слоем липкого лака на основе бисфенольной эпоксидной смолы с молекулярной массой ≥ 10000 и бисфенольной эпоксидной смолы с эпоксидным эквивалентом ≤ 500 и отверждающего агента. Далее препрег обжимают валками, покрытыми слоем эластичного материала, и приклеивают фольгу к препрегу.

Способ получения препрега [16], включающий обработку стекловолокнистого наполнителя, содержащего замасливатель – «парафиновая эмульсия», пропитку наполнителя полимерным связующим, отличается тем, что обработку стекловолокнистого наполнителя осуществляют воздействием тлеющего разряда переменного тока частотой 50 Гц, силой 50–100 мА, при продолжительности экспозиции от 30 до 90 с, при давлении рабочего газа-воздуха от 1 до 20 Па, путем его помещения в области катодного падения. В качестве стекловолокнистого наполнителя используют стеклоткань, связующее на основе преимущественно эпоксидных, эпоксиуретановых и полиэфирных смол. Полученный препрег предназначен для переработки в стеклопластик.

Проведены исследования климатической стойкости стеклотекстолитов на основе различных эпоксидных связующих [17]: СТ-69Н(М)-14, СТ-ЭНФБ-2М-14, СТ-2227-14, СТ-КМКС 2М.120-Т-10-14 (клеевой препрег КМКС на основе пленочного клея ВК-36р). В качестве наполнителя используется стеклоткань сатинового переплетения (Т-10-14) из нитей алюмоборосиликатного стекла с замасливателем N14. С целью повышения климатической стойкости стеклотекстолитов была апробирована новая стеклоткань Т-10(ВМП)-4с на основе высокопрочного магнезиально-алюмосиликатного стекла ВМП и замасливателя N4с. Определение свойств стеклотекстолитов (прочностных характеристик, водопоглощения) и микроструктуры проводилось в исходном состоянии, после кипячения в воде в течение 2 и 7 ч (экспресс-метод определения влияния влаги на материал), выдержки в условиях повышенной влажности и температуры, а также после года натурной экспозиции на климатических станциях в Геленджике, Сочи и Москве. Показано, что наибольшей стабильностью отличаются стеклотекстолиты на основе связующего УП-2227 и клеевого препрега КМКС; использование высокопрочной стеклоткани Т-10(ВМП)-4с позволяет повысить эксплуатационные характеристики стеклотекстолитов.

Композиция [18], используемая при изготовлении микропроцессоров (для различных частот), содержит цианат, имеющий >2 цианогрупп, фенол, полифениленовый эфир и неорганический наполнитель, обработанный полисилоксаном. Лак [19] для слоистого материала или препрега состоит из термообработанной смеси, содержащей ЭС, дициандиамида и соединения, имеющие имидазольное кольцо, в количестве 0,001–0,03 % от ЭС.

Эпоксидная композиция [20] в виде препрега или премикса с неорганическим наполнителем, обладающая высокой технологичностью и сопротивлением возгоранию, содержит кроме ЭС, фенольный новолак и ускоритель. Наполнитель – порошок стекла или кремнезем. Препрег получают пропиткой раствором указанного состава стеклянной ткани.

В качестве связующего [21] используют композицию, включающую, мас. ч.: 100 – N,N,N',N'-тетраглицидилдиамино-3,3'-дихлордифенилметан, 44 – 4,4'-диаминодифенилсульфон, 0,01–1 – фуллерен C_{2n}, где n = 30, 0,1–1,5 – открытые углеродные нанотрубки, 0,5–10 – фуллероидный многослойный наномодификатор «Астрален», 0,02–0,5 – аминопроизводное фуллерена C₆₀, полученного взаимодействием фуллерена C₆₀ с гептиламином (ГА) брутто-формулы C₆₀(ГА)₆. Препрег содержит, мас. %: 24–50 – полимерное связующее и 50–76 – волокнистый наполнитель (углеродные, органические и/или стеклянные жгуты, ткани, ленты).

Связующее [22] включает следующее соотношение компонентов, в мас. ч.: 50,0–100,0 – полифункциональная (эпокситрифенольная или эпоксиноволачная) ЭС, 1,5–3,6 – отвердитель (комплексное соединение трехфтористого бора с бензиламином) и 30,0–50,0 – продукт взаимодействия эпоксидной диановой смолы или смеси эпоксидных диановых смол с соединением, выбранным из группы, включающей продукты поликонденсации гликолей с диметилтерефталатом, фенолформальдегидную смолу, бутадиенакрилонитрильный каучук или их сочетание. Дополнительно связующее содержит органический растворитель. Препрег включает следующее соотношение компонентов, мас. %: 30,0–50,0 – эпоксидное связующее и 50,0–70,0 – волокнистый наполнитель.

Рассмотрен опыт применения эпоксивинилэфирных смол [23] Дион 9100, Дион 9700, а также эпоксифумаровой смолы Дион 6694 для изготовления стеклопластикового оборудования на Новокуйбышевском нефтеперерабатывающем заводе. Приведены технологические показатели неотвержденных смол, а также свойства этих смол в отвержденном состоянии. Эти смолы могут быть использованы для изготовления таких материалов, как премикс и препрег для прямого прессования изделий сложной формы.

Процесс изготовления препрега [24] состоит в пропитке жгутовой ткани (крутка основы 0, крутка утка 2–3 на 1 м, ширина прядей основы и утка 3–20 мм, отношение ширины к толщине ≥ 20) полимерным связующим (фенолформальдегидная смола) и сушкой. При этом число точек пересечения волокон основы и утка равно 2000–70000 (2500–25000) на 1 м², а раствор полимера содержит ≤ 20 % растворителя. В качестве связующего может использоваться полиамид, который в виде волокон вводят в пряжи основы и утка, обеспечивающий их склеивание, так как плавится при температуре ~ 140 °С. Ткань из углеродных и других волокон сушат горячим воздухом. Возможно приклеивание к жгутовой ткани нетканого материала и двухстороннего покрытия в виде отслаиваемой бумаги.

Композиция [25] содержит соединение, имеющее 1,8–3 фенольных групп, способных реагировать с эпоксидной смолой, а также более 0,8 атомов Р и эпоксидную смолу, имеющую 1,8–2,6 эпоксигрупп, отвердитель и неорганический наполнитель, у которого температура разложения >400 °С, средний диаметр частиц 0,05–5 мкм. Примерный состав, мас. ч.: 45 – продукт реакции нафталинсодержащей бифункциональной эпоксидной смолы EPICLON-HP 4032 (эпоксидный эквивалент 150) и дифенилфосфинилгидрохинона в соотношении 70:30, содержащий также 0,2 трифенилфосфина; 55 – эпоксидная смола FSX-220 (эпоксидный эквивалент 220); 70 – наполнитель FB-1 SDX (SiO₂, средний диаметр частиц 1,5, температура разложения >500 °С); 50 – Al(OH)₃ C305 (средний диаметр частиц ~ 5 , температура разложения – 270 °С), обработанный глицидоксипропилтриметоксисиланом; 42 – дициандиаמיד; 0,1 – 2-этил-4-метилимидазол; 46 – метоксипропанол и 50 – диметилформаид. Материал имеет высокую термостойкость, огнестойкость и степень поглощения УФ-излучения 70 %.

Связующее [26] для пропитки волокнистого наполнителя содержит, мас. %: 33,3–41,4 – ненасыщенная полиэфирная смола, 58,6–66,7 – триаллилцианурат или триаллилизотиоцианурат. Препрег на основе полученной композиции и волокнистого наполнителя включает, мас. %: 55–70 – волокнистого наполнителя, 30–45 – связующего.

Связующее [27] содержит, мас. ч.: 18–50 – диановая ЭС или ее смесь с диглицидиловым эфиром диэтиленгликоля, 18–60 – полифункциональная ЭС или ее смесь с триглицидиловым эфиром

1,1,1,3-три(оксифенил)пропана или тетраглицидиловый эфир 3,3-дихлор-4,4-диаминодифенилметана, 18–34 – бромсодержащая ЭС или смесь диглицидилового эфира тетрабромдифенилолпропана, его димера и тримера с хлоргидриновым эфиром в соотношении (3–4):1:(0,2–08):(0,5–06), 3–6 – *бис*-N,N-(диметилкарбамино)дифенилметан, 70–105 – спирто-ацетоновая смесь. Препрег на основе полученного связующего включает, мас. %: 30–42 – эпоксидное связующее, 58–70 – волокнистый наполнитель (стеклянные, органические, углеродные нити, жгуты, ленты, ткани).

Связующее [28] содержит, мас. ч.: 100 резольная ФФС (продукт взаимодействия фенола и параформальдегида с содержанием $H_2O \leq 10\%$ и нелетучих $\leq 86\%$), 33–100 – новолачная ФФС, 33–130 – ацетон. Препрег на основе полученного связующего включает, мас. ч.: 20–80 – связующее, 28–48 – стеклоткань.

Связующее [29] содержит, мас. %: 24,8–42,1 (21,6–49,5) – N,N'-тетраглицидил-4,4-диамино-3,3-дихлордифенилметан, 11,5–25,8 (16,1–32,4) – триглицидил-аминофенол (диглицидиловый эфир бисфенола А), 25,8–41,3 (3,5–27) – N,N-гексаметиленбисмалеимид, 17,4–22,6 (19–25,8) – 4,4-диаминодифенилсульфон. Препрег на основе полученного связующего включает, мас. %: 20–48 – связующее, 52–80 – волокнистый наполнитель (стеклоткань, углеродные жгуты).

Изучено влияние условий получения препрега на пористость и свойства при растяжении композита полиимид/стеклоткань [30]. Стеклоткань пропитывают раствором полиамидокислоты Skybond 703, разбавленным N-метилпирролидоном. Препрег сушат при 100°C в течение 2–24 ч. Получают ламинат способом наслоения. Показана зависимость пористости и свойств при растяжении конечного ламината от остаточного содержания растворителя в препреге. Оптимизированы условия получения препрега.

Волокнистый препрег [31] для изготовления износостойкого полимерного композиционного материала, выполненный в виде волокнистой основы из плавких и неплавких волокон. При этом часть плавкого волокна комплексной нити может быть заменена порошком или гранулами из плавкого материала комплексной нити, причем содержание порошка или гранул выбрано в количестве 0,11–0,92 от количества плавкой нити. Предложен также препрег отличающийся тем, что содержание полиоксиадиазольного волокна в его смеси с хлопчатобумажным волокном комплексной нити выбрано от 20 до 80 мас. ч. Представлен препрег, дополнительно содержащий терморезистивное связующее в количестве 9–87 мас. ч., в качестве которого используют фенолоформальдегидную смолу в виде новолачной формы, или фенолформальдегидную смолу в виде резольной формы или полиэфирную смолу, а при использовании новолачной формы фенолформальдегидной смолы в качестве отверждающего агента дополнительно применяют гексаметилентетрамин в количестве 5–18 мас. ч. от содержания терморезистивного связующего, а препрег выполнен в виде листа (ткани), ленты, холста, нетканого материала или резаной нити. Известна композиция, дополнительно содержащая порошковый наполнитель – оксид кремния в форме белой аморфной сажи (аэросила), или маршалита, или коллоидного кремнезема в количестве от 0,01 до 14,95 мас. ч. с размерами частиц от 3 до 10000 нм. Возможно содержание адгезива – поливинилацетата или поливинилбутираля в количестве от 0,01 до 11,85 мас. ч. или олеиновая кислота, или стеарат цинка, или стеарат кальция в количестве от 0,01 до 2,05 мас. ч.

Формовочный материал [32] содержит пучок непрерывного усиливающего волокна, форполимер полиариленсульфида, содержащий по меньшей мере 50 % циклического полиариленсульфида и имеющий среднюю молекулярную массу менее 10 000 или полиариленсульфид со средней молекулярной массой 10 000 и степенью дисперсности 2,5 и термопласт. Препрег содержит полимерную композицию, включающую форполимер полиариленсульфида, который пропитывает усиливающее волокно.

Связующее [33] включает, мас. %: 95–99 – продукт взаимодействия диангида бензофенон-3,3-4,4-тетракарбоновой кислоты и *m*-фенилендиамина, 1–5 – модифицирующая добавка [полидиметил (*j*-аминопропилэтокси) фенилсилазан]. Связующее может дополнительно содержать 2–5 % *j*-аминопропилтриэтоксисилана. Препрег на основе полученного связующего включает, мас. %: 25–40 – связующее, 60–75 – волокнистый наполнитель.

Препрег [34] содержит, мас. %: 40–60 – эпоксикаучуковое, фенолкаучуковое или эпоксисульфоновое связующее, 60–40 – арамидный наполнитель (ткани сатинового, саржевого и полотняного переплетения из волокон СВМ и Русар).

Препрег [35] антифрикционного органопластика содержит, мас. %: 15–24 – фенольно-каучуковое связующее и 76–85 – тканый наполнитель. Связующее [36] для приготовления препрегов представляет собой продукт взаимодействия полиамидокислоты и эпоксидно-новолачного олигомера при следующем соотношении компонентов: полиамидокислоты 1–20 %, эпоксидно-новолачный олигомер остальное.

Наномодифицированное связующее [37] содержит, мас. %: 0,01 – фуллерен C_{60} , 0,1 – открытые углеродные нанотрубки НТА, 0,5 – фуллероидный многослойный наномодификатор НТС – Астрален и 0,02 – аминопроизводное фуллерена C_{60} . Композицию диспергировали в органическом разбавителе и полученную суспензию подвергали ультразвуковой обработке в ванне наружного излучения. Далее полученную суспензию углеродных наночастиц вводили в 100 мас. ч. эпоксиаминной смолы ЭХД (N,N,N',N'-тетраглицидилдиамино-3,3'-дихлордифенилметан), к смеси добавляли 44 мас. ч. отвердителя (4,4'-диаминодифенилсульфон), перемешивали и таким путем получали полимерное связующее. В патенте также раскрывается состав полимерного связующего, включающего мас. ч.: 100 – эпоксидный олигомер (N,N,N',N'-тетраглицидилдиамино-3,3'-дихлордифенилметан), 44 – отвердитель (4,4'-диаминодифенилсульфон), 0,01–10 – фуллерен C_{2n} , где n не менее 30, 0,1–1,5 – открытые углеродные нанотрубки и 0,5–10 – фуллероидный многослойный наномодификатор Астрален, при этом полимерное связующее дополнительно содержит 0,02–0,5 мас. ч. аминопроизводного фуллерена (продукт химического взаимодействия фуллерена C_{60} с гептиламином). Препрег содержит, мас. %: 24–50 – полимерное связующее и 50–76 – волокнистый наполнитель.

Связующее [38] получают растворением высокомолекулярной ЭС в истинном растворе твердой ЭС, затем растворяют фосфорсодержащую ЭС в кетоновом растворителе. Вводят полученный раствор фосфорсодержащей ЭС в жидкую ЭС на основе бисфенола А. Добавляют в эту смесь латентный отвердитель и ускоритель. Совмещают раствор высокомолекулярной ЭС со смесью по меньшей мере из одной жидкой ЭС, фосфорсодержащей ЭС, отвердителя и ускорителя. Изобретение обеспечивает получение связующего с улучшенными адгезионно-когезионными характеристиками и препрег с повышенной стойкостью к горению.

Препрег [39], включающий связующее – эпоксидную клеевую композицию, содержащую эпоксидиановую смолу или ее смесь с одной или несколькими эпоксидными смолами, выбранными из группы N,N-тетраглицидиловое производное 3,3'-дихлор-4,4'-диаминодифенилметана, полиглицидилпроизводное низкомолекулярного фенолформальдегидного новолака, триглицидилпроизводное парааминофенола, отвердитель – дициандиамида и полиарилсульфон и волокнистый углеродный наполнитель при соотношении компонентов, мас. %: клеевая композиция 30–60, наполнитель 40–70, отличающийся тем, что в качестве волокнистого углеродного наполнителя он содержит обработанный эпоксидным аппретом наполнитель на основе углеродных жгутов, имеющих не более 2 круток на метр, линейную плотность 100–72000 текс и состоящих из элементарных волокон с прочностью 3000–4500 МПа. Наполнитель на основе углеродных жгутов выполнен в виде ленты с редким утком из органических или неорганических волокон.

Предложена полимерная композиция [40], которую можно использовать для формирования препрега, имеющего достаточную гибкость для предупреждения растрескивания. Композиция содержит первый терморезактивный цианатный полимер, второй терморезактивный цианатный полимер с более низкой молекулярной массой, чем первый, эпоксидную смолу арилалкильного типа, абсорбция влаги которой ниже, чем у обоих полимеров. Препрег изготавливают пропиткой основного листового материала полимерной композицией, а слоистый материал укладкой металлической фольги на препрег и формованием при нагреве и давлении.

Связующее [41] содержит, г: 24–55 – эпоксиноволачная смола, 27–32 – азотсодержащая ЭС, 30–32 – 4,4'-диаминодифенилсульфон, 5–10 – диглицидиловый эфир диэтиленгликоля, 2–5 – продукт конденсации гликолей с диметилтерефталатом. Эпоксидное связующее может дополнительно содержать органический растворитель (ацетон) в количестве 70–100 ч. Препрег на основе полученного связующего включает, мас. %: 30–50 – эпоксидное связующее, 50–70 – волокнистый наполнитель (углеродные жгуты, ленты, ткани).

Композиция [42] содержит, мас. %: 42,8–45,5 – N,N,N',N'-тетраглицидил-4,4'-диамино-3,3'-дихлордифенилметана, 18,3–19,5 – полифункциональная новолачная ЭС, 18,8–23 – 4,4'-диами-

нодифенилсульфон и 15,3–16,2 – N,N'-гексаметиленбисмалеимид. Препрег содержит, мас. %: 17–51,4 – связующее и 48,6–83 – наполнитель.

Способ изготовления препрега [43] включает пропитку тканого наполнителя 65–75 %-ным раствором фенолформальдегидной смолы, отжим через вращающиеся отжимные валки, сушку радиационным методом при 130–160 °С. Затем наносят слой полимерного связующего с концентрацией 81–88 % на внешнюю сторону препрега при избыточном давлении и термообработывают препрег при 160–180 °С. Способ позволяет изготавливать препреги с асимметричным наносом полимерного связующего на основе тканей из углеродных, стеклянных, органических волокон или их сочетаний, с высокими прочностными характеристиками получаемых изделий.

Связующее [44] содержит, мас. ч.: 10–20 – низкомолекулярная эпоксидиановая смола, 3–6 – высокомолекулярная ЭС, 3–5 – бис(N,N'-диметилкарбамид) дифенилметана, 15–25 – ЭС, 16–24 – ЭС на основе тетрабромдиана, 0–50 – растворитель (смесь алифатического спирта и ацетона в соотношении 1:2).

Эпоксидное связующее [45] для полимерных композиционных материалов содержит, мас. ч.: 85–100 – эпоксиноволачная смола, 85–100 – азотсодержащая ЭС, 85–90 – отвердитель, представляющий собой продукт взаимодействия 4,4'-диаминодифенилсульфона с карбоксилированными нанотрубками при их соотношении 100:(1–10), 5–20 – продукт конденсации гликолей с диметилтерефталатом. Препрег содержит, мас. %: 30–50 – эпоксидное связующее, 50–70 – волокнистый наполнитель (углеродные жгуты, ленты, ткани).

Связующее [46] содержит, мас. ч.: 100 – смесь ЭС, 30–40 – отвердитель, 5–30 – функционализированный полиэфирсульфон. В состав смеси ЭС входят, мас. ч.: 40–60 – бифункциональная диановая смола, 10–20 – эпоксиноволачная смола, 30–40 – тетрафункциональная смола.

Жидкая термореактивная композиция [47], предназначенная для изготовления препрегов, содержит соединение бифенилтетракарбоновой кислоты (низшие алифатические алкиловые эфиры 2,3,3',4'-бифенилтетракарбоновой кислоты и/или 2,2',3,3'-бифенилтетракарбоновой кислоты), ароматический диамин, низший алифатический алкиловый эфир 4-(2-фенилэтинил)фталевой кислоты и органический растворитель (низший алифатический спирт).

Полимерная композиция [48] для изготовления препрегов содержит, мас. ч.: 100 – ЭС, 41–80 – гранулированный термопласт, 20–50 (в пересчете на диаминодифенилсульфон) – микрокапсулированный диаминодифенилсульфон. Гранулированный термопласт содержит частицы диаметром 1–50 и 2–100 мкм в соотношении 3:1–1:3. Соотношение средних диаметров крупных и мелких частиц термопласта составляет > 2.

Авторами [49] установлено, что введение в смесь ЭС на основе бисфенола А и полиэпоксидной новолачной смолы с отвердителем малых количеств наноалмазной шихты (0,025–0,1 мас. ч. на 100 мас. ч. связующего) приводит к улучшению прочностных свойств, таких как предел прочности при растяжении, предел прочности при изгибе, а также к снижению равновесного водопоглощения.

Состав термопластического связующего для препрега [50] и сотовой панели на его основе содержит эпоксиноволачную смолу F, эпоксидную смолу на основе тетрабромдиана, высокомолекулярную эпоксидную смолу, дициандиамида, бис(N,N'-диметилкарбамид) дифенилметан и полисульфон. Способ получения связующего для препрегов включает смешение компонентов с предварительным диспергированием дициандиамида, бис(N,N'-диметилкарбамида) в части низкомолекулярной эпоксидной смолы, при этом высокомолекулярную эпоксидную смолу и полисульфон сплавляют с оставшейся частью низкомолекулярной смолы, эпоксиноволачной смолой, смолой на основе тетрабромдиана при температуре 135–155 °С, а затем при температуре 55–65 °С совмещают с полученной дисперсией.

Представлены свойства композиции [51], которую можно применять в качестве пленочного клея и связующего для стеклопластиков. Композиция разработана на основе бромированных эпоксидных смол и является самозатухающей. Показано, что применение клеев и связующих на основе бромированных эпоксидных смол позволяет получать стеклопластики с высокими характеристиками, приближающимися к свойствам конструкционных горючих материалов.

Эпоксидное связующее [52] включает, мас. %: 10,0–50,0 – эпоксидная полифункциональная смола, 10,0–50,0 – диглицидиловый эфир резорцина с гидроксильными группами, 0,1–3,5 – полиизоцианат, 17,0–30,0 – отвердитель типа 4,4'-диаминодифенилсульфон, 5,0–30,0 – полиарисульфид. Препрег содержит, мас. %: 30,0–50,0 – эпоксидное связующее и 50,0–70,0 – волокнистый наполнитель.

Показана возможность изготовления препрега [53] на основе термопластичных полимеров и стеклянных тканей по расплавной технологии. Для получения препрега в качестве термопластичного связующего использовали полипропилен Adstif HA5029 с показателем текучести расплава 40 г/10 мин и вторичный полиэтилентерефталат. В качестве армирующего наполнителя – стеклоткань.

Полимерное связующее для композиционных материалов [54] содержит, мас. ч.: 100 – тетраэтилтетракарбонной кислоты, 2–10 – термопласт полиэфиримидный, 2–6 – аминный отвердитель. Предложен препрег, включающий предлагаемое полимерное связующее и волокнистый наполнитель при следующем соотношении компонентов, мас. %: 30,0–40,0 – полимерное связующее, 60,0–70,0 – волокнистый наполнитель.

Композиция эпоксидной смолы [55], содержащая в качестве компонентов эпоксидную смолу [A], отверждающий агент на основе амина [B] и блок-сополимер [C], где эпоксидная смола [A] содержит следующие компоненты [Aa] и [Ab], компонент [Ab] состоит из компонентов [Ab1'], [Ab2] и [Ab3], компонент [B] представляет собой дициандиамида, и блок-сополимер [C], представляющий собой следующий блоксополимер: [Aa] эпоксидная смола бифенильного типа, имеющая бифенильную структуру; [Ab1'] производное диглицидиланилина; [Ab2] жидкая эпоксидная смола бисфенольного типа; [Ab3] твердая эпоксидная смола бисфенольного типа; [C] по меньшей мере один блок-сополимер, выбранный из группы, состоящей из S-B-M, B-M и M-B-M; где упомянутые выше соответствующие блоки соединены ковалентной связью или промежуточной молекулой, соединенной с одним блоком одной ковалентной связью и с другим блоком другой ковалентной связью; блок M представляет собой блок, состоящий из полиметилметакрилатного гомополимера, или сополимер, содержащий по меньшей мере 50 мас. % метилметакрилата; блок B представляет собой блок, несмешивающийся с блоком M, и имеет температуру стеклования 20 °C или ниже; и блок S представляет собой блок, несмешивающийся с блоками B и M, и имеет температуру стеклования выше, чем температура стеклования блока B. Представлена композиция эпоксидной смолы, где в качестве компонента [Ab1'] применяется диглицидиланилин или диглицидилтолуидин. Показана композиция эпоксидной смолы, где средний эпоксидный эквивалент всех эпоксидных смол компонента [A] составляет от 200 до 400. Представлена композиция эпоксидной смолы, где компонент [A] состоит из 100 мас. % компонента [A] от 20 до 50 мас. % компонента [Aa] и от 5 до 20 мас. % компонента [Ab1'], содержит компонент [Ab2] – сумма компонентов [Ab1'] и [Ab2] составляет от 20 до 40 мас. %; содержит компонент [Ab3] – сумма компонентов [Aa] и [Ab3] составляет от 60 до 80 мас. %; компонент [C] составляет от 1 до 10 мас. ч. на 100 мас. ч. компонента [A]. Представлена композиция эпоксидной смолы, где блок B компонента [C] состоит из полимера, выбранного из поли-1,4-бутадиена, поли(бутилакрилата) и поли(2-этилгексил-акрилата). Представлена композиция эпоксидной смолы, где компонент [C] показан как блок-сополимер, состоящий из M-B-M, и блок M в качестве сомономера содержит мономер со значением SP выше, чем значение SP метилметакрилата.

Предложена полимерная композиция [56] на основе цианового эфира для полимерных композиционных материалов, содержащая модификатор (полисульфон, полиэфирсульфон, полиарилсульфон или их смеси) и отверждающий агент (аминный катализатор).

Полимерная композиция на основе цианового эфира [57] содержит эпоксидную смолу, которая является модификатором и выбирается из группы: эпоксидиановая смола, эпоксидноволачная смола, азотсодержащая эпоксидная смола или их смеси, причем соотношение компонентов в композиции, следующее, мас. %: 55–95 – циановый эфир, 5–45 – эпоксидная смола. Композиция может дополнительно содержать растворитель, выбранный из группы: ацетон, этилацетат, изопропиловый спирт или их смеси. Препрег включает описанную выше полимерную композицию и волокнистый наполнитель, причем соотношение компонентов в препреге, мас. %: 30–50 – полимерная композиция, 70–50 – волокнистый наполнитель.

Термоотверждаемое связующее [58] содержит следующие компоненты, мас. %: 46–66 – бисмалеимид, 18–40 – 4,4'-(пропан-2,2-диил)бис(2-аллилфенол), 2–15 – 4'-(пропан-2,2-диил)бис(аллилокси)бензол) и/или бис-(4-(аллилокси)фенил)дифенилметан, 5–25 – полиимид на основе ароматических диаминов и диангидридов ароматических тетракарбонатов.

Препреги [59] выполнены из (А) по меньшей мере одного типа армирующих волокон и (В) одной порошкообразной полиуретановой композиции в качестве матричного материала. Компонент (В) содержит по меньшей мере один содержащий уретдионовые группы отвердитель на основе продуктов полиприсоединения алифатических, (цикло)алифатических или циклоалифатических полиизоцианатов с уретдионовыми группами и соединений с гидроксильными группами, который при температуре ниже 40 °С находится в твердой форме, а при температуре выше 125 °С – в жидкой форме и содержит менее 5 мас. % свободных NCO-групп и от 3 до 25 мас. % уретдионовых групп; по меньшей мере один полимер с гидроксильными группами, который при температуре ниже 40 °С находится в твердой форме, а при температуре выше 125 °С – в жидкой форме и обладает гидроксильным числом от 20 до 200 мг КОН/г. Компоненты (А) и (В) используются в таком соотношении, что на каждую гидроксильную группу компонента (В) приходится от 0,3 до 0,7 уретдионовой группы компонента (А).

Композиция [60] термопластической смолы, армированной углеродным волокном, в соответствии с которой композиция представляет собой 1,5-диазабицикло [4,3,0]-5-нонен или его соль, или 1,8-диазабицикло [5,4,0]-7-ундецен или его соль.

Эпоксидное связующее [61] включает, мас. %: 5,0–36,0 – эпоксидная полифункциональная смола; 45,0–75,0 – эпоксидная нефункциональная смола; 4,0–15,0 – полиарилсульфон; 10,1–13,5 – отвердитель (4,4'-диаминодифенилсульфон); 1,1–3,5 – латентный отверждающий агент (дициандиаמיד). Препрег содержит, мас. %: 30,0–50,0 – эпоксидное связующее и 70,0–50,0 – волокнистый наполнитель.

Эпоксидное связующее [62] включает, мас. %: 5,0–40,0 – ЭС на основе бисфенола А; 0,5–10,0 – полиарилсульфон; 2,0–6,0 – латентный отверждающий агент дициандиаמיד; 0,5–8,0 – отвердитель (4,4'-диаминодифенилсульфон); 0,3–1,2 – ускоритель (несимметрично дизамещенная мочеви́на); 43,2–83,3 – эпоксиоксазолидоновая смола. Для получения эпоксиоксазолидоновой смолы используют, мас. %: 82,6–97,0 – ЭС на основе бисфенола А; 2,9–16,5 – полиизоцианат; 0,01–0,4 – катализатор; 0,11–0,5 – активный разбавитель. Предложен препрег, включающий указанное эпоксидное связующее, волокнистый наполнитель при следующем соотношении, мас. %: 30,0–50,0 – эпоксидное связующее, 70,0–50,0 – волокнистый наполнитель.

Изобретение [63] относится к импрегнированным материалам, таким как препреги и декоративным импрегнированным материалам или декоративным покрывным материалам. Препрег, используемый для получения декоративной бумаги или декоративного покрывного материала, получен импрегнированием декоративной бумаги-основы раствором импрегнирующей смолы. Раствор импрегнирующей смолы содержит по меньшей мере один сополимер стирола с алкил-акрилатом и гидроксиэтилметакрилатом (где алкил – метил, этил, пропил, бутил) и, как минимум, один водорастворимый полимер (крахмал, декстрин). Препрег отличается улучшенной стойкостью к отделению, а также лучшей адгезией и плоскостностью.

Эпоксивинилэфирное связующее [64] включает, мас. %: 23,0–37,0 – ненасыщенный олигомер эпоксивинилэфирного типа, 2,0–6,5 – раствор отвердителя, 0,005–0,1 – раствор ингибитора, 0,2–5,5 – раствор термопласта, 0,2–2,995 – смесь ПАВ, 23,0–43,5 – гидроксид алюминия, 1,0–3,5 – оксид магния, 0,5–3,0 – полиизоцианат, 15,0–30,0 – неорганический минеральный наполнитель. Дополнительно связующее может содержать стеарат цинка в количестве 0,5–2,5 мас. %. SMC-препрег включает, мас. %: 70,0–85,0 – эпоксивинилэфирное связующее, 30,0–15,0 – рубленый волокнистый наполнитель.

Эпоксидное связующее [65] включает, мас. %: 38,0–55,0 – эпоксидная полифункциональная смола, 1,0–4,0 – латентный отверждающий агент, 18,5–27,8 – отвердитель (4,4'-диаминодифенилсульфон), 21,0–40,0 – эпоксидная диановая смола или смесь смол. Дополнительно связующее может содержать неорганический наполнитель в количестве 0,5–5,0 мас. %. Предложен препрег, включающий указанное эпоксидное связующее, волокнистый наполнитель при следующем соотношении, мас. %: 30,0–50,0 – эпоксидное связующее, 70,0–50,0 – волокнистый наполнитель.

Представлены результаты исследования [66] по разработке высокопрочного и негорючего пленочного клея на основе бромированных эпоксидных смол и трехоксида сурьмы. Из разработанных композиций были изготовлены пленочный клей и препрег. Изучены прочность клеевых соединений, прочностные свойства стеклопластика на основе опытного связующего и клеювого препрега.

Изобретение [67] относится к композициям на основе эпоксидных смол, которые используются для изготовления композитов, содержащих армирующие волокна. Предложена композиция, состоящая из эпоксидной смолы, молекулы которой содержат оксазолидоновые циклы; дифункциональной эпоксидной смолы бисфенольного типа со среднечисловой молекулярной массой 600–1300, молекулы которой не содержат оксазолидоновые циклы; триблок-сополимера состава полиметилметакрилат–полибутилакрилат–полиметилметакрилат или полистирол–полибутадиен–полиметилметакрилат; отверждающий агент. Предложены также пленка, изготавливаемая из композиции на основе эпоксидных смол, препрег и армированный волокнами полимер. Технический результат – предложенная композиция обеспечивает возможность переработки препрега при комнатной температуре, получение композита, не содержащего пустот и имеющего превосходные свойства, в частности, вязкость при разрушении и устойчивость к высоким температурам.

Изобретение [68] относится к получению и применению препрегов, к композитным материалам на основе препрегов и их применению, а также к отверждаемой эпоксидной смоле. Препрег содержит армирующее волокно, отверждаемую смолу и электропроводящий дисперсный наполнитель (графит) в количестве от 0,5 до 10 мас.% в перерасчете на смолу. Композит, используемый, например, для изготовления деталей воздушного судна, получают на основе препрега, содержащего армирующее волокно, отверждаемую эпоксидную смолу и электропроводящий дисперсный наполнитель (графит). Отверждаемая эпоксидная смола содержит полиамид и графит. Изобретение обеспечивает получение препрегов и композитов на основе препрегов с улучшенными свойствами, в частности, с повышенной электропроводностью и повышенными механическими свойствами.

Перспективной в настоящее время является модификация одних синтетических смол другими с получением новых соединений [69]. Например, эпоксидно-фенольные смолы обладают повышенной термостойкостью по сравнению с эпоксидными, а эпоксидно-полиэфирные – повышенной стойкостью к ударным нагрузкам. Посредством модифицирующих соединений или введения отвердителей из термопластичных связующих могут быть получены терморезистивные (полиакрилатные, полиамидные) смолы, а из терморезистивных связующих – термопластичные, например термопластичные полиуретаны. Другим перспективным направлением развития технологии получения полимерных композиционных материалов является комбинирование нескольких связующих с получением так называемых полиматричных композиционных материалов. Однако основным способом модификации остается применение различного рода наполнителей.

Изобретение [70] относится к стеклопластикам, фенолформальдегидным связующим и композиционным материалам на их основе, предназначенным для изготовления пожаробезопасных изделий. Стеклопластик включает препрег, в составе которого используется стеклоткань и фенолформальдегидное связующее, которое содержит резольную фенолформальдегидную смолу, в качестве которой используют высококонцентрированный продукт конденсации фенола и параформальдегида, органический растворитель, в качестве которого используется ацетон, и новолачную фенолформальдегидную смолу. Кроме того, связующее дополнительно содержит пирогенный кремнезем и полициклический амин, в качестве которого используется уротропин.

Связующее [71] включает эпоксидную смолу на основе бисфенола А и полиэпоксидную новолачную смолу, ангидридный отвердитель, наномодификатор и катализатор. При этом в качестве катализатора используют фосфониевую соль, бутилтрифенилфосфоний бромида, а в качестве наномодификатора – оксид графена.

Стеклопрепреги на основе отечественного связующего РС-Н [72], относящегося к быстроотверждаемым связующим для препреговой технологии формования на основе фенолформальдегидных смол, нашли применение в авиационной отрасли. Дальнейшая модификация связующего РС-Н привела к разработке быстроотверждаемого фенолформальдегидного связующего марки ВСФ-16М для получения изделий из трехслойных сотовых панелей по технологии *crush core*.

Для разработки эпоксидного связующего с регулируемыми реологическими характеристиками для SMC-технологии [73] изучали влияние введения полиизоцианатов на реологические характеристики создаваемых эпоксидных композиций. Для выполнения работы были приготовлены композиции с различным содержанием полиизоцианата (3–7 %). С увеличением количества вводимого полиизоцианата возрастает скорость нарастания вязкости эпоксидного связующего во времени и конечное значение вязкости прямо пропорционально содержанию полиизоцианата в композиции. Перспективным для использования для SMC-технологии выступает эпоксидное связующее, содержащее, мас. %: 5 – полиизоцианат, 56 – ЭС (с массовой долей эпоксидных групп 23–25 %), 27 – новолачная смола, 9,5 – аминный отвердитель, 2,5 – глицерин. Применение эпоксидного связывающего обеспечивает компромисс между длительностью производственного цикла при создании изделий и показателями их рабочей температуры.

Заключение. Как видно из обзора, известен широкий ассортимент композиционных материалов различного назначения. Установлено, что препреги содержат не менее 20 % армирующего наполнителя (стекло- и углеткани), связующее – остальное. В ходе анализа научной литературы сделан акцент на изучении связующих на основе эпоксидных смол различной молекулярной массы. Ассортимент отвердителей представлен органическими соединениями с функциональными группами различного типа: амины, изоцианаты, конденсированные смолы, ангидриды дикарбоновых кислот. Наряду с основными компонентами в рецептуру связующего вводят ряд целевых добавок – модификаторы, растворители, пластификаторы, ускорители полимеризации, смачиватели, наноапполнители и т. д. В зависимости от применяемых эпоксидных смол, отвердителей и целевых добавок можно получить полимерные композиционные материалы с широким диапазоном физико-механических свойств.

Список использованных источников

1. Aircraft construction: Moulds made of prepreg materials / T. Nageli [et al.] // *Kunststoffe – Plast Europe*. – 2001. – Vol. 19, N 10. – P. 131.
2. Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von faserverstärkten Kunststoffbauteilen aus einem Prepreg-Halbzeug und einem trockenen Textil-Halbzeug: Application DE10156123 / T. Lorenz, F. Stadler, S. Utecht. – Publ. date: 28.05.2003.
3. Horsting, K. Qualitätssicherung für Class A / K. Horsting, K. Recktenwald // *Kunststoffe*. – 2001. – Vol. 91, N 3. – P. 41–43.
4. Trends bei Automobil-Scheinwerfern / J. Queisser [et al.] // *Kunststoffe*. – 2002. – Vol. 92, N 3. – P. 90–97.
5. Verfahren zur Herstellung Bauteile: Application DE 10025119 / N. Aldersley. – Publ. date: 22.11.2001.
6. Laminate base material, method of preparing the same, prepreg and laminate: pat. US 6261414 / Kato Yoshihisa, Adachi Takekazu, Murata Mamoru. – Publ. date: 17.07.2001.
7. Prepreg, metal-clad laminate and printed circuit board using same: Application JP 1731554 / Takeuchi Kazumasa, Yanagida Makoto, Yamaguchi Masaki, Masuda Katsuyuki. – Publ. date: 13.12.2006.
8. Новый препрег: пат. RU 2207107 / П. Валлитту, А. Или-Урпо, И. Кангасниemi. – Оpubл. 27.06.2003.
9. Prepreg and its use: pat. US 7435764 / Stick Tech Oy, Vallittu Pekka, Yli-Urpo Antti, Lassila Lippo, Narhi Timo, Waltimo Tuomas. – Publ. date: 14.10.2008.
10. Армированные волокном композитные материалы и способ их получения: пат. RU 2449772 / Л. Лассила, П. Валлитту, С. Гароуши, К. Айрoла. – Оpubл. 10.05.2012.
11. Новые решения в технологии изготовления препрегов для панелей интерьера / С. В. Стрельников [и др.] // *Изв. Самар. науч. центра Рос. акад. наук*. – 2011. – Т. 13, № 4–2. – С. 498–507.
12. Epoxy resin composition and prepreg made with the epoxy resin composition: pat. US 6838176 / Goto Kazuya, Havashi Shigetugu, Saito Tadayoshi, Kaneko Takashi, Mitani Kazutami, Wakabayashi Koki, Takagi Yasuo. – Publ. date: 04.01.2005.
13. Способ получения препрега: пат. RU2003137704А / Н. Н. Трофимов, А. А. Кузнецов, Т. Е. Шацкая, А. И. Драчев, А. Б. Гильман, Ю. Н. Смирнов. – Оpubл. 10.06.2005.
14. Duann, Yeh-Fang. Mechanical properties of copper-clad laminate using composite naphthalene-phenyl-based epoxy as prepreg / Duann Yeh-Fang, Chen Bor-Lin, Tsai Teh-Hua // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2005. – N 95(6). – P. 1485–1492. <https://doi.org/10.1002/app.21399>

15. Method for manufacturing a laminated board: Application EPV 1555121 / Iida Takahisa. – Publ. date: 20.07.2005.
16. Связующее для препрегов, препрегиизделие, выполненное из него: пат. RU 2263690 / Ю. О. Попов, Л. С. Беспалова, Т. В. Колокольцева. – Оубл. 10.11.2005.
17. Исследование климатической стойкости эпоксидных стеклотекстолитов, применяемых в сотовых и монолитных конструкциях самолетов / В. П. Ракитина [и др.] // 6-я науч. конф. по гидроавиации «Гидроавиасалон-2006», Геленджик, 6–10 сент., 2006: тез.докл. – М.: ЦАГИ, 2006. – С. 46–47.
18. Resin composition with excellent dielectric characteristics, process for producing resin composition, varnish prepared from the same, process for producing the same, prepreg made with these, and metal-clad laminate: pat. US 7157506 / Mizuno Yasuyuki, Fujimoto Daisuke, Tomioka Kenichi, Takano Nozomu. – Publ. date 02.01.2007.
19. Varnish for laminate or prepreg, laminate or prepreg obtained with this varnish, and printed circuit board made with this laminate or prepreg: pat. US 7041399 / Hirai Yasuyuki, Abe Norihiro, Takeda Yoshiyuki. – Publ. date: 09.05.2006.
20. Resin composition for printed wiring board, prepreg, and laminate obtained with the same: Application JP 1637554 / Motobe Hidetsugu, Hibino Akinori, Ito Katsuhiko. – Publ. date: 22.03.2006.
21. Препрег и изделие, выполненное из него: пат. RU 2278028 / Е. Н. Каблов, Г. М. Гуняев, С. И. Ильченко, О. А. Комарова, В. В. Кривонос, В. М. Алексашин, А. Н. Пономарев, И. А. Ермолаев. – Оубл. 20.06.2006.
22. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из препрега: пат. RU 2307136 / Е. Е. Муханова, Е. Н. Каблов, Е. М. Пониткова, Р. Р. Мухаметов, А. Ф. Румянцев, Н. П. Кувшинов. – Оубл. 27.09.2007.
23. Макаров, В. Г. Химически стойкие стеклопластики на эпоксивинилэфирных смолах / В. Г. Макаров, А. П. Александров, Р. М. Синельникова // Пластические массы. – 2007. – № 9. – С. 45–47.
24. Cloth prepreg and wet process for manufacturing the same: pat. US 7220453 / Nishimura Akira, Homma Kiyoshi, Horibe Ikuo. – Publ. date: 22.05.2007.
25. Epoxy resin composition for prepreg, and multilayered printed wiring board: Application US 1818350 / Motobe Hidetsugu, Nakamura Yoshihiko, Koizumi Takeshi, Takahashi Ryuji. – Publ. date: 15.08.2007.
26. Состав связующего для пропитки волокнистого наполнителя, препрег на его основе, способ получения препрега, способ изготовления теплостойких изделий из композиционного материала на основе препрега и способ изготовления теплостойких изделий из композиционного материала на основе волокнистого наполнителя: пат. RU 2304591 / В. П. Ларичева, Б. А. Ковалев, Н. В. Выморков, И. П. Никулина, В. В. Викулин, Н. В. Мухин. – Оубл. 20.08.2007.
27. Эпоксидное связующее для препрегов, препрег на его основе и изделие: пат. RU 2335515 / Е. Н. Каблов, И. Н. Лямина, О. А. Комарова, В. П. Ракитина, Т. Э. Топунова, Л. В. Чурсова. – Оубл. 10.10.2008.
28. Фенолоформальдегидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2333922 / Н. И. Швец, О. Б. Застрогина, Е. А. Серкова, Л. В. Чурсова, В. И. Петухов, К. В. Макрушин, В. И. Постнов, В. П. Ракитина. – Оубл. 20.09.2008.
29. Состав эпоксибисмаленимидного связующего для препрегов (варианты), способ получения эпоксибисмаленимидного связующего (варианты), препрег и изделие: пат. RU 2335514 / С. А. Долматов, О. В. Томчани, С. В. Ворвиль, А. М. Котухова, А. В. Хабенко, Г. С. Шуль, Н. В. Мухин, Н. В. Выморков, С. А. Петроковский, А. Г. Бахтин. – Оубл. 10.10.2008.
30. Influence of prepreg conditions on the void occurrence and tensile properties of woveng lass fiber-reinforced polyimide composites / Naganuma Tamaki [et al.] // Compos. Sci. and Technol. – 2009. – N 69(14). – P. 2428–2433. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2009.06.012>
31. Волокнистый препрег для изготовления износостойкого полимерного композиционного материала (варианты): пат. RU 2347791 / П. А. Чукаловский, В. В. Муратов, Д. И. Буяев, А. И. Буря. – Оубл. 27.02.2009.
32. Moldin gmaterial, prepreg and fiber-reinforced composite material, and method for producing fiber-reinforced mold-ing substrate: pat.US 7824770 / Honma Masato, Honda Shiro, Horiuchi Shunsuke, Yamauchi Koji. – Publ. date: 02.11.2010.
33. Полиимидное связующее для армированных пластиков, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2394857 / И. Ф. Давыдова, Е. Н. Каблов. – Оубл. 20.07.2010.
34. Препрег герметичного органопластика и изделие, выполненное из него: пат. RU 2395535 / Г. Ф. Железина, Н. А. Соловьева, И. В. Зеленина, А. Е. Раскутин. – Оубл. 27.07.2010.
35. Препрег антифрикционного органопластика и изделие, выполненное из него: пат. RU 2404202 / В. М. Фадеева, Г. Ф. Железина, Н. А. Егорова. – Оубл. 20.11.2010.
36. Связующее, способ его приготовления и препрег: пат. RU 2415891 / М. Ю. Яблокова, А. Ю. Алентьев, Ю. В. Костина, А. Е. Чалых, В. В. Авдеев, А. Н. Селезнев, И. А. Годунов. – Оубл. 10.04.2011.
37. Способ получения наномодифицированного связующего, связующее и препрег на его основе: пат. RU 2415884 / М. Ю. Яблокова, В. В. Сербин, В. В. Авдеев, А. Н. Селезнев, И. А. Годунов. – Оубл. 10.04.2011.
38. Способ получения связующего для препрега (варианты), связующее для препрега (варианты), препрег и изделие: пат. RU 2420547 / А. Е. Ушаков, Ю. Г. Кленин, Т. Г. Сорина, А. П. Коробко, Т. В. Пенская. – Оубл. 10.06.2011.
39. Препрег и изделие, выполненное из него: пат. RU 2427594 / Е. Н. Каблов, Д. В. Гращенко, Л. В. Чурсова, Л. А. Дементьева, Н. Ф. Лукина, А. Е. Раскутин, А. А. Сереженков, Р. Х. Хайретдинов, Л. И. Бочарова, Л. С. Барзова, Д. И. Коган, А. А. Свиридов, Е. П. Маянов. – Оубл. 27.08.2011.
40. Resincomposition, prepreg, laminate, andsemiconductorpackage: pat. US 7368497 / HosomiTakeshi, YamashitaMasako, BabaTakayuki, Yabuki Kentaro. – Publ. date: 06.05.2008.

41. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2424259 / Р. Р. Мухаметов, К. Р. Ахмадиева, Л. В. Чурсова, Е. Н. Каблов. – Оpubл.: 20.07.2011.
42. Состав эпоксисбисмалеимидного связующего для препрегов, препрег и изделие: пат. RU 2427598 / С. А. Долматов, О. В. Томчани, Г. С. Шуль, М. А. Сидоренко, В. Н. Мосиук, Н. В. Мухин, В. В. Викулин. – Оpubл. 27.08.2011.
43. Способ изготовления препрега: пат. RU 2447097 / В. И. Постнов, В. И. Петухов, С. В. Стрельников, Е. А. Вешкин. – Оpubл. 10.04.2012.
44. Состав и способ изготовления связующего, препрега и сотовой панели: пат. RU 2460745 / Г. И. Шокин, П. В. Шершак, И. С. Карпейкин, В. В. Плихунов, Р. Р. Ямаев, Д. Ю. Рябовол, А. Ф. Филипенко, В. А. Соловьев, А. З. Двейрин. – Оpubл. 10.09.2012.
45. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2471829 / Р. В. Акатенков, К. Р. Ахмадиева, В. А. Богатов, С. В. Кондрашов, П. С. Мараховский, А. С. Фокин. – Оpubл. 10.01.2013.
46. Состав модифицированного связующего на основе эпоксидных смол, способ его получения и препрег на его основе: пат. RU 2479606 / А. В. Кепман, М. Ю. Яблокова, А. В. Солопченко, В. В. Авдеев, В. Ю. Зубарев, А. В. Ткачев, А. В. Лисицын. – Оpubл. 20.04.2013.
47. Thermosetting solution composition and prepreg: pat. US8277605 / Yamaguchi Hiroaki, Aoki Fumio. – Publ. date: 02.10.2012.
48. Resin composition, and prepreg: pat. US 8211537 / Yokoe Yasuyuki, Kaneko Toru, Numata Hiroshi, Shimada Takeshi. – Publ. date: 03.07.2012.
49. Наномодифицированное связующее, способ его получения и препрег на его основе: пат. RU 2489460 / А. Н. Озерин, Е. П. Тикунова, М. Ю. Яблокова, В. В. Авдеев, А. В. Кепман. – Оpubл. 10.08.2013.
50. Термоплавное связующее, способ получения его, препрег и сотовая панель, выполненные на его основе: пат. RU 2486217 / Г. И. Шокин, И. С. Карпейкин, Д. Ю. Рябовол, А. В. Вересов, П. В. Шершак, А. Ф. Филипенко, В. И. Мишин. – Оpubл. 27.06.2013.
51. Негорючий пленочный клей и клеевой препрег на его основе / Л. И. Аниховская [и др.] // Клеи. Герметики. Технологии. – 2013. – № 6. – С. 2–5.
52. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2513916 / Е. Н. Каблов, Л. В. Чурсова, А. В. Хрульков, А. Н. Бабин, Д. И. Коган, Н. Н. Панина, Я. М. Гуревич, М. А. Ким. – Оpubл. 20.04.2014.
53. Карпович, О. И. Композиционные материалы на основетермопластичных полимеров и стеклянных тканей / О. И. Карпович, А. Л. Наркевич, А. В. Дубина // Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2014. – № 4. – С. 71–73.
54. Полимерное связующее и препрег на его основе: пат. RU 2510408 / И. Н. Гуляев, В. Г. Железняк, И. В. Зеленина, Р. Р. Мухаметов, Л. В. Чурсова. – Оpubл. 27.03.2014.
55. Композиция эпоксидной смолы, препрег и армированный волокнами композиционный материал: пат. RU 2513626 / Мизуки Маки, Томиока Нобуюки, Имаока Такаюки, Хонда Сиро, Хирано Нориюки, Мисуми Дзун, Наримацу Каори. – Оpubл. 20.04.2014.
56. Полимерная композиция на основе цианового эфира, модифицированная термопластом, препрег на ее основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2535488 / А. Н. Бабин, В. Г. Железняк, Е. Н. Каблов, Д. И. Коган, Р. Р. Мухаметов, А. Е. Раскутин, И. И. Соколов, Л. В. Чурсова. – Оpubл. 10.12.2014.
57. Полициануратная композиция, препрег на ее основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2535494 / Е. Н. Каблов, К. Р. Ахмадиева, В. Г. Железняк, Н. С. Кавун, Д. И. Коган, Р. Р. Мухаметов, Л. В. Чурсова. – Оpubл. 10.12.2014.
58. Связующее, способ его изготовления и препрег на его основе: пат. RU 2532514 / А. В. Бабкин, Э. М. Эрднигоряев, А. В. Кепман, А. П. Малахо, И. А. Годунов, В. В. Авдеев. – Оpubл. 10.11.2014.
59. Препреги и получаемые из них при пониженной температуре формованные изделия: пат. RU 2545066 / Шмидт Фридрих-Георг, Спиру Эммануил, Гренда Вернер, Де Нардо Зебастиан, Планигц-Пенно Сибилле. – Оpubл. 27.03.2015.
60. Carbon fiber-reinforced thermoplastic resin composition, molding material, prepreg, and methods for producing same: pat. US 9249295 / Nakayama Yoshifumi, Kamae Toshiya, Kobayashi Daigo, Endo Makoto. – Publ. date: 02.02.2016.
61. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2601486 / Е. Н. Каблов, Л. В. Чурсова, А. Н. Бабин, Д. И. Коган, М. М. Григорьев, Н. Н. Панина, Я. М. Гуревич. – Оpubл. 10.11.2016.
62. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2587178 / Е. Н. Каблов, Л. В. Чурсова, А. Н. Бабин, Д. И. Коган, М. М. Григорьев, Н. Н. Панина, Я. М. Гуревич, Т. А. Гребенева, А. Н. Кудрявцева. – Оpubл. 20.06.2016.
63. Препрег: пат. RU 2607582 / Мартина Вихер. – Оpubл. 10.01.2017.
64. Эпоксивинилэфирное связующее, препрег и изделие из него: пат. RU 2615374 / Е. Н. Каблов, Л. В. Чурсова, И. И. Соколов, А. Н. Бабин, Н. Н. Панина, А. И. Лукина, Т. А. Гребенева, А. И. Цыбин, Я. М. Гуревич, В. А. Никифоров, К. О. Тундайкин, А. А. Герасименко, А. Э. Рыбак. – Оpubл. 04.04.2017.
65. Эпоксидное связующее, препрег на его основе и изделие, выполненное из него: пат. RU 2585638 / Е. Н. Каблов, Л. В. Чурсова, А. Н. Бабин, В. И. Постнов, С. В. Стрельников, Н. Н. Панина, Я. М. Гуревич, Т. А. Гребенева, Е. А. Вешкин. – Оpubл. 27.05.2016.

66. Негорючий (самозатухающий) пленочный клей и препрег на его основе / Батизат Д. В. [и др.] // Современные достижения в области клеев и герметиков. Материалы, сырье, технологии: тез. докл. междунар. науч.-технич. конф., Дзержинск, 13–15 сент., 2016: сб. трудов. – Н. Новгород, 2016. – С. 79–81.
67. Композиция на основе эпоксидных смол и пленка, препрег и армированный волокнами пластик, полученные с использованием такой композиции: пат. RU 2605424 / Исimoto Томоко, Канеко Манабу, Ватанабе Кенити, Фукухара Ясухиро, Кита Санае. – Оpubл. 20.12.2016.
68. Улучшения композитных материалов: пат. RU 2632454 / Симмонс Мартин, Блэр Дана, Тилбрук Дэвид. – Оpubл. 04.10.2017.
69. Связующие для получения современных полимерных композиционных материалов / М. К. Сокольская [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2017. – № 10-2. – С. 290–295.
70. Фенолформальдегидное связующее и стеклопластик на его основе: пат. RU 2633717 / Е. Н. Каблов, О. Б. Застрогина, Е. А. Серкова, В. И. Постнов, Е. А. Вешкин, С. В. Стрельников, К. В. Макрушин, Р. А. Сатдинов. – Оpubл. 17.10.2017.
71. Связующее для пропитки волокнистого наполнителя, способ получения, препрег на его основе и изделие из него: пат. RU 2655353 / О. Л. Хамидуллин, Л. Р. Амирова, И. И. Гадыева, А. М. Димиев, Л. М. Амирова. – Оpubл. 25.05.2018.
72. Мишкин, С. И. Быстроотверждаемые связующие и препреги: получение, свойства и области применения (обзор) / С. И. Мишкин, С. С. Малаховский // Труды ВИАМ. Композиционные материалы. – 2019. – № 5(77). – С. 32–40.
73. Эпоксидное связующее с регулируемыми реологическими характеристиками / И. О. Кузнецова [и др.] // Научные горизонты. – 2019. – № 5(21). – С. 104–112.

References

- Nageli T., Krause R., Sprenger K. H., Musch G. Aircraft construction: Moulds made of prepreg materials. *Kunststoff-Plast Europe*, 2001, vol. 91, no. 10, pp. 131.
- Lorenz T., Stadler F., Utecht S. *Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von faserverstärkten Kunststoffbauteilen aus einem Prepreg-Halbzeug und einem trockenen Textil-Halbzeug*. Deutsches Patent DE10156123. Publ. date: 28.05.2003 (in German).
- Horsting K., Recktenwald K. (2001) Qualitätssicherung für Class A. *Kunststoffe*, 2001, vol. 91, no. 3, pp. 41–43 (in German).
- Queisser J., Gepräegs M., Bluhm R., Ickes G. Trends bei Automobil-Scheinwerfern. *Kunststoffe*, 2002, vol. 92, no. 3, pp. 90–97 (in German).
- Aldersley N. *Verfahren zur Herstellung Bauteile*. Deutsches Patent DE10025119A1. Publ. date: 22.11.2001 (in German).
- Kato Yoshihisa, Adachi Takekazu, Murata Mamoru. *Laminate base material, method of preparing the same, prepreg and laminate*. Patent US6261414B1. Publ. date: 17.07.2001.
- Takeuchi Kazumasa, Yanagida Makoto, Yamaguchi Masaki, Masuda Katsuyuki. *Prepreg, metal-clad laminate and printed circuit board using same*. Patent JP 1731554. Publ. date: 13.12.2006.
- Vallittu P., Ili-Urpo A., Kangasniemi I. *New prepreg*. Patent RF, no. 2207107, 2003 (in Russian).
- Vallittu P., Yli-Urpo A., Lassila L., Narhi T., Waltimo T. *Prepreg and its use*. Patent US7435764B2. Publ. date: 14.10.2008.
- Лассила Л. В. Й., Валлитту П., Гароуши С., Айрола К. *Fiber reinforced composite materials and method of making them*. Patent RF, no. 2449772. Publ. date: 10.05.2012 (in Russian).
- Strelnikov S. V., Petukhov V. I., Postnov V. I., Shvets N. I. New solutions in the technology of manufacturing prepregs for interior panels // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*, 2011, vol. 13, no. 4–2, pp. 498–507 (in Russian).
- Goto Kazuya, Havashi Shigetsugu, Saito Tadayoshi, Kaneko Takashi, Mitani Kazutami, Wakabayashi Koki, Takagi Yasuo. *Epoxy resin composition and prepreg made with the epoxy resin composition*. Patent US 6838176. Publ. date: 04.01.2005.
- Trofimov N. N., Kuznetsov A. A., Shatskaya T. E., Drachev A. I., Gil'man A. B., Smirnov Yu. N. *Method for preparing prepreg*. Patent RU2003137704A, 2005 (in Russian).
- Duann Yeh-Fang, Chen Bor-Lin, Tsai Teh-Hua. Mechanical properties of copper-clad laminate using composite naphthalene-phenyl-based epoxy as prepreg. *Journal of Applied Polymer Science*, 2005, vol. 95, no. 6, pp. 1485–1492. <https://doi.org/10.1002/app.21399>
- Iida Takahisa. *Method for manufacturing a laminated board*. Patent EP1555121A1. Publ. date: 20.07.2005.
- Popov Yu. O., Bepalova L. S., Kolokol'tseva T. V. *Binder for prepregs, prepregs and products made from them*. Patent RU2263690C1, 2005 (in Russian).
- Rakitina V. P., Kavun N. S., Kirillov V. N., Deyev I. S., Topunova T. E., Yefimov V. A. Investigation of the climatic resistance of epoxy glass fiber laminates used in honeycomb and monolithic aircraft structures. *6-ya nauch. konf. po gidroaviatsii «Gidroaviasalon-2006», Gelendzhik, 6–10 sent., 2006 : tez. dokl.* [Reports of the 6th Scientific conf. on Hydroaviation “Gidroaviasalon-2006”, Gelendzhik, 6–10 sept., 2006: abstracts]. *Gelendzhik*, 2006, pp. 46–47 (in Russian).
- Mizuno Yasuyuki, Fujimoto Daisuke, Tomioka Kenichi, Takano Nozomu. *Resin composition with excellent dielectric characteristics, process for producing resin composition, varnish prepared from the same, process for producing the same, prepreg made with these, and metal-clad laminate*. Patent US7157506B2. Publ. date: 02.01.2007.

19. Hirai Yasuyuki, Abe Norihiro, Takeda Yoshiyuki. *Varnish for laminate or prepreg, laminate or prepreg obtained with this varnish, and printed circuit board made with this laminate or prepreg*. Patent US 7041399. Publ. date: 09.05.2006.
20. Motobe Hidetsugu, Hibino Akinori, Ito Katsuhiko. *Resin composition for printed wiring board, prepreg, and laminate obtained with the same*. Patent JP 1637554. Publ. date: 22.03.2006.
21. Kablov E. N., Gunyaev G. M., Il'chenko S. I., Komarova O. A., Krivonos V. V., Aleksashin V. M., Ponomarev A. N., Ermolaev I. A. *Prepreg and a product made from it*. Patent RU2278028C1, 2006 (in Russian).
22. Muhanova E. *Epoxy binder, prepreg based on it and a product made of prepreg*. Patent RU2307136C1, 2007 (in Russian).
23. Makarov V. G., Aleksandrov A. P., Sinelnikova R. M. Chemically resistant fiberglass plastics based on epoxy vinyl ester resins. *Plasticheskie massy*, 2007, no. 9, pp. 45–47 (in Russian).
24. Nishimura Akira, Homma Kiyoshi, Horibe Ikuo. *Cloth prepreg and wet process for manufacturing the same*. Patent US7220453B2. Publ. date: 22.05.2007.
25. Motobe Hidetsugu, Nakamura Yoshihiko, Koizumi Takeshi, Takahashi Ryuji. *Epoxy resin composition for prepreg, and multilayered printed wiring board*. Patent US20090008127A1. Publ. date: 08.01.2009.
26. Laricheva V. P., Kovalev B. A., Vymorkov N. V., Nikulina I. P., Vikulin V. V., Mukhin N. V. *Composition of a binder for impregnating a fibrous filler, prepreg based on it, a method for preparing a prepreg, a method for manufacturing heat-resistant products from a composite material based on a prepreg and a method for manufacturing heat-resistant products from a composite material based on a fibrous filler*. Patent RU2304591C1, 2007 (in Russian).
27. Kablov E. N., Lyamina I. N., Komarova O. A., Rakitina V. P., Topunova T. E., Chursova L. V. *Epoxy binder for prepreg, prepreg based on it and product*. Patent RU2335515C1, 2008 (in Russian).
28. Shvets N. I., Zastrogina O. B., Serkova E. A., Chursova L. V., Petukhov V. I., Makrushin K. V., Postnov V. I., Rakitina V. P. *Phenolformaldehyde binder, prepreg based on it and a product made from it*. Patent RU2333922C1, 2008 (in Russian).
29. Dolmatov S. A., Tomchani O. V., Vorvul' S. V., Kotukhova A. M., Khabenko A. V., Shul' G. S., Mukhin N. V., Vymorkov N. V., Petrokovskii S. A., Bakhtin A. G. *Composition of epoxy-bismaleimide binder for prepreps (options), method of producing epoxy-bismaleimide binder (options), prepreg and product*. Patent RU2335514C1, 2008 (in Russian).
30. Tamaki Naganuma, Kimiyoshi Naito, Junro Kyono, Yutaka Kagawa. Influence of prepreg conditions on the void occurrence and tensile properties of woven glass fiber-reinforced polyimide composites. *Composites Science and Technology*, 2009, vol. 69, no. 14, pp. 2428–2433. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2009.06.012>
31. Chukalovskii P. A., Muratov V. V., Buyaev D. I., Burya A. I. *Fibrous prepreg for the manufacture of wear-resistant polymer composite material (options)*. Patent RU2347791C1, 2009 (in Russian).
32. Honma Masato, Honda Shiro, Horiuchi Shunsuke, Yamauchi Koji. *Molding material, prepreg and fiber-reinforced composite material, and method for producing fiber-reinforced molding substrate*. Patent US7824770B2. Publ. date: 02.11.2010.
33. Davydova I. F., Kablov E. N. *Polyimide binder for reinforced plastics, prepreg based on it and products made of it*. Patent RU2394857C1, 2010 (in Russian).
34. Zhelezina G. F., Solov'eva N. A., Zelenina I. V., Raskutin A. E. *Hermetically sealed organoplastic prepreg and a product made from it*. Patent RU2395535C1, 2010 (in Russian).
35. Fadeeva V. M., Zhelezina G. F., Egorova N. A. *Antifriction organoplastic prepreg and a product made from it*. Patent RU2404202C1, 2010 (in Russian).
36. Yablokova M. Yu., Alent'ev A. Yu., Kostina Yu. V., Chalykh A. E., Avdeev V. V., Seleznev A. N., Godunov I. A. *Binder, method of its preparation and prepreg*. Patent RU2415891C2, 2011 (in Russian).
37. Yablokova M. Yu., Serbin V. V., Avdeev V. V., Seleznev A. N., Godunov I. A. *A method for preparation of nano-modified binder, binder and prepreg based on it*. Patent RU2415884C2, 2011 (in Russian).
38. Ushakov A. E., Klenin Yu. G., Sorina T. G., Korobko A. P., Penskaya T. V. *Method method for preparation of the binder for prepreg (options), binder for prepreg (options), prepreg and product*. RU2420547C2, 2011 (in Russian).
39. Kablov E. N., Grashchenkov D. V., Chursova L. V., Dement'eva L. A., Lukina N. F., Raskutin A. E., Serezhenkov A. A., Khairtdinov R. Kh., Bocharova L. I., Barzova L. S., Kogan D. I., Sviridov A. A., Mayanov E. P. *Prepreg and a product made from it*. Patent RU2427594C1, 2011 (in Russian).
40. Hosomi Takeshi, Yamashita Masako, Baba Takayuki, Yabuki Kentaro. *Resin composition, prepreg, laminate, and semiconductor package*. Patent US7368497B2. Publ. date: 06.05.2008.
41. Mukhametov R. R., Akhmadieva K. R., Chursova L. V., Kablov E. N. *Epoxy binder, prepreg based on it and a product made from it*. Patent RU2424259C1, 2011 (in Russian).
42. Dolmatov S. A., Tomchani O. V., Shul' G. S., Sidorenko M. A., Mosiyuk V. N., Mukhin N. V., Vikulin V. V. *Composition of epoxy-bismaleimide binder for prepreps, prepreg and product*. Patent RU2427598C2, 2011 (in Russian).
43. Postnov V. I., Petukhov V. I., Strel'nikov S. V., Veshkin E. A. *A method of making prepreg*. Patent RU2447097C1, 2012 (in Russian).
44. Shokin G. I., Shershak P. V., Karpeikin I. S., Plikhunov V. V., Yamaev R. R., Ryabovol D. Yu., Filipenok A. F., Solov'ev V. A., Dveirin A. Z. *Composition and method of preparation of a binder, prepreg and honeycomb panel*. Patent RU2460745C2, 2012 (in Russian).
45. Akatenkov R. V., Akhmadieva K. R., Bogatov V. A., Kondrashov S. V., Marakhovskii P. S., Fokin A. S. *Epoxy binder, prepreg based on it and the product made of it*. Patent RU2471829C1, 2013 (in Russian).
46. Kepman A. V., Yablokova M. Yu., Solopchenko A. V., Avdeev V. V., Zubarev V. Yu., Tkachev A. V., Lisitsyn A. V. *The composition of the modified binder based on epoxy resins, the method of its production and prepreg based on it*. Patent RU2479606C1, 2013 (in Russian).

47. Yamaguchi Hiroaki, Aoki Fumio. *Thermosetting solution composition and prepreg*. Patent US8277605B2. Publ. date: 02.10.2012.
48. Yokoe Yasuyuki, Kaneko Toru, Numata Hiroshi, Shimada Takeshi. *Resin composition, and prepreg*. Patent US8211537B2. Publ. date: 03.07.2012.
49. Ozerin A. N., Tikunova E. P., Yablokova M. Yu., Avdeev V. V., Kepman A. V. *Nanomodified binder, method for its production and prepreg based on it*. Patent RU2489460C1, 2013 (in Russian).
50. Shokin G. I., Karpeikin I. S., Rybovol D. Yu., Veresov A. V., Shershak P. V., Filipenok A. F., Mishin V. I. *Nanomodified binder, method for its production and prepreg based on it*. Patent RU2486217C1, 2013 (in Russian).
51. Anikhovskaya L. I., Batizat D. V., Baturina E. I., Leshchun E. V., Sakharov A. M. *Non-combustible film adhesive and adhesive prepreg based on it*. *Klei. Germetiki. Tekhnologii*, 2013, no. 6, pp. 2–5 (in Russian).
52. Kablov E. N., Chursova L. V., Khrul'kov A. V., Babin A. N., Kogan D. I., Panina N. N., Gurevich Ya. M., Kim M. A. *Epoxy binder, prepreg based on it and a product made from it*. Patent RU2513916C1, 2014 (in Russian).
53. Karpovich O. I., Narkevich A. L., Dubina A. V. *Composite materials based on thermoplastic polymers and glass fabrics*. *Trudy BGTU. Khimiya, tekhnologiya organicheskikh veshchestv i biotekhnologiya = Proceedings of BSTU. Chemistry, Organic Substances Technology and Biotechnology*, 2014, no. 4, pp. 71–73 (in Russian).
54. Gulyaev I. N., Zheleznyak V. G., Zelenina I. V., Mukhametov R. R., Chursova L. V. *Polymer binder and prepreg based on it*. Patent RU2510408C1, 2014 (in Russian).
55. Mizuki Maki, Tomioka Nobuyuki, Imaoka Takayuki, Khonda Siro, Khirano Noriyuki, Misumi Dzun, Narimatsu Kaori. *Epoxy resin composition, prepreg and fiber-reinforced composite material*. Patent RU2513626C2, 2014 (in Russian).
56. Babin A. N., Zheleznyak V. G., Kablov E. N., Kogan D. I., Mukhametov R. R., Raskutin A. E., Sokolov I. I., Chursova L. V. *Polymer composition based on cyan ether modified with thermoplastic, prepreg based on it and product made of it*. Patent RU2535488C1, 2014 (in Russian).
57. Kablov E. N., Akhmadieva K. R., Zheleznyak V. G., Kavun N. S., Kogan D. I., Mukhametov R. R., Chursova L. V. *Polycyanurate composition, prepreg on its basis and a product made of it*. Patent RU2535494C1, 2014 (in Russian).
58. Babkin A. V., Erdni-Goryaev E. M., Kepman A. V., Malakho A. P., Godunov I. A., Avdeev V. V. *Binder, method of its manufacture and prepreg based on it*. Patent RU2532514C1, 2014 (in Russian).
59. Shmidt F.-G., Spiru E., Grenda V., De Nardo Z., Planitts-Penno S. *Prepregs and molded products obtained from them at low temperatures*. Patent RU2545066C9, 2015 (in Russian).
60. Nakayama Yoshifumi, Kamae Toshiya, Kobayashi Daigo, Endo Makoto. *Carbon fiber-reinforced thermoplastic resin composition, molding material, prepreg, and methods for producing same*. Patent US9249295B2. Publ. date: 02.02.2016.
61. Kablov E. N., Chursova L. V., Babin A. N., Kogan D. I., Grigor'ev M. M., Panina N. N., Gurevich Ya. M. *Epoxy binder, prepreg based on it and a product made from it*. Patent RU2601486C1, 2016 (in Russian).
62. Kablov E. N., Chursova L. V., Babin A. N., Kogan D. I., Grigor'ev M. M., Panina N. N., Gurevich Ya. M., Grebeneva T. A., Kudryavtseva A. N. *Epoxy binder, prepreg based on it and a product made from it*. Patent RU2587178C1, 2016 (in Russian).
63. Vikher M. *Prepreg*. Patent RU2607582C2, 2017 (in Russian).
64. Kablov E. N., Chursova L. V., Sokolov I. I., Babin A. N., Panina N. N., Lukina A. I., Grebeneva, Tsybin A. I., Gurevich Ya. M., Nikiforov V. A., Tundaikin K. O., Gerasimenko A. A., Rybak A. E. *Epoxy-vinyl-ester binder, prepreg and a product made of it*. Patent RU2615374C1, 2017 (in Russian).
65. Kablov E. N., Chursova L. V., Babin A. N., Postnov V. I., Strel'nikov S. V., Panina N. N., Gurevich Ya. M., Grebeneva T. A., Veshkin E. A. *Epoxy binder, prepreg based on it and a product made of it*. Patent RU2585638C1, 2016 (in Russian).
66. Anikhovskaya L. I., Batizat D. V., Baturina E. I., Leshchun E. V., Sakharov A. M. *Non-flammable (self-extinguishing) film adhesive and prepreg based on it*. *Sovremennyye dostizheniya v oblasti kleev i germetikov. Materialy, syr'e, tekhnologii: tez. dokl. mezhdunar. nauch.-tekhnich. konf., Dzerzhinsk, 13–15 sent., 2016: sb. trudov* [Modern achievements in the field of adhesives and sealants. Materials, rawmaterials, technologies. Proc. of the Int. scientific and technical conf. Dzerzhinsk, 13–15 sept., 2016]. Dzerzhinsk, 2016, pp. 79–81 (in Russian).
67. Isimoto Tomoko, Kaneko Manabu, Vatanabe Keniti, Fukukhara Yasukhiro, Kita Sanae. *Epoxy resin composition and film, prepreg and fiber-reinforced plastic obtained using such composition*. Patent RU2605424C2, 2016 (in Russian).
68. Simmons Martin, Bler Dana, Tilbruk Devid. *Composites Improvements*. Patent RU2632454C2, 2017 (in Russian).
69. Sokolskaya M. K., Kolosova A. S., Vitkalova I. A., Torlova A. S., Pikalov Ye. S. *Binders to obtain the modern polymer composite materials*. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research*, 2017, no. 10–2, pp. 290–295 (in Russian).
70. Kablov E. N., Zastrogina O. B., Serkova E. A., Postnov V. I., Veshkin E. A., Strel'nikov S. V., Makrushin K. V., Satdinov R. A. *Phenol-formaldehyde binder and fiberglass based on it*. Patent RU2633717C1, 2017 (in Russian).
71. Khamidullin O. L., Amirova L. R., Gadyeva I. I., Dimiev A. M., Amirova L. M. *Binder for impregnation of fibrous filler, method of production, prepreg on its basis and product from it*. Patent RU2655353C1, 2018 (in Russian).
72. Mishkin S. I., Malakhovskii S. S. *Fast-curing binders and prepregs: production, properties and applications (review)*. *Trudy VIAM. Kompozitsionnyye materialy* [Proc. of VIAM. Composite materials], 2019, no. 5(77), pp. 32–40 (in Russian).
73. Kuznetsova I. O., Grebeneva T. A., Batorova J. A., Vasilenko O. A., Savelyev A. V. *Epoxy binder with adjustable rheology*. *Nauchnye gorizonty* [Scientific horizons], 2019, no. 5(21), pp. 104–112 (in Russian).

Информация об авторах

Латышев Ири́на Алекса́ндровна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irinalatyshevitch@gmail.com

Гапанькова Елена Игоревна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: elenagapankova@gmail.com

Козлов Николай Гельевич – д-р хим. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: loc@ifoch.bas-net.by

Полховский Антон Викторович – аспирант. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13 а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: antopolx1@mail.ru

Information about the authors

Iryna A. Latyshevich – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irinalatyshevitch@gmail.com

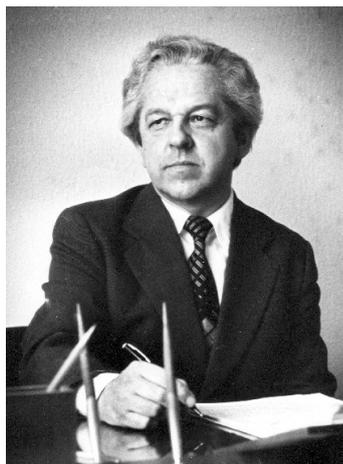
Alena I. Hapankova – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus. (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elenagapankova@gmail.com

Nikolay G. Kozlov – D. Sc. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: loc@ifoch.bas-net.by

Anton V. Polkhovsky – Graduate Student. Belarusian State Technological University (13 a, Sverdlova Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: antopolx1@mail.ru

ВУЧОНЫЯ БЕЛАРУСІ
SCIENTISTS OF BELARUS

ПАМЯТИ ВАДИМА ВАСИЛЬЕВИЧА СВИРИДОВА
(1931–2002)



В апреле 2021 г. мы отмечаем 90-летний юбилей со дня рождения выдающегося белорусского ученого-химика, академика Вадима Васильевича Свиридова.

В. В. Свиридов родился 9 апреля 1931 г. в д. Вязынь Вилейского района. В 16-летнем возрасте он поступил в Белорусский государственный университет, с которым в дальнейшем была связана вся его жизнь как ученого и педагога, где он прошел сложный и полный созидательного труда путь от аспиранта и кандидата химических наук (защитил диссертацию в 1955 г.), преподавателя и заведующего кафедрой неорганической химии (с 1965 г. до последних дней своей жизни), доктора химических наук (защитил диссертацию в 1973 г.), профессора (1974 г.), члена-корреспондента (1980 г.) до академика АН БССР (1989 г.) и директора НИИ физико-химических проблем БГУ (1979–1993 гг.).

Можно выделить четыре основных направления деятельности В. В. Свиридова: ученый, педагог, организатор науки, создатель крупнейшей научной школы.

Научные направления деятельности В. В. Свиридова охватывают несколько областей химии твердого тела, фотохимии, неорганической химии. В. В. Свиридовым и его учениками установлены принципиально новые закономерности сенсibiliзации твердыми телами фотохимических превращений, включая процессы формирования и роста частиц металлической фазы. На этой основе были установлены эффекты фотоактивирования различных полупроводниковых материалов и разработаны принципы фотоселективного осаждения металлов, позволившие создать новый тип фотолитографии и предложить не имеющие аналогов варианты галоид-серебряной фотолитографии с гигантским химическим усилением. На основе исследования процессов термического разложения и горения конденсированных систем были развиты новые подходы к управлению кинетической стабильностью гетерогенных композиций, включающих одновременно окислитель и восстановитель, что позволило предложить принципиально новые компоненты твердых ракетных топлив, обладающих рекордной энергоемкостью.

Исследования В. В. Свиридова в области каталитических свойств ультрадисперсных металлов, фотохимии поверхности твердого тела и фотоэлектрохимии полупроводников предвосхищали будущий научный прогресс в синтетической нанохимии и прикладном фотокатализе.

В целом список работ В. В. Свиридова включает три монографии, более 550 научных статей, более 120 изобретений и патентов.

Педагогическая деятельность В. В. Свиридова – это не только разработанные им авторские лекционные курсы и, не имеющие аналогов, учебные пособия, на которых выросло не одно поколение отечественных химиков, но также проводимая им на протяжении трех десятилетий целенаправленная работа по совершенствованию модели преподавания химии с опорой на современные представления о природе химической связи и реакционной способности неорганических веществ. Признанием многолетних достижений в этой области явилось то, что программа курса «Неорганическая и общая химия», разработанная под руководством ученого, была принята в качестве базовой для всех химических факультетов бывшего Советского Союза.

Деятельность В. В. Свиридова как организатора науки не менее обширна, многогранна и значима. В. В. Свиридов стоял у истоков создания НИИ физико-химических проблем БГУ и возглавлял его на протяжении 15 лет, оставаясь одновременно заведующим кафедрой неорганической химии, что заложило основу уникального единого комплекса «институт–факультет». В. В. Свиридов входил в состав двух научных советов Академии наук СССР, был заместителем председателя Совета фонда фундаментальных исследований Республики Беларусь, многие годы руководил советом по защите диссертаций, был членом нескольких редакционных коллегий журналов, главным редактором журнала «Хімія: праблемы выкладання» (сегодня «Біялогія і хімія»), членом экспертного совета ВАК Беларуси. В 1976 г. В. В. Свиридову было присвоено почетное звание Заслуженного деятеля науки, а в 1998 г. Вадим Васильевич был награжден медалью Франциска Скорины.

В. В. Свиридов создал крупнейшую в истории Республики Беларусь научную школу в области химии конденсированного состояния, известную далеко за пределами республики, подготовил целую плеяду достойных учеников. Под его руководством выполнено 69 кандидатских и 7 докторских диссертаций. Учениками и воспитанниками Вадима Васильевича являются доктора химических наук академики НАН Беларуси А. И. Лесникович и О. А. Ивашкевич, члены-корреспонденты НАН Беларуси С. К. Рахманов и А. И. Кулак, профессора Г. А. Браницкий, Т. Н. Воробьева, Е. А. Стрельцов. Несмотря на свою огромную занятость, В. В. Свиридов всегда находил время и возможность подолгу заниматься со своими аспирантами, учил их думать, искать, анализировать, писать научные статьи, всегда был требовательным и доброжелательным, восхищая окружающих своим трудолюбием и научным кругозором. Принципиальность, душевная щедрость, доброжелательность к своим ученикам и сотрудникам, а также широта и разносторонность интересов, личное обаяние позволяло В. В. Свиридову выступать в качестве своеобразного центра притяжения талантов.

Научная школа, созданная В. В. Свиридовым, продолжает развиваться. Сегодня его ученики – это заслуженные ученые, руководители крупных научно-исследовательских и научно-образовательных организаций в нашей стране и за рубежом, под их руководством защищено множество (свыше 140) кандидатских и докторских диссертаций. Свидетельством жизнестойкости научной школы академика В. В. Свиридова является и многолетняя традиция проведения международных конференций, получивших название «Свиридовские чтения». Эти конференции обеспечили консолидацию усилий отечественных исследователей, работающих в таких передовых областях, как нанохимия и химия гибридных материалов, а также выступили в качестве дискуссионной трибуны по проблемам развития химии и химического образования в нашей стране.

Мощный импульс, заданный десятилетия назад Вадимом Васильевичем Свиридовым исследованиям в области химии конденсированного состояния, сохраняется и по сей день, а созданная им научная школа продолжает успешно развиваться, что является лучшим памятником этому выдающемуся ученому.

Ученики академика В. В. Свиридова

ПАМЯТИ АНАТОЛИЯ ИВАНОВИЧА ЛЕСНИКОВИЧА (1941–2019)



В этом году исполнилось бы 80 лет видному белорусскому ученому-химику, академику НАН Беларуси Анатолию Ивановичу Лесниковичу.

А. И. Лесникович родился 3 апреля 1941 г. Поступив в 1960 г. на химический факультет Белорусского государственного университета он уже на втором курсе начал активно участвовать в научных исследованиях под руководством будущего академика В. В. Свиридова. Дипломную работу А. И. Лесникович выполнял в Институте неорганического катализа Германской академии наук (г. Берлин). После окончания в 1965 г. химического факультета А. И. Лесникович поступил в аспирантуру Белорусского государственного университета и в 1969 г. защитил кандидатскую диссертацию. Дальнейшая научная, педагогическая и организаторская деятельность Анатолия Ивановича была на многие годы связана с Белорусским

государственным университетом: с 1966 г. он работал на кафедре неорганической химии в должности ассистента, старшего преподавателя, а затем доцента; в 1978 г., продолжая преподавать на кафедре неорганической химии, А. И. Лесникович возглавил лабораторию высокотемпературных реакций в только что организованном Научно-исследовательском институте физико-химических проблем БГУ. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию. С 1990 по 1996 г. А. И. Лесникович являлся проректором по научной работе БГУ, в 1994 г. был избран членом-корреспондентом, а в 1996 г. – академиком НАН Беларуси.

С 1996 по 2000 г. А. И. Лесникович занимал должность первого заместителя председателя Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, а в 2000 – 2002 гг. – председателя Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь.

На 2002–2008 гг. пришелся качественно новый этап в научно-организационной деятельности А. И. Лесниковича – он был назначен заместителем председателя Президиума НАН Беларуси. Эту сложную и ответственную деятельность академик А. И. Лесникович совмещал с научной и преподавательской работой на химическом факультете БГУ, где многие годы заведовал кафедрой общей химии и методики преподавания химии.

Научные интересы А. И. Лесниковича охватывают широкий круг актуальных задач, включая исследования процессов термического разложения и горения гетерогенных конденсированных систем, а также химическую инженерию наноматериалов. В 1970-х годах коллектив исследователей под руководством А. И. Лесниковича начал работы по изучению закономерностей структурно-химических превращений при термическом разложении, окислительной деструкции и горении различных сложных гетерогенных композиций, включая различные виды твердого ракетного топлива, а также пороха и пиротехнические составы. В результате были найдены новые пути повышения стабильности систем такого рода, выявлены принципы регулирования параметров их горения, установлены особенности влияния на процесс горения различных ультрадисперсных добавок, разработаны новые компоненты горючих систем, характеризующихся значительной энергоемкостью, открыто и изучено явление жидкопламенного горения – нового типа самоорганизации процесса горения, найдены соединения, способные к такому горению, а также к самораспространяющемуся высокотемпературному разложению. На этой основе были также разработаны оригинальные химические генераторы кислорода, азота и хлора. Важным результатом исследований А. И. Лесниковича явилась разработка метода изопараметрических соотношений,

позволившего предложить новые подходы к решению обратной задачи неизотермической кинетики применительно к целому ряду сложных реакций с участием конденсированных веществ.

В последующие годы под руководством А. И. Лесниковича был выполнен большой объем исследований в области химической инженерии наноразмерных систем и разработаны принципы химического осаждения ультрадисперсных металлов и их соединений на границе раздела «водный раствор–органический растворитель», а также продемонстрирована перспективность этого подхода для создания нанокomпозиционных материалов. Полученные различными методами нанодисперсные металлы и их оксиды нашли применение в качестве компонентов антипиренов для полимерных материалов, регуляторов характеристик горения конденсированных систем различного назначения, средств криминалистической экспертизы, присадок к моторным маслам, а также магнитно-абразивных материалов. Исследования А. И. Лесниковича внесли существенный вклад в понимание механизма влияния различных огнеретардантов (в частности, полифосфорных соединений) на процесс горения полимерных материалов.

В 2012 г. за исследования, направленные на создание новых наноматериалов, академик А. И. Лесникович был удостоен Государственной премии Республики Беларусь в области науки и техники. В целом под его руководством защищены 1 докторская и 13 кандидатских диссертаций, он является автором свыше 450 научных работ, включая 2 монографии, 3 учебных пособия, свыше 60 изобретений и патентов.

Глубокая эрудиция, организаторский талант, трудолюбие, отзывчивость и доброжелательное отношение к людям снискали Анатолию Ивановичу Лесниковичу заслуженный авторитет и уважение во всем научном сообществе нашей страны. Его ученики и в настоящее время продолжают успешно развивать научные направления, заложенные Анатолием Ивановичем.

Редколлегия