

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

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2022. Т. 58, № 1

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2022. Т. 58, № 1

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 базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)*

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

- А. В. Бильдюкевич** (*заместитель главного редактора*) – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларус
- Н. П. Крутько** (*заместитель главного редактора*) – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларус
- Я. В. Рощина** (*ведущий редактор журнала*) – Издательский дом «Беларуская навука», Минск, Беларус
- В. Е. Агабеков** – Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларус
- М. А. Богдасаров** – Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина, Брест, Беларус

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. Калиниченко – 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. 2022. Том 58, № 1.

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Я. В. Рощина*

Компьютерная вёрстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 11.02.2022. Выход в свет 25.02.2022. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 58 экз. Заказ 26.

Цена: индивидуальная подписка – 12,67 руб., ведомственная подписка – 29,77 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, 2022

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2022, vol. 58, no. 1

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. Bildyukevich (*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

Maksim A. Bogdasarov – Brest State A. S. Pushkin University, Brest, 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 – Department of Chemistry and Earth Science 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, Novosibirsk, Russia
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, 2022, vol. 58, no. 1.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *Ya. V. Roshchina*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent of the press 11.02.2022. Appearance 25.02.2022. Format 60×84¹/₈. Offset paper.
The press digital. Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Circulation 58 copies. Order 26.
Price: individual subscription – 12,67 byn., departmental subscription – 29,77 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, 2022

ЗМЕСТ

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

Юркштович Т. Л., Юркштович Н. К., Голуб Н. В., Костерова Р. И., Пристромова Ю. И., Соломевич С. О., Бычковский П. М. Реологические свойства и гидролитическая устойчивость <i>in vitro</i> композиции карбоксиметилцеллюлоза–диоксидин	7
Опанасенко О. Н., Лукша О. В., Крутько Н. П. Вязкоупругие и термодинамические свойства высоковязкой нефти различной степени обводненности	17
Яскельчик В. В., Жарский И. М., Черник А. А. Влияние цитратного электролита меднения, его компонентов и добавок ультрадисперсных алмазов на поверхностные свойства стали	26
Врублевская О. Н., Щербакова А. Б., Кудакко А. А., Галуза М. Г., Севжидсурен Г., Болормаа Б. Каталитическая активность порошковых сплавов никель–медь в процессах электрохимического выделения водорода в растворе щелочи и щелочном растворе этанола	36

КАЛОЇДНАЯ ХІМІЯ

Осипова Е. О., Шевчук В. В. Повышение эффективности собирательного действия аминов при использовании комбинации пенообразователей	45
--	----

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ

Генарова Т. Н., Лещев С. М. Комплексный анализ пиролизованного масла, полученного из отработанных автомобильных шин в среде водяного пара	53
--	----

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Фалетров Я. В., Позняк Г. И., Яковец П. С., Фролова Н. С., Шкуматов В. М. Новые липофильные конъюгаты флуоресцирующего NBD-пиперазина: синтез, <i>in silico</i> взаимодействие с липидным бислоем и цитохромами P450	62
Дези Амбар Сари, Нурхаяти Нурхаяти. Два соединения антрахинона из растений <i>Hedyotis corymbosa</i> (на англ. яз.)	68

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

Позняк Н. И., Шевчук В. В., Осипова Е. О. Обогащение полигалитовых руд с высоким содержанием галита флотационным методом	73
Чередниченко Д. В., Воробьев П. Д., Шевчук В. В., Воробьева Е. В., Липай Ю. В., Стромский А. С. Структурообразование минеральных дисперсий в динамических условиях	79
Глевицкая Т. А., Бильдюкевич А. В. Выделение тромбина методом ультрафильтрации	86
Тарасевич А. В., Матыс В. Г., Поплавский В. В., Ашуйко В. А., Жарский И. М. Защитные свойства Zr-содержащих конверсионных покрытий на цинке	94

АГЛЯДЫ

Литвинко Н. М. Роль пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов и их производных в реакциях, катализируемых панкреатической фосфолипазой A ₂	105
--	-----

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

Yurkshtovich T. L., Yurkshtovich N. K., Kosterova R. I., Golub N. V., Pristromova Y. I., Solomevich S. O., Bychkovsky P. M. Rheological properties and <i>in vitro</i> hydrolytic stability of the carboxymethylcellulose–dioxidine composition.....	7
Opanasenko O. N., Luksha O. V., Krut’ko N. P. Viscoelastic and thermodynamic properties of high-viscosity oil with different water cut.....	17
Yaskelchik V. V., Zharsky I. M., Chernik A. A. Influence of citrate copper-plating electrolyte, its components and ultra-dispersed diamonds additives on surface properties of steel.....	26
Vrublevskaya O. N., Shcherbakova A. B., Kudaka A. A., Galuza M. G., Sevjidsuren G., Bolormaa B. Catalytic activity of nickel–copper powder alloys in the processes of electrochemical hydrogen evolution in alkaline solution and ethanol alkaline solution	36

COLLOIDAL CHEMISTRY

Osipova E. O., Shevchuk V. V. Increasing the the efficiency of the collective action of amines by the use of foaming agents combination	45
--	----

ANALYTICAL CHEMISTRY

Henarava T. N., Leshchev S. M. Comprehensive analysis of pyrolysis oil obtained from waste tire in a water vapor environment	53
---	----

BIOORGANIC CHEMISTRY

Faletrov Y. V., Pozniak H. I., Yakovets P. S., Frolova N. S., Shkumatov V. M. New lipophilic conjugates of fluorescent NBD-piperazine: synthesis, <i>in silico</i> interactions with lipid bilayer and cytochromes P450	62
Desy Ambar Sari, Nurhayati Nurhayati. Two anthraquinone compounds from the whole plants of <i>Hedyotis corymbosa</i>	68

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

Pozniak N. I., Shevchuk V. V., Osipova E. O. Flotation enrichment of polygalite ores with a high halite content	73
Cherednichenko D. V., Vorobiev P. D., Shevchuk V. V., Vorobieva E. V., Lipai Yu. V., Stromsky A. S. Structure formation of mineral dispersions in dynamic conditions	79
Hliavitskaya T. A., Bilyukevich A. V. Isolation of thrombin by ultrafiltration	86
Tarasevich A. V., Matys V. G., Poplavskiy V. V., Ashuiko V. A., Zharskiy I. M. Protective properties of Zr-containing conversion coatings on zinc.....	94

REVIEWS

Litvinko N. M. Role of purine and pyrimidine nucleosides and their derivatives in reactions catalyzed by pancreatic phospholipase A ₂	105
---	-----

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

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 541.64:577.1:615

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-7-16>

Поступила в редакцию 28.10.2021

Received 28.10.2021

**Т. Л. Юркштович¹, Н. К. Юркштович², Н. В. Голуб¹, Р. И. Костерова¹,
Ю. И. Пристромова¹, С. О. Соломевич¹, П. М. Бычковский³**

¹Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

³Учебно-научно-производственное республиканское унитарное предприятие «Унитехпром БГУ», Минск, Беларусь

**РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *IN VITRO*
КОМПОЗИЦИИ КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА–ДИОКСИДИН**

Аннотация. Получена композиция карбоксиметилцеллюлоза–диоксидин и изучены ее структурно-морфологические и реологические характеристики в условиях термообработки и химического гидролиза в фосфатном буферном растворе с рН 7,4. Методами ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии, вискозиметрии установлено, что введение диоксидина в раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с разной молекулярной массой приводит к частичному разупорядочиванию водородных связей между макромолекулами, способствует термодеструкции полисахарида, понижению динамической вязкости растворов. Получены экспериментальные кинетические кривые гидролиза карбоксиметилцеллюлозы в присутствии и в отсутствие диоксидина и установлено, что они могут быть описаны с помощью уравнения первого порядка. Рассчитаны константы скорости гидролиза и показано, что в результате термообработки, а также в присутствии активного вещества скорость процесса гидролиза карбоксиметилцеллюлозы в условиях *in vitro* увеличивается. Изменение реологических свойств растворов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы с разной степенью полимеризации в присутствии антимикробного вещества следует учитывать в выборе состава вязких пролонгированных форм биологически активных веществ.

Ключевые слова: карбоксиметилцеллюлоза, диоксидин, термодеструкция, гидролиз, реологические характеристики

Для цитирования. Реологические свойства и гидролитическая устойчивость *in vitro* композиции карбоксиметилцеллюлоза–диоксидин / Т. Л. Юркштович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 7–16. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-7-16>

**T. L. Yurkshovich¹, N. K. Yurkshovich², N. V. Golub¹, R. I. Kosterova¹, Y. I. Pristromova¹,
S. O. Solomevich¹, P. M. Bychkovsky³**

¹Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

²State Enterprise “Academpharm”, Minsk, Belarus

³The Educational, Scientific and Production Republican Unitary Enterprise “UE Unitechprom BSU”, Minsk, Belarus

**RHEOLOGICAL PROPERTIES AND *IN VITRO* HYDROLYTIC STABILITY
OF THE CARBOXYMETHYLCELLULOSE–DIOXIDINE COMPOSITION**

Abstract. The composition of carboxymethylcellulose–dioxidine was obtained and its structural, morphological and rheological characteristics in the processes of heat treatment and chemical hydrolysis were studied. Using IR spectroscopy, scanning electron microscopy, and viscometry, it has been established that the introduction of dioxidine into a solution of carboxymethylcellulose sodium salt with different molecular weights leads to partial disordering of hydrogen bonds between macromolecules, promotes thermal destruction of the polysaccharide and a decrease in the dynamic viscosity of solutions. Experimental kinetic curves of carboxymethylcellulose hydrolysis in the presence and absence of dioxidine were obtained, and it was shown that they could be described using a first-order equation. The hydrolysis rate coefficients were calculated, and it was shown that, as a result of heat treatment, as well as in the presence of an active substance, the rate of carboxymethylcellulose hydrolysis increased. The change in the rheological properties of carboxymethylcellulose sodium salt solutions with different degrees of polymerization in the presence of an antimicrobial substance should be taken into account when choosing the composition of viscous prolonged forms of biologically active substances.

Keywords: carboxymethylcellulose, dioxidine, thermal degradation, hydrolysis, rheological characteristics

For citation. Yurkshtovich T. L., Yurkshtovich N. K., Kosterova R. I., Golub N. V., Pristromova Y. I., Solomevich S. O., Bychkovsky P. M. Rheological properties and *in vitro* hydrolytic stability of the carboxymethylcellulose–dioxidine composition. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 7–16 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-7-16>

Введение. Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) является одним из важнейших простых эфиров целлюлозы медицинского назначения и используется при изготовлении большого числа готовых лекарственных форм препаратов для перорального, инъекционного и парентерального применения, что обусловлено уникальным сочетанием ее физико-химических и медико-биологических свойств [1–3]. Na-КМЦ обладает катионообменными свойствами, хорошо растворяется в воде с образованием вязких растворов и гелей, длительное время сохраняющих свою пластичность [4, 5]. Она не оказывает общетоксичного, канцерогенного, мутагенного, аллергизирующего и местно-раздражающего действия, отвечает критериям биосовместимости и биodeградации, а продукты ее распада (d-глюкоза, олигосахариды и их карбоксиметилловые эфиры) полностью элиминируют из организма в течение 3–6 недель в зависимости от степени этерификации, молекулярной массы и места введения [5]. 0,25–1,0 %-ные растворы Na-КМЦ используются в качестве смазок в офтальмологической практике, а 3–4 %-ные растворы – в качестве противоспаечных средств барьерного типа, обеспечивающих разделение поврежденных в ходе хирургических операций поверхностей на время, необходимое для их заживления [6]. В связи с тем что процессы образования спаек значительно интенсифицируются при инфицировании и воспалении в области операционной раны, эффективность противоспаечного средства барьерного типа может быть значительно увеличена включением в его состав антимикробных веществ, оказывающих действие на патогенетические процессы в местах формирования спаек. Основными требованиями, которым должны отвечать противомикробные вещества, включаемые в состав противоспаечных средств барьерного типа, являются: наличие широкого спектра антимикробной активности; возможность внутрисполостного применения; отсутствие сильных химических взаимодействий с полимером, препятствующих высвобождению антимикробного компонента в окружающие ткани.

Наиболее полно этим требованиям отвечает диоксидин (2,3-бис-(гидроксиметил) хиноксалин-N,N'-диоксид), характеризующийся высокой активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, разрешенный для внутрисполостного применения, в том числе и для профилактики инфекции после оперативных вмешательств [7].

Включение антимикробных и противовоспалительных средств в состав полимера может сопровождаться изменением его надмолекулярной структуры, оказывать влияние на термо- и гидролитическую устойчивость, а также на реологические свойства образуемых растворов. В этой связи изучение влияния биологически активных веществ (БАВ) на показатели вязкости растворов медицинского назначения в условиях температурного воздействия и гидролитической деградации *in vitro* имеет не только научное, но и практическое значение. Однако в литературе такие сведения крайне ограничены.

Цель работы – изучение влияния диоксилина на реологические свойства растворов Na-КМЦ в условиях термообработки и гидролитической деструкции *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись образцы Na-КМЦ марок *Blanose*TM 7M31F и *Blanose*TM 7H4XF с молекулярными массами (M_w) 350 и 700 кДа, степенью замещения по карбоксиметильным группам 0,74 (обменная емкость 3,7 ммоль/г), фармацевтическая субстанция диоксилина, соответствующая по показателям качества НД РБ 2094С-2020, а также растворы композиций Na-КМЦ с диоксилином.

Для приготовления растворов композиций 0,1 г диоксилина растворяли в 97,9 или 95,9 мл дистиллированной воды, добавляли 2 или 4 г Na-КМЦ соответственно и перемешивали до образования однородных вязких растворов. Концентрация всех растворов по отношению к диоксилину составляла 0,1 %, по отношению к Na-КМЦ – 2 или 4 %. Термообработку растворов Na-КМЦ и композиций Na-КМЦ–диоксидин, помещенных в герметично закрытые флаконы, проводили

при 120 °С в течение 20 мин (соответствует условиям тепловой стерилизации жидких лекарственных средств согласно ГФ РБ).

Динамическую вязкость растворов Na-КМЦ и ее композиций с диоксидином определяли на ротационном вискозиметре Rheotest 2 при температуре 25±2 °С в интервале градиентов скорости сдвига от 0,1667 до 1312 с⁻¹. Для определения влияния диоксида и термообработки на гидролитическую устойчивость Na-КМЦ к ее 2 %-ному раствору и раствору композиции Na-КМЦ–диоксидин добавляли фосфатный буферный раствор с рН 7,4 при модуле 1:50 и выдерживали при температуре 37±2 °С в течение 28 сут [8, 9]. Растворы пятикратно диализировали против воды для полного удаления солей, после чего лиофильно высушивали. ИК-спектры полученных образцов записывали при комнатной температуре на ИК-спектрометре BRUKER ALPHA с приставкой ATR Di в режиме нарушенного полного внутреннего отражения. Для спектральной оценки межмолекулярных взаимодействий в растворе Na-КМЦ использовали показатель симметрии (*a/b*) полосы поглощения ν_{OH} [10]. Способ определения параметра симметрии представлен на рис. 2, *b*.

Морфологию образцов изучали с использованием электронного микроскопа LEO 1420 (Германия). Молекулярную массу Na-КМЦ после гидролиза *in vitro* определяли вискозиметрическим методом в капиллярном вискозиметре Убеллоде с диаметром капилляра 0,54 мм при температуре 25±0,5 °С. Готовили растворы образцов с концентрацией 0,08 г/дл в 0,1 М растворе хлорида натрия. За окончательный результат принимали среднее арифметическое трех параллельных измерений, расхождение между которыми не превышало 3 %. Для расчета средневязкостной молекулярной массы Na-КМЦ использовали формулу: $[\eta] = 12,3 \cdot 10^{-3} \cdot M_{\eta}^{0,91}$ [11].

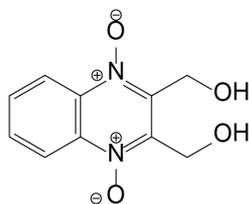
Степень деструкции (Δ) Na-КМЦ определяли по понижению степени полимеризации (СП) до и после хранения в буферном растворе по формуле:

$$\Delta = \frac{СП_0 - СП_t}{СП_0} 100 \%, \quad (1)$$

где СП₀ и СП_t – степень полимеризации Na-КМЦ до и после гидролиза соответственно.

Результаты и их обсуждение. Динамическая вязкость растворов Na-КМЦ зависит от надмолекулярной структуры, содержания карбоксильных групп, концентрации раствора, типа растворителя, температуры, ионной силы, рН среды [10, 12–14]. Дополнительным фактором, оказывающим влияние на реологические свойства растворов Na-КМЦ, является природа и свойства присутствующих в растворе неорганических и органических соединений [15, 16].

В состав молекулы диоксидаина входит бензольное кольцо, гетероцикл, гидроксиметильные и нитрозогруппы и не содержится групп, которые могли бы вступать в электростатические взаимодействия с карбоксиметильными группами Na-КМЦ.



При введении диоксидаина в раствор Na-КМЦ логично предположить наличие слабых водородных и гидрофобных связей, дисперсионных взаимодействий, которые вряд ли могут препятствовать высвобождению активного вещества и реализации его антимикробного эффекта.

Влияние диоксидаина на реологические свойства растворов Na-КМЦ до и после термообработки при 120 °С в течение 20 мин представлено на рис. 1. Откуда видно, что введение 0,1 % диоксидаина в 2 и 4 %-ные растворы Na-КМЦ с различными молекулярными массами практически не влияет на показатели их динамической вязкости. Термообработка растворов Na-КМЦ приводит к резкому уменьшению показателей динамической вязкости, более существенным в присутствии диоксидаина. Так, при скорости сдвига 10 с⁻¹ значения динамической вязкости 2 и 4 %-ных растворов композиции Na-КМЦ–диоксидин соответственно на 26 и 40 % ниже значений дина-

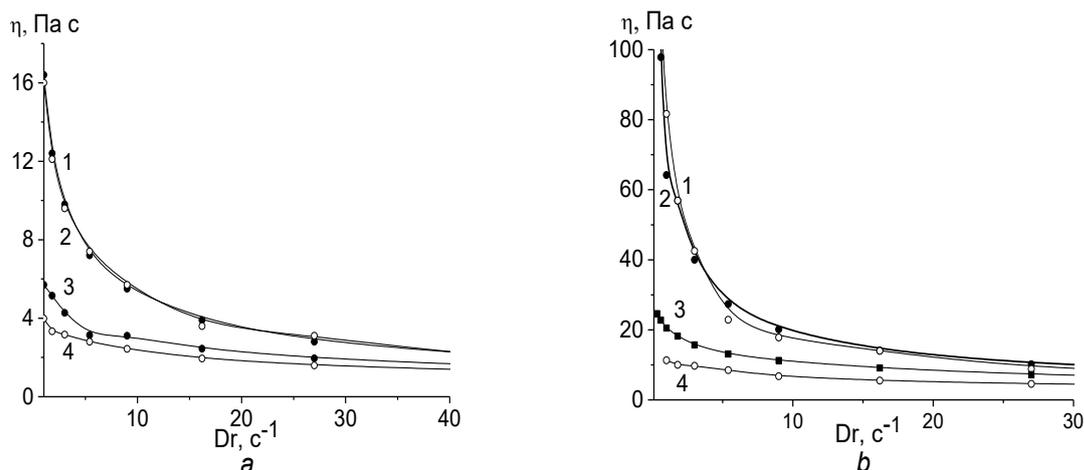


Рис. 1. Влияние процесса стерилизации на реологические свойства 2 %-ных растворов КМЦ Н4ХФ (а) и 4 %-ных растворов КМЦ 7М31F (b) в отсутствие (1, 3) и в присутствии диоксилина (2, 4): 1, 2 – до и 3, 4 – после автоклавирования

Fig. 1. Effect of the sterilization process on the rheological properties of 2 % CMC H4XF solution (a) and 4 % CMC 7M31F solution (b) in the absence of (1, 3) and in the presence of dioxidine (2, 4): 1, 2 – before and 3, 4 – after autoclaving

мической вязкости этих же растворов без диоксилина, т.е. присутствие диоксилина в растворах Na-КМЦ способствует понижению динамической вязкости за счет, вероятно, частичной разупорядоченности системы водородных связей и деполимеризации целлюлозных макромолекул.

Экспериментальные результаты, представленные на рис. 2 и в табл. 1, показывают влияние процессов термообработки и гидролиза *in vitro* на изменение полосы поглощения ОН-групп в ИК-спектрах образцов Na-КМЦ и ее композиций с диоксилином. Видно, что термообработка практически не влияет на частоту максимума полосы ОН-групп (3290 см^{-1}), однако приводит к изменению ее формы и увеличению индекса симметрии (табл. 1).

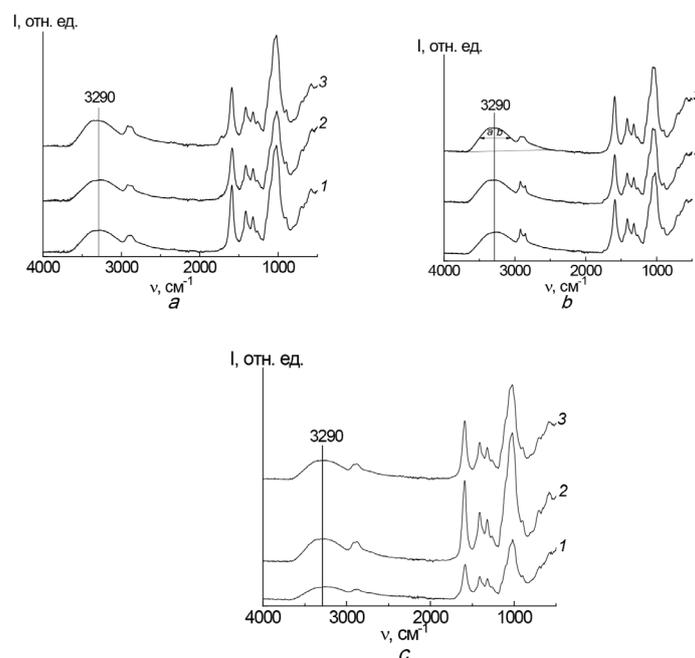


Рис. 2. ИК-спектры исходной КМЦ 7М31F (а), термообработанной КМЦ (b) и композиции КМЦ–диоксидин (с) до (1) и после гидролиза (2, 3). Продолжительность гидролиза – 7 сут (2 b, 2 c); 14 сут (2 a, 3 b, 3 c); 38 сут (3 a)

Fig. 2. IR spectra of the initial CMC 7M31F (a), heat-treated CMC (b), and the CMC–dioxidine composition (c) before (1) and after hydrolysis (2, 3). The duration of hydrolysis was 7 days (2 b, 2 c); 14 days (2 a, 3 b, 3 c); 38 days (3 a)

Таблица 1. Индекс симметрии полосы поглощения ОН-групп для Na-КМЦ и ее композиции с диоксидином

Table 1. The symmetry index of the absorption band of OH groups for Na-CMC and its composition with dioxydine

Na-КМЦ			Композиция Na-КМЦ– диоксидин	
тип обработки	индекс симметрии a/b	ν_{OH}	индекс симметрии a/b	ν_{OH}
Исходная	0,57	32900	0,59	3290
После гидролиза в течение, сут				
7	0,57	3290	0,59	3290
14	0,59	3290	0,59	3290
38	0,75	3290	0,80	3290
После термообработки	0,75	3290	0,82	3290
После термообработки и гидролиза в течение, сут				
7	0,75	3290	0,80	3290
14	0,80	3290	0,84	3290
21	0,80	3290	0,95	3290

Согласно литературным данным [10], низкочастотная область данной полосы характеризует гидроксильные группы, включенные в более сильные водородные связи (b часть ширины полосы поглощения ОН-групп), а высокочастотная (a часть) – более слабые.

В ИК-спектрах образцов, полученных лиофилизацией растворов Na-КМЦ и композиций Na-КМЦ с диоксидином, индекс симметрии полосы при 3290 см^{-1} повышается после термообработки, что свидетельствует об увеличении доли гидроксильных групп, включенных в более слабые водородные связи. Это увеличение является более существенным для композиций Na-КМЦ–диоксидин и коррелирует с приведенными выше данными по динамической вязкости растворов.

Можно полагать, что обнаруженный эффект влияния диоксида на динамическую вязкость растворов КМЦ обусловлен как изменением структуры связанной воды в фазе полисахарида, так и появлением стерических затруднений, препятствующих сближению макромолекул полисахарида на расстояние, необходимое для образования прочных водородных связей и, следовательно, трехмерных структур.

Влияние стадии термообработки и присутствия диоксида в растворах Na-КМЦ на морфологию поверхности лиофильно высушенных образцов подтверждается данными сканирующей электронной микроскопии (рис. 3).

На электронных микрофотографиях образцов Na-КМЦ, полученных лиофилизацией раствора, не подвергнутых никаким воздействиям, их поверхность представляет систему упорядоченных складок практически параллельных друг другу и одинаковых по ширине. В результате термообработки растворов Na-КМЦ формируется сеть другой морфологической структуры: происходит сглаживание поверхности, сопровождающееся появлением пор разной величины. Согласно [10], в местах изгибов поверхности межмолекулярные связи являются наиболее напряженными и более слабыми. Можно предположить, что в процессе термообработки такие водородные связи разрушаются, вместо них возникают новые межфибрилярные связи, склеивание волокон друг с другом и образование пластин. Термообработка композиций Na-КМЦ с диоксидином сопровождается нарушением целостности пластин, дроблением их на более мелкие участки.

Следует отметить, что введение диоксида в состав раствора Na-КМЦ приводит не только к дополнительному разрушению системы водородных связей полисахарида, но и к уменьшению его средне-вязкостной молекулярной массы.

Из табл. 2 видно, что если характеристическая вязкость $[\eta]$ растворов Na-КМЦ после термообработки уменьшается с $8,40 \text{ дл/г}$ ($M_{\eta} = 210 \text{ кДа}$) до $8,07 \text{ дл/г}$ ($M_{\eta} = 200 \text{ кДа}$), то для композиции Na-КМЦ–диоксидин эта величина ниже и равна $7,36 \text{ дл/г}$ ($M_{\eta} = 180 \text{ кДа}$).

Гидролитическую деструкцию Na-КМЦ в фосфатном буферном растворе (ФБР) с pH 7,4 оценивали по изменению показателей характеристической вязкости растворов и рассчитанных из

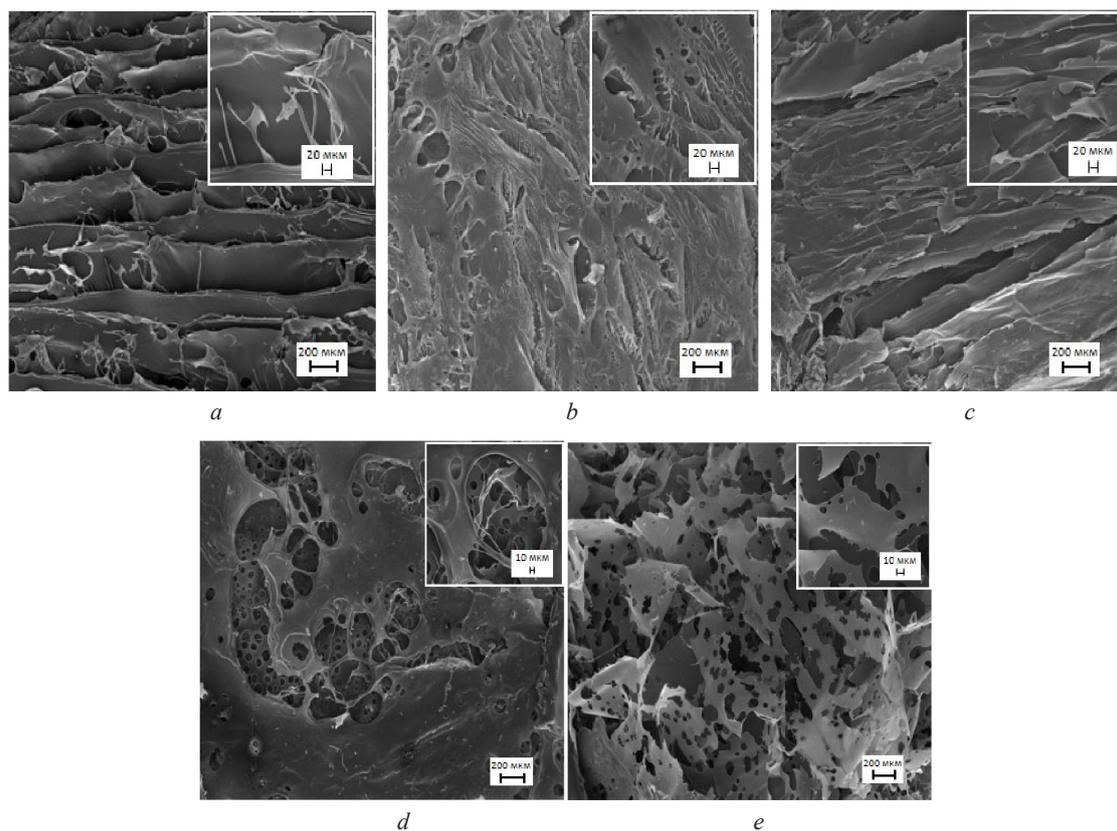


Рис. 3. Электронные микрофотографии поверхности Na-КМЦ до (a) и после термообработки (b–e), термообработки и гидролиза *in vitro* (d, e) в отсутствие (a, b, d) и присутствии диоксидина (c, e). Продолжительность гидролиза – 28 сут

Fig. 3. Electron micrographs of the Na-CMC surface before (a) and after heat treatment (b–e), after heat treatment and hydrolysis *in vitro* (d, e) in the absence (a, b, d) and the presence of dioxidin (c, e). The duration of hydrolysis was 28 days

Таблица 2. *In vitro* гидролиз карбоксиметилцеллюлозы в фосфатном буферном растворе при 37 °С

Table 2. *In vitro* hydrolysis of carboxymethylcellulose in phosphate buffer solution at 37 °С

Образец	Время инкубации в ФБР, сут	Динамическая вязкость 2 %-ного раствора КМЦ в ФБР при скорости сдвига (с ⁻¹), Па с			[η], дл/г	M _n , кДа	СП
		5,4	9	16,2			
Na-КМЦ	0	4,9	3,9	3,00	8,40	210	963
	7	4,9	3,9	3,00	7,97	190	872
	14	2,9	2,7	2,30	7,62	180	826
	21	2,04	1,96	1,57	6,92	170	780
	28	1,31	0,94	0,75	5,64	130	596
Na-КМЦ (после стерилизации)	0	2,60	2,30	1,90	8,07	200	917
	7	1,75	1,68	–	7,09	170	780
	14	1,81	1,65	–	6,75	160	734
	21	0,93	0,89	0,80	6,34	150	688
	28	0,39	0,33	0,30	4,96	120	550
Композиция Na-КМЦ–диоксидин (после стерилизации)	0	0,64	0,63	0,56	7,36	180	826
	7	0,50	0,63	0,46	6,16	150	688
	14	0,54	0,52	0,48	6,03	140	642
	21	0,08	0,08	0,08	5,60	130	596
	28	0,01	0,01	0,01	4,53	100	459

них значений средневязкостной молекулярной массы, степени полимеризации и степени деструкции (рис. 4, табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что в наибольшей степени на гидролитическую устойчивость Na-КМЦ влияет термообработка: так, за первые 7 дней воздействия ФБР с pH 7,4 степень деструкции полисахарида уменьшается на 9,5 %, а дополнительно термообработанных образцов Na-КМЦ и ее композиции с диоксидином на 15,0 и 16,7 % соответственно. Следует отметить, что в этот временной промежуток деструкция макромолекул Na-КМЦ происходит наиболее интенсивно и отражает гидролитические процессы, протекающие в малоупорядоченных, хорошо доступных областях структуры полисахарида. Последующий участок (временной интервал от 7 до 21 сут) характеризует постепенное разрушение α-1,4-гликозидных связей в менее доступных областях. Степень деструкции Na-КМЦ в ФБР с pH 7,4 к 21-м суткам составляет для исходных и термообработанных образцов 19,0 и 25,0–27,8 % соответственно.

Для выяснения влияния введенного в состав Na-КМЦ диоксида на скорость гидролиза было использовано следующее уравнение [17]:

$$\frac{СП_0 - 1}{СП_0} - \ln \frac{СП_t - 1}{СП_t} = kt, \tag{2}$$

где $СП_0$ и $СП_t$ – средняя степень полимеризации КМЦ до гидролиза и в момент времени t соответственно; t – продолжительность стадии гидролиза; k – скорость гидролиза.

Уравнение выведено при условии следующих допущений: 1) вероятность гидролиза не зависит от положения гидролизуемой связи в макромолекуле; 2) гидролиз полисахаридов можно рассматривать как реакцию первого порядка.

Видно, что кинетические кривые (рис. 4) линеаризуются ($R^2 > 0,96$) в координатах уравнения (2), т.е. начальная и продолжительная стадия гидролиза исходных и подвергнутых тепловому воздействию образцов Na-КМЦ (продолжительность 21 сут) может быть описана уравнением кинетики первого порядка.

Анализ экспериментальных кинетических кривых свидетельствует о том, что константа скорости реакции гидролиза Na-КМЦ повышается при переходе от исходной ($0,11 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$) к термообработанной Na-КМЦ ($0,16 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$) и далее к термообработанной композиции Na-КМЦ–диоксидин ($0,22 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$), т.е. введение диоксида в растворы Na-КМЦ приводит к некоторому увеличению скорости гидролитических превращений макромолекул полисахарида под воздействием ФБР с pH 7,4.

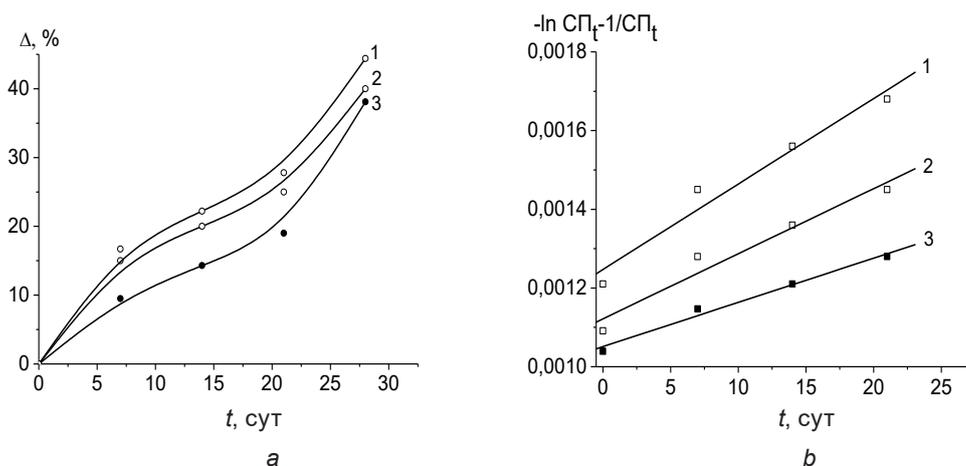


Рис. 4. Кинетические кривые (а), их линеаризации в координатах $t - \ln СП_t - 1/СП_t$ (b) реакции химического гидролиза Na-КМЦ в автоклавированных растворах Na-КМЦ–диоксидин (1) и Na-КМЦ (2); неавтоклавированного раствора Na-КМЦ (3)

Fig. 4. Kinetic curves (a) and their linearization in coordinates $t - \ln PD_t - 1/PD_t$ (b) of the reaction of chemical hydrolysis of Na-CMC in autoclaved solutions of Na-CMC–dioxidine (1) and Na-CMC (2); un autoclaved solution of Na-CMC (3)

Наибольшее влияние присутствие диоксида в растворах Na-КМЦ в сочетании с термообработкой оказывает на динамическую вязкость: в результате инкубации композиции Na-КМЦ с диоксидом в ФБР в течение 21 сут динамическая вязкость достигает наиболее низких значений и практически не меняется с изменением скорости сдвига. Можно предположить, что на этой стадии гидролиза межмолекулярные взаимодействия в растворах Na-КМЦ–диоксидин ослабевают настолько, что они по своему поведению приближаются к ньютоновской жидкости. Подтверждением может являться рост индекса симметрии полосы поглощения ОН-групп в ИК-спектрах образцов, полученных лиофилизацией растворов композиций Na-КМЦ–диоксидин, свидетельствующий об уменьшении числа гидроксильных, включенных в более сильные водородные связи.

Электронно-микроскопическое исследование (рис. 3, e) лиофильно высушенных и предварительно диализированных растворов Na-КМЦ и композиции Na-КМЦ–диоксидин также свидетельствует о том, что в процессе гидролиза (в отличие от автоклавированных образцов Na-КМЦ) наблюдается дальнейшее дезинтегрирование поверхности смесевой композиции, которое приводит к появлению сетки рыхлоупакованных тонких пластинок, разных по форме и размеру и имеющих большое количество пор практически равного диаметра.

Таким образом, разрушение системы водородных связей в результате термообработки растворов Na-КМЦ и введения в их состав диоксида приводит к понижению динамической и характеристической вязкости растворов и повышению скорости гидролиза Na-КМЦ *in vitro*. Следует отметить, что полученные данные по влиянию наличия диоксида в растворах КМЦ на реологические свойства следует учитывать при создании гидрогелей с заданным сроком пролонгации и концентрацией активного вещества во внешней среде.

Заключение. Методом ИК-спектроскопии показано, что в результате термообработки, а также при переходе от раствора Na-КМЦ к композиции Na-КМЦ–диоксидин наблюдается ослабление водородных связей между макромолекулами модифицированного полисахарида. Присутствие диоксида (0,1 %) в автоклавированных растворах Na-КМЦ с разной молекулярной массой приводит к изменению морфологии поверхности лиофильно высушенных образцов КМЦ, повышению степени термодеструкции макромолекул и понижению динамической вязкости.

Установлено, что экспериментальные кинетические кривые химического гидролиза образцов КМЦ в отсутствие и в присутствии диоксида могут быть описаны с помощью уравнения первого порядка.

Показано, что в результате предварительной термообработки растворов Na-КМЦ скорость химического гидролиза в фосфатном буферном растворе с pH 7,4 увеличивается. Введение диоксида в состав Na-КМЦ в меньшей степени влияет на гидролитическую устойчивость КМЦ в опытах *in vitro*, однако способствует существенному понижению динамической вязкости растворов.

Список использованных источников

1. Изучение реологических свойств растворов натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы / В. В. Чернова [и др.] // Изв. Саратов. ун-та нов. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 163–169. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-163-169>
2. Marques-Marinho, F. D. Cellulose and its derivatives use in the pharmaceutical compounding practice. Cellulose – medical, pharmaceutical and electronic applications / F. D. Marques-Marinho, C. D. Vianna-Soares. – Zagreb: InTech Publisher, 2013. – P. 141–162.
3. Rowe, R. C. Handbook of pharmaceutical excipients / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 917 p.
4. Cornelis, G. The biodegradability and nontoxicity of carboxymethyl cellulose (DS 0.7) and intermediates / G. Cornelis, V. Ginkel, S. Gayton // Analytical and Environmental Chemistry. – 1996. – Vol. 15, N 3. – P. 270–274. <https://doi.org/10.1002/etc.5620150307>
5. Yadav, M. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films / M. Yadav, K. Y. Rhee, S. J. Park // Carbohydr. Polym. – 2014. – Vol. 110. – P. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.037>
6. Экспериментальное и клиническое обоснование применения противоспаечного средства «Мезогель» для профилактики рецидива острой спаечной кишечной непроходимости / Б. С. Суковатых [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2008. – № 5. – С. 32–35
7. Падейская, Е. Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 150–155.

8. Fabrication of oxidized bacterial cellulose by nitrogen dioxide in chloroform/cyclohexane as a highly loaded drug carrier for sustained release of cisplatin / S. O. Solomevich [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2020. – Vol. 248. – P. 116745. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116745>
9. Биоразлагаемые пленки на основе окисленной бактериальной целлюлозы: получение, структура, свойства / П. М. Бычковский [и др.] // *Высокомолекулярный синтез. Серия Б.* – 2019. – Т. 61, №4. – С. 261–271. <https://doi.org/10.1134/S2308113919040028>
10. Петропавловский, Г. А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания / Г. А. Петропавловский. – Л.: Наука, 1988. – 297 с.
11. Brandrup, J. *Polymer handbook* / J. Brandrup. – 4-th. Ed. – New York: John Wiley Sons, Inc. 1999. – 2366 p. [https://doi.org/10.1002/1097-0126\(200007\)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0126(200007)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1)
12. The influence of pH upon the hydrolysis of carboxymethylcellulose with cellulases from *Trichoderma reesei* / V. Rodriguez [et al.] // *The Can. J. of Chem. Engineering.* – 2001. – Vol. 79, N 2. – P. 289–295. <https://doi.org/10.1002/cjce.5450790213>
13. Arinaitwe, E. Dilute solution properties of carboxymethyl celluloses of various molecular weights and degrees of substitution / E. Arinaitwe, M. Pawlik // *Carbohydr. Polym.* – 2014. – N 99. – P. 423–431. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.030>
14. Characterization of aqueous carboxymethylcellulose solutions in terms of their molecular structure and its influence on rheological behavior / W. M. Kulicke [et al.] // *Polymer.* – 1996. – Vol. 37, N 13. – P. 2723–2731. <https://doi.org/10.5897/IJPS11.1779>
15. Lee, J. M. Rheology of carboxymethyl cellulose solutions treated with cellulases / J. M. Lee, J. A. Heitmann, J. J. Pawlak // *BioResources.* – 2006. – Vol. 2. – P. 20–33. <https://doi.org/10.15376/biores.2.1.20-33>
16. Benyounes, K. Rheological and electrokinetic properties of carboxymethylcellulose-water dispersions in the presence of salts / K. Benyounes, A. Benmounah // *IJPS.* – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. 1790–1798.
17. Грасси, Н. Химия процессов деструкции полимеров / Н. Грасси. – М.: Изд-во ин. лит-ры, 1959. – 251 с.

References

1. Chernova V. V., Kotyashov M. S., Lazdin R. Yu., Kulish E. I. Study of Rheological Properties of Sodium Salt Solutions of Carboxymethyl Cellulose. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Khimiya. Biologiya. Ekologiya = Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, no. 2, pp. 163–169 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-2-163-169>
2. Marques-Marinho F. D., Vianna-Soares C. D. Cellulose and its derivatives use in the pharmaceutical compounding practice. *Cellulose – medical, pharmaceutical and electronic applications*. Zagreb: InTech Publisher, 2013, pp. 141–162.
3. Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. *Handbook of pharmaceutical excipients*. London: Pharmaceutical Press. 2009. 917 p.
4. Cornelis G., Van Ginkel, Gayton S. The biodegradability and nontoxicity of carboxymethyl cellulose (DS 0.7) and intermediates. *Analytical and Environmental Chemistry*, 1996, vol. 15, no. 3, pp. 270–274. <https://doi.org/10.1002/etc.5620150307>
5. Yadav M, Rhee K. Y., Park S. J. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films. *Carbohydrate Polymers*, 2014, vol. 110, pp. 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.037>
6. Sukovatykh B. S., Myasnikov A. D., Bezhin A. I., Lazarenko V. A., Lipatov V. A., Dubonos A. A., Zhukovsky V. A., Verbitsky D.A. Experimental and clinical substantiation of the use of the anti-adhesive agent “Mesogel” for the prevention of recurrence of acute adhesive intestinal obstruction. *Vestnikk hirurgii im. Grekova = Grekov's bulletin of Surgery*, 2008, no. 5, pp. 32–35 (in Russian).
7. Padeyskaya E. N. Antibacterial drug dioxidine: features of biological action and significance in the treatment of various forms of purulent infection. *Infekcii antimikrobnaya terapiya = Infections and antimicrobial therapy*, 2001, vol. 3, no. 5, pp. 50–155 (in Russian).
8. Solomevich S. O., Dmitruk E. I., Bychkovsky P. M., Nebytov A. E., Yurkshtovich T. L., Golub N. V. Fabrication of oxidized bacterial cellulose by nitrogen dioxide in chloroform/cyclohexane as a highly loaded drug carrier for sustained release of cisplatin. *Carbohydrate Polymers*, 2020, no. 248, pp. 116745. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116745>
9. Bychkovsky P. M., Yurkshtovich T. L., Golub N. V., Solomevich S. O., Yurkshtovich N. K., Adamchik D. A. Biological films based on oxidized bacterial cellulose: obtaining, structure, properties. *Polymer Science, Series B*, 2019, vol. 61, no. 4, pp. 433–441 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S2308113919040028>
10. Petropavlovsky G. A. *Hydrophilic partially substituted cellulose ethers and their modification by chemical crosslinking*. Leningrad: Nauka Publ., 1988. 297 p. (in Russian).
11. Brandrup J. *Polymer handbook*. 4-th. Ed. New York: John Wiley Sons, Inc, 1999. 2366 p. [https://doi.org/10.1002/1097-0126\(200007\)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0126(200007)49:7<807::AID-PI436>3.0.CO;2-1)
12. Rodriguez V., Páez Dueñas M. P., Reyes A., El Hadj M. A. The influence of pH upon the hydrolysis of carboxymethylcellulose with cellulases from *Trichoderma reesei*. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 2001, vol. 79, no. 2, pp. 289–295. <https://doi.org/10.1002/cjce.5450790213>
13. Arinaitwe E., Pawlik M. Dilute solution properties of carboxymethyl celluloses of various molecular weights and degrees of substitution. *Carbohydrate Polymers*, 2014, vol. 99, pp. 423–431. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.030>
14. Kulicke W. M., Kull A. H., Kull W., Thielking H. Characterization of aqueous carboxymethylcellulose solutions in terms of their molecular structure and its influence on rheological behavior. *Polymer*, 1996, vol. 37, no. 13, pp. 2723–2731. <https://doi.org/10.5897/IJPS11.1779>

15. Lee J. M., Heitmann J. A., Pawlak J. J. Rheology of carboxymethyl cellulose solutions treated with cellulases. *Bio Resources*, 2006, vol. 2, pp. 20–33. <https://doi.org/10.15376/biores.2.1.20-33>

16. Benyounes K., Benmounah A. Rheological and electrokinetic properties of carboxymethylcellulose-water dispersions in the presence of salts. *International Journal of the Physical Sciences*, 2012, vol. 7, no. 11, pp. 1790–1798. <https://doi.org/10.5897/ijps11.1779>

17. Grassie N. *Chemistry of high polymer degradation processes*. Interscience Publishers, 1956. 335 p.

Информация об авторах

Юрkitович Татьяна Лукинична – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurk@bsu.by

Юрkitович Николай Константинович – канд. хим. наук. Государственное предприятие «Академфарм» (ул. Акад. Купревича, 5/3, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurkshovich@tut.by

Голуб Наталья Васильевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: natali.golub@tut.by

Костерова Раиса Ивановна – науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь).

Пристромова Юлия Игоревна – мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, Минск, Республика Беларусь, 220006). E-mail: prystromyi@gmail.com

Соломевич Сергей Олегович – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sergeysolomevich@gmail.com

Бычковский Павел Михайлович – канд. хим. наук, доцент, директор УП «Унитехпром БГУ» (ул. Акад. Курчатова, 1, 220045, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bychkovsky@tut.by

Information about the authors

Yurkshovich Tatiana L. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the laboratory. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurk@bsu.by

Yurkshovich Nikolai K. – Ph. D. (Chemistry), Deputy director of the State Enterprise “Academpharm” (5/3, Academician Kuprevich str., 220141, Minsk, Republic of Belarus.). E-mail: yurkshovich@tut.by

Golub Natalia V. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natali.golub@tut.by

Kosterova Raisa I. – Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus).

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

Solomevich Sergey O. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sergeysolomevich@gmail.com

Bychkovski Pavel M. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Director. The Educational Scientific and Production Republican Enterprise UE “Unitehprom BSU” (1, Academician Kurchatov str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bychkovsky@tut.by

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 541.183, 544.576; 543.54

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-17-25>

Поступила в редакцию 30.11.2021

Received 30.11.2021

О. Н. Опанасенко, О. В. Лукша, Н. П. Крутько*Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

ВЯЗКОУПРУГИЕ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВЫСОКОВЯЗКОЙ НЕФТИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ОБВОДНЕННОСТИ

Аннотация. Установлены зависимости вязкоупругих и термодинамических свойств высоковязкой нефти из нефтесборного коллектора Н-Кореневского и Денисовского месторождений от степени обводненности и температуры. В условиях сдвиговых деформаций и при сопоставимых температурах характер процессов структурообразования нефти при низкой степени обводненности обусловлен фазовыми переходами парафинов, что согласуется с экспериментальными данными, описанными в литературе для необводненных нефтей, указывая на идентичность характера межмолекулярных взаимодействий необводненной нефти и нефти с низкой степенью обводненности. Максимальный эффект при термическом способе снижения вязкости нефти с низкой степенью обводненности можно достичь при ее нагреве до температуры плавления парафинов $T_{пл}^*$, определенной с использованием зависимости $\ln(\eta) = f(1/T)$. Особенность реологического поведения высокообводненной нефти обусловлена ростом энергии межмолекулярного взаимодействия, которая во всем температурном интервале практически сопоставима с $E_{акт1}$ низкообводненной нефти при $T < T_{пл}^*$, что связано с образованием инвертных эмульсий, стабилизированных межфазными слоями из молекул асфальтенов. Показано, что снижению значений эффективной вязкости низко- и высокообводненной нефти способствует повышение температуры и сдвиговых деформаций, однако разрушения их коллоидной структуры во всем исследуемом интервале не происходит. Потеря агрегативной и кинетической устойчивости высоковязкой обводненной нефти достигается в присутствии поверхностно-активной композиции на основе Сорбиталь С-20 и натриевой соли алкилбензолсульфокислоты, вызывающей десорбцию «природных стабилизаторов» с межфазной границы раздела нефть–вода и, как следствие, коалесценцию капелек воды.

Ключевые слова: обводненная нефть, реология, энергия активации, поверхностно-активное вещество, асфальтены, парафины

Для цитирования. Опанасенко, О. Н. Вязкоупругие и термодинамические свойства высоковязкой нефти различной степени обводненности / О. Н. Опанасенко, О. В. Лукша, Н. П. Крутько // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 17–25. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-17-25>

O. N. Opanasenko, O. V. Luksha, N. P. Krut'ko*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

VISCOELASTIC AND THERMODYNAMIC PROPERTIES OF HIGH-VISCOSITY OIL WITH DIFFERENT WATER CUT

Abstract. Dependencies of the viscoelastic and thermodynamic properties of high-viscosity oil from the oil-gathering reservoir of the N-Korenevskoye and Denisovskoye fields on the degree of water cut and temperature have been established. Under the conditions of shear deformations and at comparable temperatures, the nature of the processes of structure formation of oil at a low degree of water cut is due to phase transitions of paraffins, which is consistent with the experimental data described in the literature for non-watered oils, indicating the identity of the nature of intermolecular interactions between non-watered oil and oil with a low degree of water cut. The maximum effect of the thermal method for reducing the viscosity of oil with a low degree of water cut can be achieved when it is heated to the paraffin melting point T_m^* , determined using the $\ln(\eta) = f(1/T)$ dependence. The peculiarity of the rheological behavior of high-water-cut oil is due to an increase in the energy of intermolecular interaction, which in the entire temperature range is practically comparable to E_{act1} of low-water cut oil at $T < T_m^*$, which is associated with the formation of invert emulsions stabilized by interphase layers of asphaltene molecules. It is shown that an increase in temperature and shear deformations contribute to a decrease in the values of the effective viscosity of low and high water cut oil; however, the destruction of their colloidal structure does not occur in the entire range investigated. The loss of aggregate and kinetic stability of high-viscosity watered oil is achieved in the presence of a surfactant composition based on Sorbital C-20 and a sodium salt of alkylbenzenesulfonic acid, which causes the desorption of “natural stabilizers” from the oil-water interface and, as a consequence, the coalescence of water droplets.

Keywords: water cut oil, rheology, activation energy, surfactant, asphaltenes, paraffins

For citation. Opanasenko O. N., Luksha O. V., Krut'ko N. P. Viscoelastic and thermodynamic properties of high-viscosity oil with different water cut. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 17–25 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-17-25>

Введение. Нефтяные месторождения, переходя в позднюю стадию разработки, характеризуются высокой степенью обводненности вследствие насыщения порового пространства водой через систему поддержания пластового давления, прорыва подземных вод и использования внутриконтурного заводнения. Остаточная (тяжелая) нефть хаотично рассредоточена внутри порового объема пласта в виде структурированных слоев, характеризующихся вязкостью и плотностью, превышающими эти показатели для природной нефти. Процесс вытеснения нефти из трещинато-пористой неоднородной среды затруднен вследствие аномалии ее реологического поведения, в значительной степени осложненной межфазными взаимодействиями, возникающими на границе раздела совместно движущихся фаз нефть–вода [1–3]. Для улучшения реологических характеристик добываемой тяжелой высоковязкой нефти используется целый ряд технологий: термическая обработка, разбавление легкими фракциями нефти или органическими растворителями, а также введение присадок, регулирующих вязкоупругие свойства нефти, наибольшее распространение среди которых получили высокомолекулярные полимерные соединения различных типов [4]. Одним из недостатков имеющихся присадок является слабая эффективность их действия для обводненных высоковязких нефтей. В связи с этим поиск альтернативных органических соединений, являющихся высокоэффективными регуляторами реологических свойств обводненных нефтей, является актуальной научной и прикладной задачей, решение которой позволит разработать принципы и критерии для целенаправленного регулирования агрегативной и кинетической устойчивости обводненной нефти в процессе заводнения, в трубопроводном транспорте, при ликвидации разливов нефти [4–11].

Цель работы – установление зависимости вязкоупругих и термодинамических свойств высоковязкой нефти от степени обводненности и температуры и оценка возможности регулирования ее реологических параметров композицией, проявляющей высокую поверхностную активность на границе раздела модельной системы углеводород–вода, на основе Сорбиталь С-20 и натриевой соли алкилбензолсульфонокислоты.

Объекты и методы. В качестве объектов исследования были приготовлены образцы обводненной нефти с использованием нефти из нефтесборного коллектора Н-Кореневского и Денисовского месторождений. Физико-химические свойства исходной нефти представлены в таблице. По показателю плотности ($\rho = 0,935 \text{ г/см}^3$) исходная нефть относится к типу «битуминозная» [12].

Физико-химические свойства исходной нефти

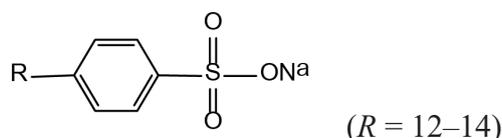
Physico-chemical properties of original oil

Плотность, г/см ³	Содержание воды, %	Содержание механических примесей, %
0,935	1,34	Отсутствует

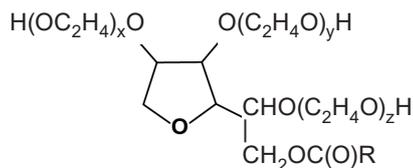
Методика приготовления нефти с различной степенью обводненности – H_{10} (10 % воды) и H_{50} (50 % воды). При перемешивании на четырехлопастной мешалке со скоростью 700 об/мин в течение 5–10 мин к нефти добавляли рассчитанное количество водопроводной воды, после чего скорость увеличивали до 900 об/мин и перемешивали еще в течение 5 мин.

В качестве поверхностно-активной композиции для регулирования вязкости обводненной нефти использовали смесь ПАВ:

ПАВ анионного типа – линейный алкилбензолсульфонат натрия (АБСNa). Получен путем растворения алкилбензолсульфонокислоты (ООО «ПО Киришинефтеоргсинтез», РФ) в водном растворе гидроксида натрия с рН 11,0–11,25.



ПАВ неионогенного типа Сорбиталь С-20 (завод «Полимир», ОАО «Нафтан», РБ, ТУ РБ 300041455.050). По химической структуре представляет собой оксиэтилированный сложный эфир ангидросорбита и жирных кислот (далее ОСЭЖК).



($R = 17$, степень оксиэтилирования – 20)

Микрофотографии эмульсий получены с использованием микроскопа Микмед-5, оснащенного видеоокуляром ДСМ-130, и компьютерной программы ArcSoft WebCam Companion. Исследование структурно-реологических свойств обводненной нефти проводили с использованием ротационного вискозиметра Brookfield типа HBDV-E, текущее значение вязкости (мПа·с) при различных скоростях сдвига ($0,3\text{--}100\text{ с}^{-1}$) отображалось на ЖК-дисплее. Зависимость эффективной вязкости от температуры подчиняется уравнению Аррениуса:

$$\eta = A \cdot \exp\left(\frac{E_a}{RT}\right), \tag{1}$$

где η – эффективная вязкость, мПа·с; A – предэкспоненциальный множитель; E_a – энергия активации вязкого течения, кДж/моль; R – газовая постоянная, кДж/(моль·К); T – абсолютная температура, К.

На кривой зависимости логарифма вязкости от обратной абсолютной температуры в координатах $\ln(\eta) - (1/T)$ проводили линию тренда и рассчитывали энергию активации.

Результаты и их обсуждение. Анализ реологических кривых (рис. 1) свидетельствует о том, что в исследуемом диапазоне температур $T = 10\text{--}50\text{ °C}$ характер течения как исходной нефти, так и после ее обводнения не подчиняется закону Ньютона, т.е. с реологической точки зрения они не являются ньютоновскими жидкостями, проявляя аномалии вязкости. Согласно представленным зависимостям для исходной нефти и нефти с низкой обводненностью (10 %) H_{10} (рис. 1, *a, b*) наблюдается немонотонное снижение вязкости η^* при низких скоростях сдвига и температурах 10 и 30 °C, что, по всей видимости, обусловлено фазовыми переходами парафинов нефти, в частности кристаллизацией при 10 °C и плавлением при 30 °C.

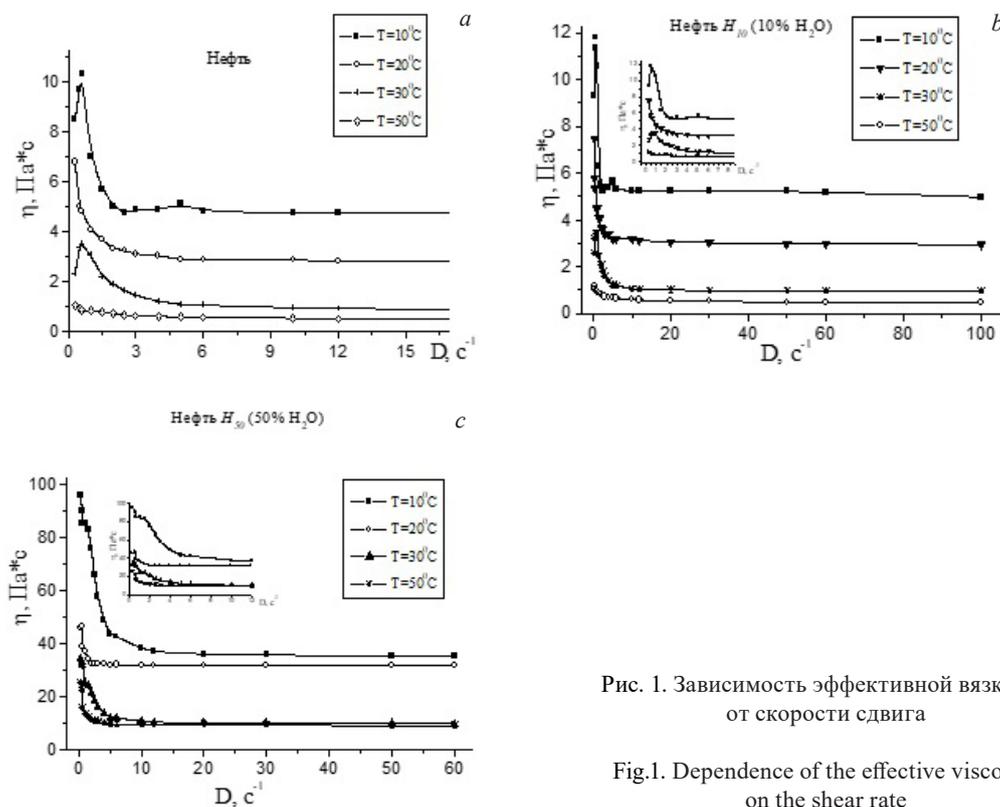


Рис. 1. Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига

Fig.1. Dependence of the effective viscosity on the shear rate

При этом для нефти H_{50} наличие максимумов при низких деформациях наблюдается во всем исследуемом температурном интервале, что позволяет сделать предположение об образовании в коллоидной системе нефти H_{50} новых структурных элементов, оказывающих определяющее действие на реологическое поведение нефти H_{50} . Это предположение подтверждается значительным ростом вязкости H_{50} по сравнению со значениями исходной нефти и H_{10} . Так, при степени обводненности 10 % значения η^* повышаются в среднем в 1,2 раза по сравнению с вязкостью нефти, в то время как при 50 %-ном содержании воды значения η^* в интервале температур 20–50 °С возрастают в среднем в 10 раз. Для всех исследуемых образцов нефти по мере увеличения сдвиговых деформаций показатель η^* уменьшается плавно, выходя на асимптоту, что обусловлено ослаблением межмолекулярных взаимодействий в нефтяных дисперсиях. Наряду с механическим воздействием значительному снижению значений эффективной вязкости нефти способствует повышение температуры от 10 до 50 °С. Снижение вязкости исходной нефти при термическом воздействии происходит следующим образом: от 10 до 20 °С – в 1,7 раза, от 20 до 30 °С – в 2,5 раза, от 30 до 50 °С – в 2,3 раза, максимальное снижение значения η^* достигается при повышении температуры от 20 до 30 °С, аналогичная тенденция просматривается и для нефти H_{10} . В то же время с увеличением степени обводненности до 50 % термический эффект снижения вязкости проявляется менее эффективно: для H_{50} значения η^* снижаются: 10–20 °С – в 1,6 раза, 20–30 °С – в 2,3 раза, 30–50 °С – в 1,5 раза. Важно отметить, что разрушения структуры тяжелой и обводненных нефтей не происходит ни под действием сдвиговых деформаций в исследуемом диапазоне, ни при повышении температуры до 50 °С. Зависимость $\ln(\eta) = f(1/T)$ обводненной нефти H_{10} (рис. 2) в диапазоне температур 10–50 °С с достоверностью $R^2 \sim 0,98$ нельзя представить в виде одной прямой, для демонстрации этого их линии тренда продлены в область более высоких и низких температур соответственно.

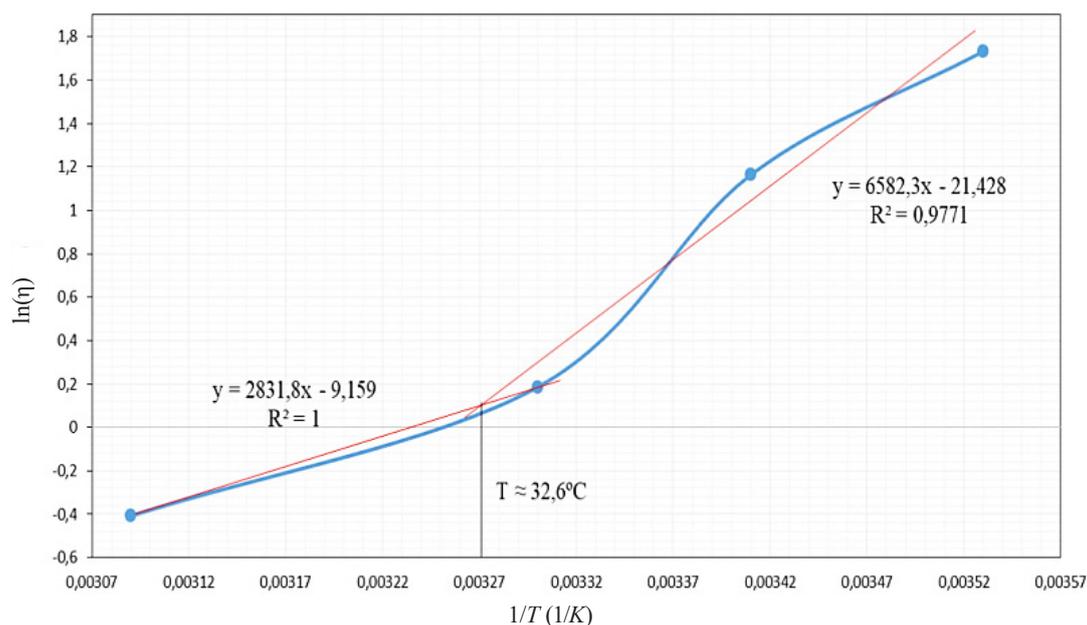


Рис. 2. Зависимость логарифма эффективной вязкости от температуры для H_{10}

Fig. 2. Dependence of the logarithm of the effective viscosity on the temperature for H_{10}

В результате выделяются два линейных участка, хорошо согласуемых с уравнением Аррениуса для вязкого течения с точкой перегиба при $T^* = 32,6$ °С, что может соответствовать температуре фазового перехода, близкой к температуре плавления парафинов в нефти ($T_{пл}^*$). Первый участок кривой описывается уравнением $\ln(\eta) = 2831,8 \cdot T^{-1} - 9,159$; второй участок – уравнением $\ln(\eta) = 6582,3 \cdot T^{-1} - 21,428$. До точки перегиба при $T > T_{пл}^*$ значение энергии активации вязкого течения $E_{акт1}$ составляет 23,06 кДж/моль, что в 2,3 раза ниже значения энергии активации

вязкого течения на втором участке при $T < T_{пл}^*$ ($E_{акт2} = 53,61$ кДж/моль). Таким образом, обнаружено, что максимальный эффект при термическом способе снижения вязкости исследуемой нефти с низкой степенью обводненности (10 %) можно достичь при ее нагреве до $T = T_{пл}^*$. Наличие перегиба на зависимости $\ln(\eta) = f(1/T)$, указывающего на значительное различие энергий активации вязкого течения $E_{акт1}$ и $E_{акт2}$ в области низких ($T < T_{пл}^*$) и высоких ($T > T_{пл}^*$) температур, хорошо согласуется с экспериментальными данными для необводненных нефтей, описанными в литературе [13]. Полученный результат указывает на идентичность характера межмолекулярных взаимодействий между наноагрегатами асфальтенов, смол и парафинов необводненной нефти и нефти с низкой степенью обводненности (10 %).

Особенности реологического поведения нефти с увеличением степени обводненности (рис. 1, с) проявляются в существенном росте значений их эффективной вязкости $\eta^* H_{50}$ (рис. 1, с) по сравнению со значениями для нефти с содержанием воды 10 %. Зависимость $\ln(\eta) = f(1/T)$ для H_{50} , представленная на рис. 3, несмотря на наличие незначительного перегиба, с достоверностью $R^2 = 0,9783$ можно представить в виде одной прямой линии. Во всем температурном интервале энергия активации вязкого течения для H_{50} составляет 42,05 кДж/моль, что почти в 2 раза превышает $E_{акт1}$ для H_{10} при $T > T_{пл}^*$ и практически сопоставима с $E_{акт1} H_{10}$ при $T < T_{пл}^*$.

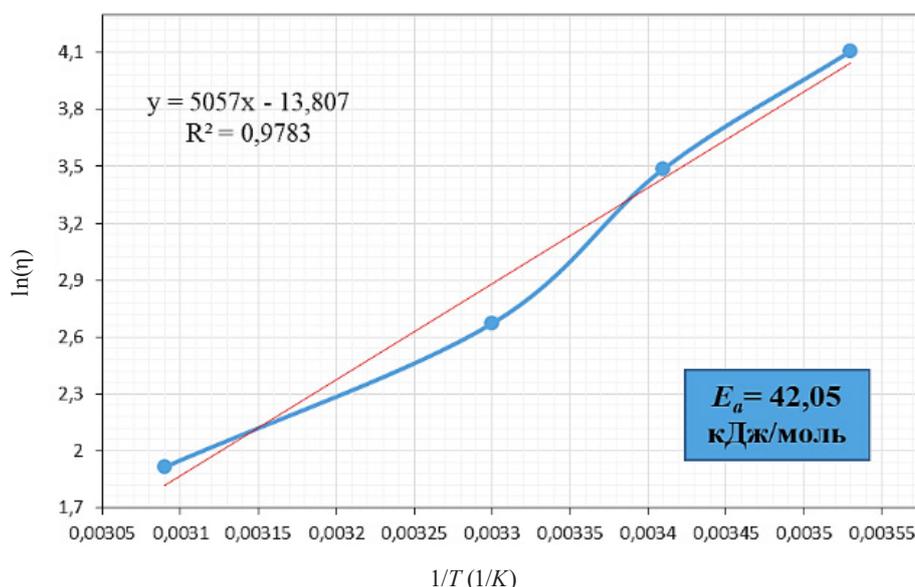


Рис. 3. Зависимость логарифма эффективной вязкости от температуры для H_{50}

Fig. 3. Dependence of the logarithm of the effective viscosity on the temperature for H_{50}

Увеличение энергии активации вязкого течения для нефти со степенью обводненности 50 % по сравнению нефтью с 10 %-ным содержанием воды обусловлено образованием инвертных эмульсий, стабилизированных межфазными слоями из молекул асфальтенов [14, 15]. Результаты микроскопических исследований границы контакта нефть–вода (рис. 4) свидетельствуют, что процесс эмульгирования воды в нефти наблюдается при совмещении фаз уже в статических условиях (самоэмульгирование).

Наличием подобного рода участков с микроструктурной упорядоченностью, образованных при совмещении фаз, можно объяснить и незначительное повышение значений вязкости H_{10} (рис. 1, b) в 1,2 раза по сравнению со значениями для обезвоженной нефти (рис. 1, a). Кроме того, при низких температурах (в случае H_{10} температуре ниже $T_{пл}^*$) дополнительное стабилизирующее действие межфазному адсорбционному слою на

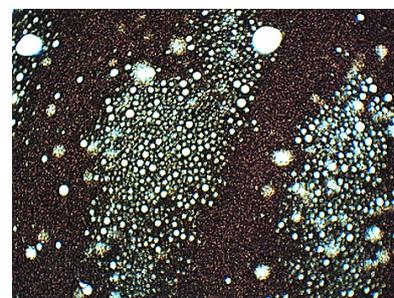


Рис. 4. Микрофотографии границы контакта нефти с водой в статических условиях

Fig. 4. Micrographs of the oil-water interface in static conditions

поверхности глобул воды могут оказывать микрокристаллы парафина, а при повышении T (в случае H_{10} выше $T_{пл}^*$) способствовать дестабилизации адсорбционного слоя вследствие диффузионного перехода парафинов в растворенное молекулярное состояние внутри дисперсионной нефтяной среды.

С целью усиления эффекта термического снижения вязкости обводненной нефти и последующего ее разрушения представляет интерес изучить влияние композиций, обладающих высокой поверхностной активностью на границе раздела нефть–вода. Как было показано нами в работах [16, 17], продукты сульфирования алкилбензола – АБСNa (натриевая соль алкилбензолсульфо кислоты) и АБСК (алкилбензолсульфо кислота) (таблица) проявляют высокую поверхностную активность на границе раздела модельной системы углеводород–вода и образуют при определенных концентрациях вязкоупругие растворы, подобные полимерным цепям в полуразбавленных растворах. В реальных условиях с целью снижения способности АПАВ к высаливанию в минерализованных средах и их адсорбционной способности на гидрофильных участках пор используют НПАВ. Специфические взаимодействия между ионами/молекулами ПАВ различных типов могут приводить к усилению или ослаблению действия смеси в отношении какого-либо свойства системы [17]. На основании анализа коллоидно-химических характеристик АПАВ на границе раздела углеводород–вода [16]) и их композиций с НПАВ после контакта с породообразующими минералами было установлено, что максимальной поверхностной активностью на границе раздела углеводород–вода обладает бинарная смесь АБСNa/ОСЭЖК (соотношение компонентов 4:1). В связи с вышеизложенным представляло интерес изучить влияние данной композиции на изменение вязкоупругих и термодинамических свойств межфазных слоев в обводненной «тяжелой» нефти. Анализ вязкоупругих свойств проведен при температуре 30 °С, т.е. в пограничных условиях проявления ассоциированными структурными единицами нефти межмолекулярных взаимодействий, характеризующихся максимальными значениями $E_{акт}^*$ (рис. 5).

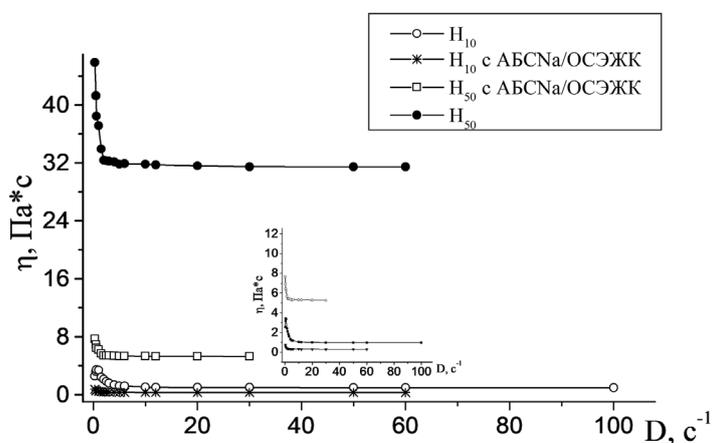


Рис. 5. Зависимость эффективной вязкости от скорости сдвига нефти

Fig. 5. Dependence of the effective viscosity on the shear rate

Показано, что значения вязкости обводненных нефтей в присутствии АБСNa/ОСЭЖК снижаются в среднем в 4,5 (для H_{10}) – 6 (для H_{50}) раз, практически достигая значений вязкости необводненной нефти, при этом рассчитанные величины напряжения сдвига P_m для H_{10} /АБСNa/ОСЭЖК и H_{50} /АБСNa/ОСЭЖК свидетельствуют о том, что в присутствии ПАВ-композиции обрыв кривых течения (разрушение структуры композиций) происходит при меньших деформациях. Так, разрушение структуры H_{10} /АБСNa/ОСЭЖК происходит при значении напряжения сдвига $P_m \approx 54$ Па, а для H_{50} /АБСNa/ОСЭЖК при $P_m \approx 23$ Па, при этом, как было показано ранее (рис. 1), для немодифицированных обводненных нефтей H_{10} и H_{50} разрушения структур не происходит в этом интервале сдвиговых деформаций. Как свидетельствуют результаты микроскопических исследований (рис. 6), в присутствии АБСNa/ОСЭЖК происходит увеличение раз-

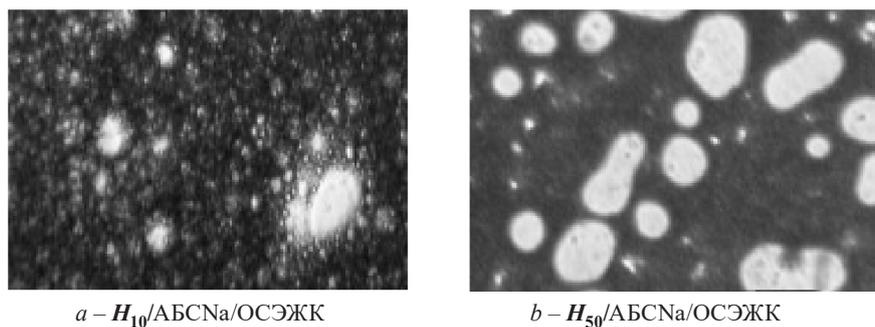
*a* – H_{10} /ABCNa/OCЭЖК*b* – H_{50} /ABCNa/OCЭЖК

Рис. 6. Микрофотографии обводненных нефтей

Fig. 6. Micrographs of water cut oil

мера (коалесценция) капель воды, что соответственно и обуславливает снижение агрегативной устойчивости обводненных нефтей.

Расчет активационных параметров вязкого течения с использованием зависимостей $\ln(\eta) = f(1/T)$, представленных на рис. 7, свидетельствует о значительном снижении энергии межмолекулярных взаимодействий в H_{10} /ABCNa/OCЭЖК и H_{50} /ABCNa/OCЭЖК до значений, соответствующих $E_{\text{акт}} H_{10}$ в температурном интервале $T > T_{\text{пл}}^*$, и коррелирует с результатами микроскопических исследований.

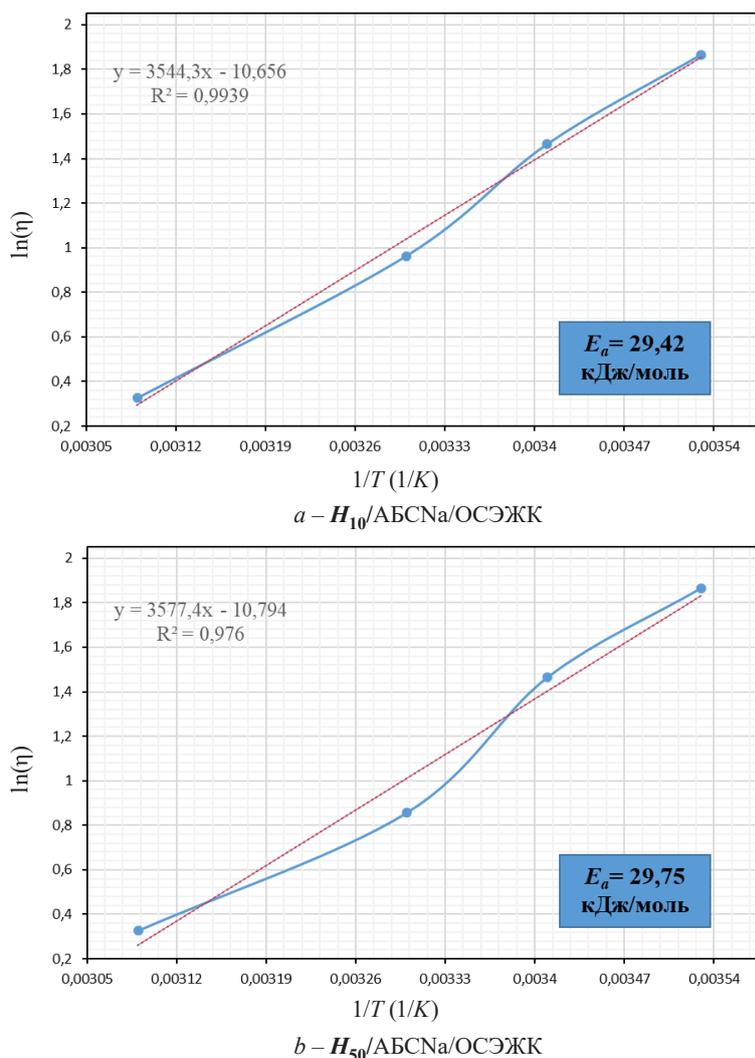


Рис. 7. Зависимость эффективной вязкости от температуры для обводненных нефтей с ПАВ

Fig. 7. Dependence of the logarithm of the effective viscosity on the temperature of water cut oil with surfactant

Таким образом, проведенный комплекс исследований подтверждает эффективность модифицирующего действия композиции АБСNa/ОСЭЖК на границе раздела нефть–вода, которое оказывает существенное влияние не только на вязкоупругие характеристики низко- и высокообводненных тяжелых нефтей, но и приводит к снижению агрегативной и кинетической устойчивости под действием сдвиговых деформаций вследствие коалесценции капель воды. Процесс коалесценции обусловлен изменением пространственной структуры межфазного слоя вследствие внедрения молекул АБСNa/ОСЭЖК на границу раздела нефть–вода и вытеснения (десорбции) асфальтенов, парафинов и смол, выполняющих функцию «природных» стабилизаторов водонефтяных эмульсий.

Заключение. С использованием реологического метода и на основании анализа зависимости $\ln(\eta) = f(1/T)$ установлено, что характер процессов структурообразования нефти из нефтесборного коллектора Н-Кореневского и Денисовского месторождений при низкой степени обводненности обусловлен фазовыми переходами парафинов нефти, в частности, их кристаллизацией при 10 °С и плавлением при 30 °С, что коррелирует с описанными в литературе экспериментальными данными для необводненных нефтей, и, как следствие, указывает на идентичность характера межмолекулярных взаимодействий необводненной нефти и нефти с низкой степенью обводненности в условиях сдвиговых деформаций при различных температурах. Показано, что максимальный эффект при термическом способе снижения вязкости нефти с низкой степенью обводненности можно достичь при ее нагреве до температуры плавления парафинов $T_{пл}^*$. Особенность реологического поведения высоковязкой нефти с увеличением обводненности до 50 % обусловлена ростом энергии межмолекулярного взаимодействия, которая во всем температурном интервале практически сопоставима с $E_{акт1}$ низкообводненной нефти при $T < T_{пл}^*$. Повышение температуры приводит к снижению значений эффективной вязкости в среднем в 5 раз, однако разрушения коллоидной структуры обводненных нефтей как под действием сдвиговых деформаций, так и под действием температурного фактора не происходит.

Расчет активационных параметров вязкого течения в низко- и высокообводненной нефти в присутствии оксиэтилированного сложного эфира ангидросорбита и жирных кислот и натриевой соли алкилбензолсульфокислоты свидетельствует о снижении энергии межмолекулярных взаимодействий, что обуславливает коалесценцию капелек воды и потерю их агрегативной и кинетической устойчивости.

Список использованных источников

1. Современные технологии повышения нефтеотдачи пластов на основе поверхностно-активных веществ / Д. Н. Мусина [и др.] // Вест. техн. ун-та. – 2016. – Т. 19, № 12. – С. 63–67.
2. Осложнения в нефтедобыче / Н. Г. Ибрагимов [и др.]; под общ. ред. Н. Г. Ибрагимова. – Уфа, 2003. – 302 с.
3. Разрушение водонефтяных эмульсий с применением реагентов-деэмульгаторов: метод. указания / А. А. Гречухина [и др.]. – Казань: Изд-во КГТУ, 2004. – 36 с.
4. Хуторянский, Ф. М. Разработка и внедрение высокоэффективных технологий подготовки нефти на электрообессоливающих установках НПЗ: дис. ... д-ра техн. наук: 05.17.07 / Ф. М. Хуторянский. – М., 2008. – 362 с.
5. Образование эмульсий и их классификация [Электронный ресурс] // Добыча нефти и газа. – 2013. – Режим доступа: <http://oilloom.ru/80-dobycha-i-promyslovaya-podgotovka-nefti/504-obrazovanie-emulsij-i-ikh-klassifikatsiya>. – Дата доступа: 09.04.2021.
6. Позднышев, Г. Н. Стабилизация и разрушение нефтяных эмульсий / Г. Н. Позднышев. – М.: Недра, 1982. – 221 с.
7. Эмульсии нефти с водой и методы их разрушения / Н. Д. Левченко [и др.]. – М.: Химия, 1967. – 200 с.
8. Schramm, L. L. Emulsions: Fundamentals and Applications in the Petroleum Industry / L. L. Schramm. – Washington DC: American Chemistry Society, 1992. – 231 с. <https://doi.org/10.1021/ba-1992-0231>
9. Schubert, H. Principles of Formation and Stability of Emulsions/ H. Schubert, H. Armbuster // Intl. Chemical Engineering. – 1992. – Vol. 32, N 1. – P. 14–28.
10. Пелевин, Л. А. О классификации и оценке эффективности методов подготовки нефти / Л. А. Пелевин, Г. Н. Позднышев, Р. И. Мансуров // Нефтяное хозяйство. – 1975. – № 3. – С. 40–42.
11. Виноградов, В. М. Образование, свойства и методы разрушения нефтяных эмульсий: метод. указания / В. М. Виноградов, В. А. Винокуров. – М.: ФГУП «Нефть и газ», РГУ нефти и газа им. И. М. Губкина, 2007. – 31 с.
12. Нефть. Общие технические условия : ГОСТ Р 51858-2002. – Введ. 07.01.2002. – Москва: Стандартинформ, 2006. – 15 с.
13. Кондрашева, Н. К. Исследование квазитермодинамических параметров активации вязкого течения многокомпонентных углеводородных систем / Н. К. Кондрашева, А. А. Бойцова // Успехи в химии и хим. технологии. – 2017. – Т. XXXI, № 4. – С. 16–18.

14. Ермаков, С. А. О влиянии асфальтенов на устойчивость водонефтяных эмульсий / С. А. Ермаков, А. А. Мордвинов // Нефтегазовое дело. – 2007. – № 1. – С. 1–9.
15. Доброскок, И. Б. Анализ природных стабилизаторов неразрушенной части нефтяной эмульсии в процессе подготовки нефти / И. Б. Доброскок, Л. А. Лапига, Л. З. Климова // Нефтепромысловое дело. – 1994. – № 7. – С. 17–18.
16. Межфазные взаимодействия на границе раздела нефть–вода в присутствии поверхностно-активных веществ / О. Н. Опанасенко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2017. – № 2. – С. 34–38.
17. Адсорбция бинарных смесей ПАВ на границе раздела с минеральными материалами различной природы / О. Н. Опанасенко [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 399–405. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-4-399-405>

References

1. Musina D. N., Vagapov B. R., Sladovskaya O. Yu., Ibragimova D. A., Ivanova I. A. Modern technologies for increasing oil recovery of reservoirs based on surfactants. *Vestnik tekhnicheskogo universiteta = Bulletin of the technical university*, 2016, vol. 19, no 12, pp. 63–67 (in Russian).
2. Ibragimov N. G., Hafizov A. R., Shaidakov V. V. [et al.]. *Complications in oil production*. Ufa, Monografiya Publ., 2003. 302 p. (in Russian).
3. Grechukhina A. A., Kabirova L. R., Elpidinsky A. A. *Destruction of oil-water emulsions using demulsifying reagents*. Kazan, KGTU Publ., 2004. 36 p. (in Russian).
4. Khutoryansky F. M. *Development and implementation of highly efficient oil treatment technologies at electric desalting plants of refineries*. Moscow, 2008. 362 p. (in Russian).
5. Formation of emulsions and their classification. *Oil and gas production*. Available at: <http://oilloom.ru/80-dobycha-i-promyslovaya-podgotovka-nefti/504-obrazovanie-emulsij-i-ikh-klassifikatsiya>. (accessed 09.04.2021) (in Russian).
6. Pozdnyshev G. N. *Stabilization and destruction of oil emulsions*. Moscow, Nedra Publ., 1982. 221 p. (in Russian).
7. Levchenko D. N., Bergstein N. V., Khudyakova A. D., Nikolaeva N. M. *Emulsions of oil with water and methods of their destruction*. Moscow, Khimiya Publ., 1967. 200 p. (in Russian).
8. Schramm L. *Emulsions: Fundamentals and Applications in the Petroleum Industry*. Washington DC: American Chemistry Society, 1992. 231 p. <https://doi.org/10.1021/ba-1992-0231>
9. Schubert H., Armbruster H. Principles of Formation and Stability of Emulsions. *International chemical engineering*, 1992, vol. 32, no. 1, pp. 14–28.
10. Pelevin L. A., Pozdnyshev G. N., Mansurov R. I. On the classification and assessment of the effectiveness of oil preparation methods. *Neftyanoe khozyaistvo = Oil industry*, 1975, no 3, pp. 40–42 (in Russian).
11. Vinogradov V. M., Vinokurov V. A. *Formation, properties and methods of destruction of oil emulsions: a guideline*. Moscow, Gubkin University, 2007. 31 p. (in Russian).
12. State Standard P 51858-2002 *Oil. General technical conditions*. Moscow, Standartinform Publ., 2006. 15 p. (in Russian).
13. Kondrasheva N. K., Boytsova A. A. Research of quasi-thermodynamic parameters of viscous flow activation of multi-component hydrocarbon systems. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii = Advances in chemistry and chemical technology*, 2017, vol. XXXI, no 4, pp. 16–18 (in Russian).
14. Ermakov A. A., Mordvinov S. A. On the influence of asphaltenes on the stability of water-oil emulsions. *Neftgazovoe delo = Oil and gas business*, 2007, no. 1, pp. 1–9 (in Russian).
15. Dobroskok I. B., Lapiga L. A., Klimova L. Z. Analysis of natural stabilizers undestroyed part of oil emulsion process of oil treatment. *Neftpromyslovoe delo = Oil field engineering*, 1994, no. 7, pp. 17–18 (in Russian).
16. Opansenko O. N., Krutko N. P., Zhigalova O. L., Luksha O. V., Kozinets T. A. Interphase interactions at the oil-water interface in the presence of surfactants. *Vestsi Natsiyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2017, no. 2, pp. 34–38 (in Russian).
17. Opansenko O. N., Krutko N. P., Luksha O. V., Zhigalova O. L., Kozinets T. A. Adsorption of binary mixtures of surfactants at the interface with mineral materials of various nature. *Vestsi Natsiyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 4, pp. 399–405 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-4-399-405>

Информация об авторах

Опанасенко Ольга Николаевна – д-р хим. наук.
Лукша Ольга Валерьевна – канд. хим. наук., зав. лаб.
Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olga.l75@mail.ru
Крутко Николай Павлович – академик НАН Беларуси, д-р хим. наук, зав. отделом. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: krutko@igic.bas-net.by

Information about the authors

Opansenko Olga N. – D. Sc. (Chemistry).
Luksha Olga V. – Ph. D. (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: olga.l75@mail.ru
Krut'ko Nicolay P. – Academician 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, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: krutko@igic.bas-net.by

ISSN 1561-8331 (Print)
 ISSN 2524-2342 (Online)
 УДК 544.654.2:546:56
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-26-35>

Поступила в редакцию 21.10.2021
 Received 21.10.2021

В. В. Яскельчик, И. М. Жарский, А. А. Черник

Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТНОГО ЭЛЕКТРОЛИТА МЕДНЕНИЯ, ЕГО КОМПОНЕНТОВ И ДОБАВОК УЛЬТРАДИСПЕРСНЫХ АЛМАЗОВ НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ СВОЙСТВА СТАЛИ

Аннотация. Проведены исследования состояния стальной подложки (Ст 3) перед нанесением композиционных медных покрытий из цитратного электролита меднения. Изучены свойства стальной основы в исследуемом электролите меднения с добавкой ультрадисперсных алмазов (УДА). Проведен покомпонентный анализ цитратного электролита меднения и оценено влияние каждого компонента на свойства стального электрода. Показана возможность применения рассматриваемого электролита для нанесения покрытий непосредственно на сталь, что значительно отличает его от используемых в настоящее время этилендиаминовых, пирофосфатных, кислотных и других электролитов. В качестве методов исследования применяли электрохимическую импедансную спектроскопию и катодную поляризацию. Установлено, что наименьшее сопротивление поверхности стали (около 15 Ом) отвечало образцу, погруженному в цитратный электролит меднения с добавлением 1,0 г/л УДА. Диффузионная плотность тока для суспензий с 1,0 г/л УДА в цитратном электролите меднения составила 2,6 А/дм². Ультрадисперсные алмазы в цитратном электролите меднения экранировали поверхность стального образца, при этом снижая общее сопротивление пассивного слоя стали Ст 3. Также представлены эквивалентные электрические схемы поверхности стальных образцов, погруженных в цитратный электролит меднения и составляющие его компоненты.

Ключевые слова: электрохимическая импедансная спектроскопия, поляризационные кривые, цитратный электролит меднения, ультрадисперсные алмазы (УДА)

Для цитирования. Яскельчик, В. В. Влияние цитратного электролита меднения, его компонентов и добавок ультрадисперсных алмазов на поверхностные свойства стали / В. В. Яскельчик, И. М. Жарский, А. А. Черник // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 26–35. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-26-35>

V. Yaskelchik, I. M. Zharsky, A. A. Chernik

Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus

INFLUENCE OF CITRATE COPPER-PLATING ELECTROLYTE, ITS COMPONENTS AND ULTRA-DISPERSED DIAMONDS ADDITIVES ON SURFACE PROPERTIES OF STEEL

Abstract. The state of the steel substrate (steel 3) was studied before the application of composite copper coatings from citrate copper-plating electrolyte. The properties of steel base in the investigated copper-plating electrolyte with the addition of ultradispersed diamonds (UDD) have been studied. A component-by-component analysis of the citrate copper-plating electrolyte was carried out, and the effect of each component on the properties of the steel electrode was evaluated. The possibility of using the considered electrolyte for coating directly on steel is shown, which significantly distinguishes it from currently used ethylenediamine, pyrophosphate, acid and other electrolytes. Electrochemical impedance spectroscopy and cathodic polarization were used as research methods. It was found that the lowest resistance of the steel surface (about 15 Ω) corresponded to the sample immersed in citrate copper-plating electrolyte with the addition of 1.0 g/l of UDD. Diffusion current density for suspensions with 1.0 g/l UDD in citrate copper-plating electrolyte was 2.6 A/dm². Ultradispersed diamonds in citrate copper-plating electrolyte shielded the surface of the steel sample, while reducing the total resistance of the passive layer of steel 3. Equivalent electrical circuits of the surface of steel samples immersed in citrate copper-plating electrolyte and its components are also presented.

Keywords: impedance spectroscopy, polarization curves, citrate copper coating electrolyte, ultradispersed diamonds (UDD)

For citation. Yaskelchik V. V., Zharsky I. M., Chernik A. A. Influence of citrate copper-plating electrolyte, its components and ultra-dispersed diamonds additives on surface properties of steel // *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 26–35 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-26-35>

Введение. Гальванические покрытия в значительной степени улучшают свойства металлической основы и снижают стоимость изготовления продукции. Композиционные покрытия придают подложке новые улучшенные свойства [1–4]. Поэтому разработка композиционных электро-

химических покрытий (КЭП) является перспективным направлением для развития гальванической промышленности [5–7]. В связи с этим нами был разработан цитратный электролит меднения, который исключает контактное осаждение меди на стали. Последующее совершенствование электролита позволило повысить адгезионные, фрикционные, износостойчивые характеристики композиционного медного покрытия [6–8]. С этой целью в цитратный электролит меднения вводились добавки ультрадисперсных алмазов (УДА) и варьировалась их концентрация. Электроосаждение КЭП на основе меди осуществляли на стальные образцы, которые погружали в среду исследуемого электролита меднения с добавками УДА. На поверхности стальных образцов, вероятнее всего, начинали протекать процессы пассивации, оказывающие влияние на начало кристаллизации металла и адгезионные свойства получаемого покрытия. Процессы пассивации имели свою специфику и зависели от состава электролита и количества вводимых алмазосодержащих добавок УДА. Исходя из этого цель данной работы – изучение электрохимическими методами влияния цитратного электролита меднения и его компонентов, а также добавок УДА на процессы, протекающие на поверхности стальной подложки.

Материалы и методы. Исследования проводились на стальных образцах марки Ст 3 в цитратном электролите меднения и составляющих его компонентах. Для этого были приготовлены растворы каждого из компонентов цитратного электролита меднения в отдельности при водородном показателе pH 8. Цитратный электролит меднения имел следующий состав (г/л): $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ – 100; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 120; моногидрат лимонной кислоты ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) – 58; NaOH – до pH 8,0 [8]. В качестве дисперсной фазы применяли УДА – наноалмазы детонационного синтеза производства ЗАО «СИНТА» (г. Минск, Республика Беларусь) [9].

Перед проведением импедансной спектроскопии и поляризационными исследованиями стальные образцы марки Ст 3 подвергались механической подготовке с постепенным уменьшением размера зерна шлифовальной бумаги от P300 до P1000. После этого стальные пластины обезжиривали в химическом растворе следующего состава (г/л): едкий натрий – 20–40, тринатрийфосфат – 20–40, углекислый натрий – 20–40 при температуре 60–80 °С в течение 3–10 мин, промывали в дистиллированной воде и подвергали травлению в 20 %-ной серной кислоте (1–2 мин). Затем еще раз промывали в дистиллированной воде.

Электрохимические спектры импедансов и поляризационные измерения проводили с помощью потенциостата-гальваностата Autolab PGSTAT 302N в стандартной трехэлектродной ячейке ЯСЭ-2. Эти исследования осуществляли с использованием программного обеспечения «Nova 2.1». Спектры электрохимического импеданса исследовали в диапазоне частот 10 кГц–0,005 Гц. Полученные кривые обрабатывали с помощью программных продуктов «Nova 2.1» и «ZView 2.0». В качестве материала электродов для поляризационных измерений использовали сталь марки Ст 3, вспомогательным электродом являлась платина, а электродом сравнения – хлорсеребряный электрод. Поляризационные кривые снимались при скорости развертки потенциала 1 мВ/с, а измеренные потенциалы электродов пересчитывали по шкале стандартного водородного электрода.

Результаты и их обсуждение. В исследуемом электролите меднения источником сульфат-ионов служили $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. При пересчете на 1 л раствора количество ионов SO_4^{2-} составило 1,309 моль. Поэтому возникала необходимость изучения влияния сульфат-ионов на свойства стального образца, а поскольку pH электролита меднения корректировали раствором NaOH, то в качестве источника сульфат-ионов был взят Na_2SO_4 с концентрацией 1,309 моль/л или 185,9 г/л (pH 8).

Спектры импеданса в растворе, содержащем только 185,9 г/л сульфата натрия, представлены на рис. 1. Кривые 1 и 2 диаграммы Найквиста (рис. 1) описывали хорошо выраженные полуокружности при высоких, средних и низких частотах (10 кГц–0,1 Гц), а при ультранизких (0,1–0,005 Гц) радиус кривизны полуокружностей постепенно уменьшался, что свидетельствовало об анодном характере процесса растворения. Однако при увеличении времени нахождения образцов в сульфате натрия (рис. 1, кривые 1–3) спектры приобретали более пологий вид вследствие роста слоя продуктов коррозии, что приводило к увеличению общего сопротивления системы. В соответствии с этим повышалось и сопротивление в порах пассивной пленки. Кривая 3 заметно отличалась от первых двух тем, что в области ультранизких частот описывала более пологую полу-

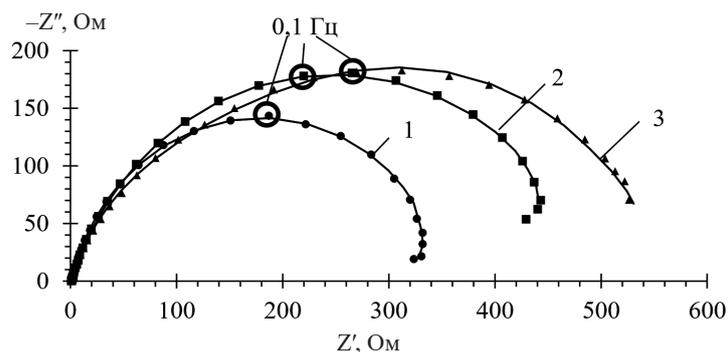


Рис. 1. Диаграммы Найквиста стального образца в электролите сульфата натрия 185,9 г/л, снятые при выдержке: 1 – 2 мин, 2 – 20 мин, 3 – 50 мин

Fig. 1. Nyquist diagrams of a steel sample in sodium sulfate electrolyte 185.9 g/l, taken at exposure time: 1 – 2 min, 2 – 20 min, 3 – 50 min

окружность и имела две не выраженные перекрывающиеся окружности. Возможно, это связано с накоплением продуктов взаимодействия в глубине пор и поэтому эквивалентная электрическая схема модели корродирующего образца претерпевала изменения.

Модель корродирующего стального образца показана на рис. 2. При высоких, средних и низких частотах импеданса (10 кГц–0,1 Гц) кривая 1 (рис. 1) описывает электрическую емкость коррозионной пленки (C_p), сопротивление электролита (R_s), а также сопротивление электролита в порах гидроксидной пленки (R_{po}). Диаграмма Найквиста в диапазоне ультранизких частотах (0,1–0,005 Гц) позволяет судить о процессах, протекающих на участках поверхности образца не закрытой продуктами коррозии (рис. 2). На эквивалентной электрической схеме стального корродирующего образца R_F соответствует сопротивлению переноса заряда, C_{dl} – емкости двойного электрического слоя открытых участков пор (рис. 2, 3).

На спектрограмме (рис. 1, кривая 3) наблюдается изменение хода кривой электрохимического импеданса, что свидетельствует об преобразованиях в структуре пассивной пленки (рис. 3). Можно предположить, что поры гидроксидной пленки заполнялись рыхлыми осадками продуктов коррозии – $\text{Fe}(\text{OH})_2$.

Результаты расчетов с помощью программы «Nova 2.1» по приведенным эквивалентным электрическим схемам приведены в табл. 1.

Анализируя параметры табл. 1 установили, что сопротивление в порах R_{po} увеличивается, а емкость двойного электрического слоя открытых участков пор (C_{dl}) снижается (табл. 1, № 1, 2). Такое изменение этих параметров свидетельствует об уменьшении диаметра пор гидроксидной пленки. Вместе с тем суммарное сопротивление в порах (R_{po} и R_{so}) при времени пребывания об-

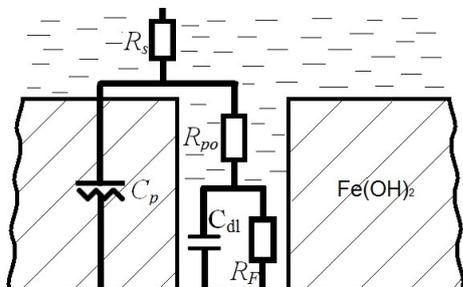


Рис. 2. Модель стального образца в электролите сульфата натрия 185,9 г/л, снятые при выдержке 2 и 20 мин

Fig. 2. Model of a steel sample in sodium sulfate electrolyte 185.9 g/l, taken at exposure time of 2 and 20 minutes

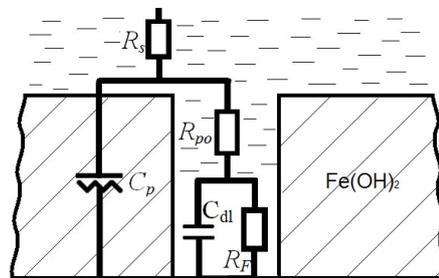


Рис. 3. Модель стального корродирующего образца в электролите сульфата натрия 185,9 г/л, снятые при выдержке 50 и более минут

Fig. 3. Model of a steel corroding sample in sodium sulfate electrolyte 185.9 g/l, taken at exposure time of 50 minutes or more

Т а б л и ц а 1. Результаты расчетов с помощью программы «Nova 2.1» в растворе 185,9 г/л сульфата натрия

T a b l e 1. The results of calculations using the program “Nova 2.1” in a solution of 185.9 g/l sodium sulfate

Номер образца	$t_{\text{эксп.}}$, мин	$S_{\text{обр.}}$, см ²	R_s , Ом	Q_p , мФ·с ^($p-1$)	p_1	R_{po} , Ом	R_{so} , Ом	Q_{so} , мФ·с ^($p-1$)	p_2	R_F , Ом	C_{dl} , мФ
1	2	4	1,10	4,01	0,792	354	—	—	—	–21	896
2	20	4	1,05	3,48	0,851	490	—	—	—	–38	595
3	50	4	1,00	1,87	0,841	229	345	3,18	0,71	–45	1597

разцов в корродирующей среде 50 мин составило 577 Ом (табл. 1, № 3), что больше, чем сопротивление в порах при 2 и 20 мин пребывания (табл. 1, № 1, 2). Увеличение общего сопротивления способствовало снижению скорости образования продуктов коррозии в порах и торможению процесса растворения стали, а это приводило к уменьшению контактного вытеснения меди на стали при электроосаждении композиционных покрытий. Отрицательное значение сопротивления переноса заряда R_F связано с анодным растворением стали открытых участков пор (табл. 1). Повышение этого сопротивления во времени связано с торможением анодной реакции растворения железа.

Следующим исследуемым электролитом был раствор сульфата аммония с концентрацией 120 г/л и pH 8, изученный методом электрохимической импедансной спектроскопии (рис. 4).

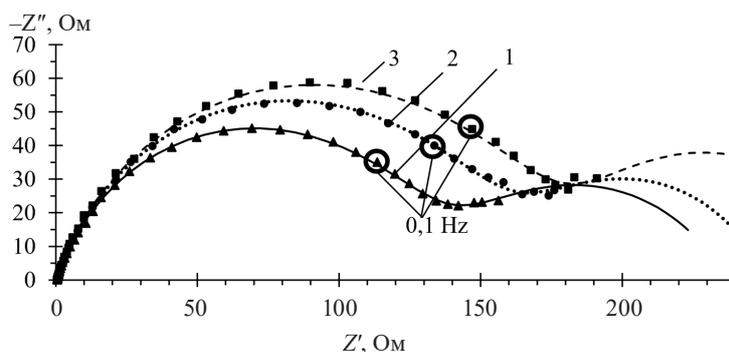
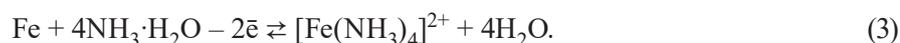
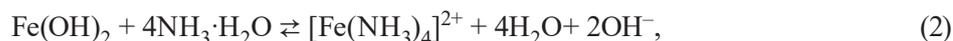


Рис. 4. Диаграммы Найквиста стального образца в электролите сульфата аммония 120 г/л, снятые при выдержке: 1 – 2 мин, 2 – 20 мин, 3 – 50 мин

Fig. 4. Nyquist diagrams of a steel sample in ammonium sulfate electrolyte 120 g/l, taken at exposure time: 1 – 2 min, 2 – 20 min, 3 – 50 min

Спектрограммы электрохимического импеданса (рис. 4) описывались одинаковыми процессами, а модель корродирующего стального образца соответствовала рис. 3. На кривых имелись хорошо выраженные полуокружности в диапазоне высоких, средних и части низких частот (10 кГц–0,1 Гц). Поведение кривых в диапазоне ультранизких частот могло быть связано с растворением гидроксидных соединений стенок пор и увеличением истинной корродирующей поверхности, а также с переходом части закрытых пор в открытые. В щелочной среде аммоний сернокислый превращался в $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, тем самым возникала вероятность протекания реакций растворения гидроксида железа (II) и стальной основы:



Реакция растворения $\text{Fe}(\text{OH})_2$ имела вероятностный характер, так как аммиачные комплексы железа менее устойчивы гидроксидных. Однако ввиду высокой концентрации сульфата аммония, который выступает в роли источника лигандов NH_3 , а также отсутствия аммиачных комплексных ионов железа в растворе могли смещать равновесие реакции (2) в сторону образования ком-

плексных соединений и тем самым приводить к частичному растворению гидроксидной пленки. Результаты расчетов с помощью программы «Nova 2.1» при концентрации сульфата аммония 120 г/л приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Результаты расчетов с помощью программы «Nova 2.1» в растворе 120 г/л сульфата аммония

Table 2. The results of calculations using the program “Nova 2.1” in a solution of 120 g/l ammonium sulfate

Номер образца	$t_{\text{эксп.}}$, мин	$S_{\text{обр.}}$, см ²	R_{sp} , Ом	Q_p , мФ·с ^(p-1)	p_1	R_{po} , Ом	R_{so} , Ом	Q_{so} , мФ·с ^(p-1)	p_2	R_F , Ом	Q_{dl} , мФ·с ^(p-1)	p_3
1	2	4	0,49	0,857	0,932	5,52	134	2,69	0,618	97	250	0,630
2	20	4	0,49	0,871	0,930	6,99	158	2,53	0,626	85	310	0,711
3	50	4	0,49	0,853	0,932	6,86	178	2,60	0,614	102	398	0,752

Значения Q_p и p_1 табл. 2 показывают, что толщина слоя гидроксидной пленки оставалась неизменной во времени. Также R_{po} изменялось незначительно и, следовательно, глубина пор заполненных электролитом оставалась постоянной. Однако увеличивалось сопротивление пор (R_{so}), заполненных рыхлыми продуктами взаимодействия железа с электролитом, при Q_{so} оставшимся неизменным. Следовательно, толщина рыхлого слоя гидроксида железа также не изменялась, а только подвергалась уплотнению. R_F отвечало двум конкурирующим реакциям, электрохимическому растворению Fe (1) и процессу образования аммиакатных комплексов (3). Изменение емкости двойного электрического слоя (Q_{dl}) могло быть связано с накоплением растворимых продуктов коррозии вблизи открытых участков стали $[\text{Fe}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$.

На рис. 5 изображены спектры импедансов стали в электролите лимонной кислоты с концентрацией лимоннокислого моногидрата 58 г/л при pH 8. Для обработки полученных спектрограмм применяли эквивалентную электрическую схему (рис. 2), которая хорошо воспроизводила спектры электрохимического импеданса (рис. 5).

Кривые диаграммы Найквиста стального образца в электролите лимонной кислоты при pH 8 (рис. 5) представлены двумя перекрывающимися полуокружностями. Кривые на рис. 5 отличаются от кривых на рис. 1 и 3 высокой амплитудой полуокружностей в диапазоне ультранизких частот (от 0,1 до 0,005 Гц). Это, скорее всего, связано с проявлением слабовыраженных поверхностно-активных свойств цитрат-ионов, которые сорбировались на открытых участках стали (в порах). При этом Q_{dl} не являлся идеальным конденсатором и на эквивалентной электрической схеме был представлен элементом постоянной фазы. Q_{dl} отличается от идеального конденсатора значением $p_3 = 0,62–0,68$ (табл. 3). Уменьшение емкости двойного электрического слоя (Q_{dl}) для образцов № 2 и 3 по сравнению с образцом № 1 (табл. 3) связано с уменьшением диаметра пор, при этом емкость слоя гидроксида железа (II) (Q_p) оставалась практически постоянной (табл. 3). Таким образом, образовавшийся слой гидроксида железа (II) не изменял свою толщину. Сужение пор также подтверждается ростом сопротивления электролита в порах (R_{po}). Сопротивление переносу зарядов (R_F) было значительно выше, чем в сульфате натрия и сульфате аммония, что, вероятно, связано с адсорбционными процессами лимонной кислоты в качестве ПАВ.

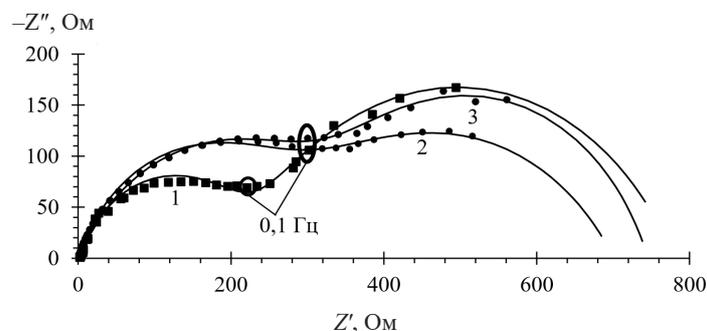


Рис. 5. Диаграммы Найквиста стального образца в электролите, содержащем цитрат-ионы при pH 8: 1 – 2 мин, 2 – 20 мин, 3 – 50 мин

Fig. 5. Nyquist diagrams of a steel sample in an electrolyte containing citrate ions at pH 8: 1 – 2 min, 2 – 20 min, 3 – 50 min acid

Т а б л и ц а 3. Результаты расчетов с помощью программы «Nova 2.1» в растворе 58 г/л лимонной кислоты

Table 3. The results of calculations using the program “Nova 2.1” in a solution of 58 g/l citric acid

Номер образца	$t_{\text{эксп.}}$, мин	$S_{\text{обр.}}$, см ²	R_s , Ом	Q_p , мФ·с ^(p-1)	p_1	R_{po} , Ом	R_{so} , Ом	Q_{so} , мФ·с ^(p-1)	p_2	R_{F^*} , Ом	Q_{dl} , мФ·с ^(p-1)	p_3
1	2	4	1,28	1,14	0,753	233	–	–	–	545	35,1	0,68
2	20	4	0,92	1,06	0,749	311	–	–	–	389	16,5	0,62
3	50	4	0,92	1,19	0,725	323	–	–	–	472	16,4	0,66

После изучения влияния компонентов цитратного электролита меднения на стальную подложку приготовили исследуемый раствор меднения без добавления УДА и с добавлением УДА. Полученные спектрограммы электрохимического импеданса приведены на рис. 6.

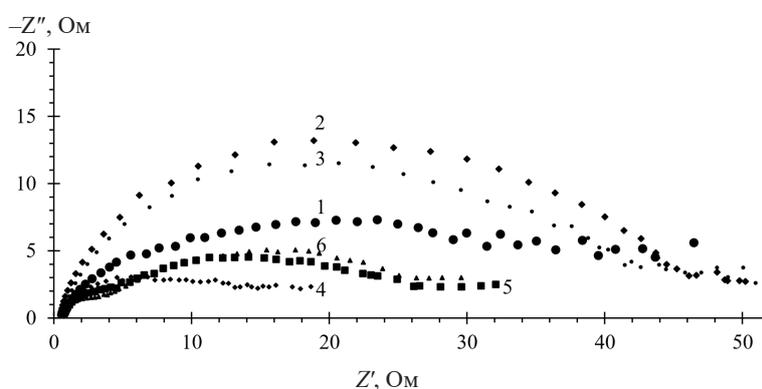
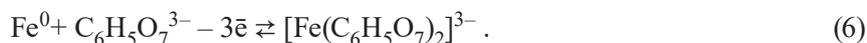
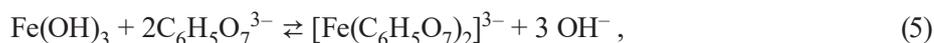


Рис. 6. Электрохимические спектры импеданса стали в цитратном электролите меднения с добавлением УДА, г/л: 1 – без УДА; 2 – 0,2; 3 – 0,5; 4 – 1,0; 5 – 1,5; 6 – 2,0

Fig. 6. Electrochemical impedance spectra of steel in citrate copper-plating electrolyte with the addition of UDD, g/l: 1 – without UDD; 2 – 0.2; 3 – 0.5; 4 – 1.0; 5 – 1.5; 6 – 2.0

Кривые на диаграмме Найквиста (рис. 6) описывали одну или две перекрывающиеся полуокружности при высоких, средних и низких частотах и растянутые участки вдоль оси Z' при ультранизких частотах. Характерные «хвосты» импедансных кривых почти параллельные оси Z' при ультранизких частотах свидетельствовали о наличии пассивной пленки на поверхности стальной подложки. Общее сопротивление в цитратном электролите меднения в присутствии УДА (рис. 6, кривые 2–6) и без добавок УДА (рис. 6, кривая 1) значительно снижалось по сравнению со спектрами, в которых компоненты электролита были индивидуальными (рис. 1, 4, 5). Это могло быть связано как с повышением электрической проводимости электролита, так и со смещением потенциала стального электрода в электроположительную область, погруженного в цитратный электролит меднения, а также результатом изменения структуры пассивной пленки и, как следствие, ее свойств. Равновесный потенциал стального электрода в цитратном электролите меднения устанавливался при +0,15 В, а при погружении идентичного стального образца в растворы каждого из компонентов электролита меднения равновесный потенциал составлял около –0,5 В. Такие значения потенциалов могут быть связаны со свойствами стальной подложки и наличием комплексных ионов меди в растворе. С одной стороны, железо подвергалось растворению, а с другой – медь стремилась выделиться на поверхность стальной подложки. Однако прочные комплексы двухвалентной меди препятствовали контактному обмену и в системе устанавливался компромиссный потенциал. В соответствии с диаграммой Пурбе для железа при значении pH 8 и потенциале электрода $E_p = +0,15$ В на поверхности стали образовывался гидроксид трехвалентного железа [11], у которого значение произведения растворимости ($3,8 \cdot 10^{-38}$) меньше, чем у гидроксида двухвалентного железа ($1,65 \cdot 10^{-15}$). В этом случае в цитратном электролите меднения возможно протекание следующих электрохимических процессов:



Сдвиг потенциала железа в электроположительную область приводит к замедлению процессов окисления стали и, как следствие, к усилению адгезии получаемых композиционных медных покрытий. При добавлении УДА (рис. 6, кривые 2–3) с концентрацией 0,2 и 0,5 г/л переход в пассивное состояние облегчался. Из-за малых размеров нанодиазидов и наличия на поверхности функциональных групп частиц УДА встраивались в поры гидроксидной пленки и способствовали повышению общего сопротивления поверхности стали Ст 3. Вместе с тем на кривых 2 и 3 (рис. 6) при ультранизких частотах электрохимического импеданса присутствовали так называемые «хвосты пассивности», что свидетельствовало о наличии пассивных слоев на стальной подложке. На спектрограмме, полученной при концентрации УДА 1,0 г/л (рис. 6, кривая 4), невозможно было выделить вторую полуокружность, так как кривая сразу переходила в область описания пассивного слоя. Такого рода переход мог быть связан с тем, что частицы УДА, обладая высокой дисперсностью при концентрации 1,0 г/л, могли сорбироваться на поверхности стали, а также агрегировать в порах образовавшегося пассивного слоя гидроксида железа (III), что в свою очередь затрудняло дальнейшее образование гидроксидного слоя. Увеличение концентрации УДА от 0,2 до 1,0 г/л в цитратном электролите меднения приводило к уменьшению радиуса полуокружностей для высоких и средних частот электрохимического импеданса, что свидетельствовало о снижении сопротивления электролита в порах и росту емкости пассивного слоя. Повышение емкости пассивного слоя, по-видимому, связано с увеличением количества встраиваемых частиц УДА в пассивную пленку. Следовательно, при концентрации 1,0 г/л УДА были созданы наилучшие условия для электроосаждения хорошо сцепленного со стальной основой композиционного медного покрытия.

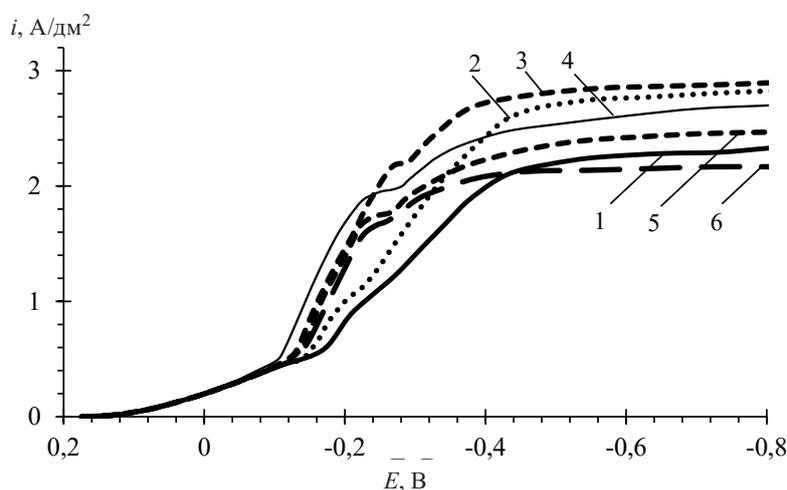


Рис. 7. Катодные ПК при различных концентрациях УДА, г/л: 1 – без УДА; 2 – 0,2; 3 – 0,5; 4 – 1,0; 5 – 1,5; 6 – 2,0

Fig. 7. Cathode PCs at various concentrations of UDD, g/l: 1 – without UDD; 2 – 0.2; 3 – 0.5; 4 – 1.0; 5 – 1.5; 6 – 2.0

На катодных поляризационных кривых имелись также участки, которые можно было объяснить пассивным состоянием образцов при погружении стальных электродов в цитратный электролит меднения (рис. 7). Как следует из поляризационных кривых (рис. 7), введение УДА способствовало расширению рабочего диапазона в области высоких плотностей тока ($i = 1\div 2,6 \text{ A/dm}^2$), что является важной характеристикой процесса осаждения [12].

Поляризационные кривые (рис. 7) описывали одинаковые или очень схожие процессы до потенциала $-0,1$ В. Начальный участок поляризации от $0,15$ до $0,1$ В характеризовал зарядку двойного электрического слоя (ДЭС) и стадию инициации химического разрушения комплексных соединений меди у поверхности катода. Отрицательнее $-0,02$ В прослеживался линейный участок, связанный с потерями напряжения из-за омического сопротивления пассивного гидроксидного слоя, который препятствовал прохождению электрического тока через границу раздела фаз электролит–электрод. Кривые электрохимического импеданса (рис. 6) подтверждают существование такого пассивного слоя. В связи с этим потенциал смещался в электроотрицательную область и увеличивалась поляризация электрода.

Известно, что повышение перенапряжения катодной реакции повышает вероятность образования зародышей металла, а следовательно, приводит к увеличению количества центров кристаллизации и покрытие приобретает мелкокристаллическую структуру [13, 14]. Подъем поляризационных кривых (рис. 7) в области потенциалов $-0,1$ ÷ $-0,15$ В обусловлен началом протекания электрохимической реакции на открытых участках пассивной пленки (т.е. на стали в глубине пор). В диапазоне потенциалов $-0,2$ ÷ $-0,28$ В имеются нехарактерные участки, которые не наблюдаются в случае стандартных поляризационных кривых [13]. Возможно, это связано с адсорбционно-десорбционными процессами цитрат ионов на поверхности катода, что подтверждается спектрами электрохимического импеданса стали, погруженной в электролит лимонной кислоты (рис. 5). Наноалмазы детонационного синтеза также обладают слабыми поверхностно-активными свойствами ввиду наличия у них на поверхности функциональных групп. Поэтому при добавления УДА в цитратный электролит меднения нехарактерные области катодных поляризационных кривых стали более выраженными.

При увеличении концентрации УДА в цитратном электролите меднения (рис. 7) наблюдалось снижение поляризуемости электродов при протекании электрохимической стадии разряда комплексных соединений меди на поверхности катода ($-0,1$ ÷ $-0,4$ В). Однако в композиционном медном покрытии не происходит увеличения микрокристаллов меди [8], так как ультрадисперсные алмазы, являясь центрами кристаллизации, могут снижать энергию роста кристаллов и их зародышеобразования. При потенциале более электроотрицательном $-0,4$ В поляризационная кривая описывала диффузионный режим течения реакции электроосаждения. Введение УДА в ЦЭМ способствовало снижению диффузионных ограничений и предельный ток увеличивался от $2,2$ до $2,9$ А/дм². Увеличение диффузионных токов в ЦЭМ, содержащем $0,2$ и $0,5$ г/л УДА, можно связать с участием частиц УДА в дополнительном переносе комплексных ионов меди через диффузионный слой. Поскольку при концентрации $0,2$ и $0,5$ г/л частицы УДА находились на достаточном удалении друг от друга, то процессы агрегации минимизировались и сохранялась высокая дисперсность суспензии наноалмазов. Вместе с тем УДА, имея поверхностные функциональные группы и обладая развитой поверхностью, могли принимать участие как в адсорбции, так и в образовании химических связей с цитратными комплексами меди. Однако по мере повышения концентрации УДА увеличивалась их склонность к агрегации и удельная поверхность частиц УДА уменьшалась. Вместе с увеличением размеров агрегатов УДА снижалась их седиментационная стабильность [15]. При достижении концентрации УДА $2,0$ г/л это и вовсе затрудняло диффузию комплексных ионов меди из-за больших размеров частиц УДА, которые седиментировали по объему раствора, а также у границ электрода, унося с собой комплексные ионы меди.

Заключение. Методом электрохимической импедансной спектроскопии установлено анодное растворение подложки стали при использовании Na_2SO_4 с концентрацией $1,309$ моль/л (рН 8) в качестве источника сульфат-ионов. Процесс травления ускоряет образование гидроксида железа (II) и способствует увеличению общего сопротивления поверхности стального образца (от 354 до 577 Ом). Показано, что на поверхности стали в растворе сульфата аммония и в растворе лимонной кислоты (рН 8) не наблюдается изменения толщины гидроксидной пленки железа (II) в течение времени. Установлено, что общее сопротивление поверхности стальной подложки в растворе сульфата аммония достигает 250 Ом, а для раствора лимонной кислоты около 800 Ом. Показано, что в цитратном электролите меднения без добавок УДА и с добавками УДА наблюдается пассивация стали. Общее сопротивление поверхностного слоя стали в цитратном электро-

лите меднения без добавки УДА составляет примерно 35 Ом (рис. 6) и находилось в диапазоне 15–48 Ом при добавлении УДА в цитратный электролит меднения от 0,2 до 2,0 г/л. Наименьшее сопротивление поверхности стали (около 15 Ом) отвечает образцу, погруженному в цитратный электролит меднения с добавлением 1,0 г/л УДА.

Методом катодной поляризации электродов установлено, что потенциал стальной подложки, погруженной в цитратный электролит меднения, сдвигается в положительную область и составляет +0,15 В. Введение добавок УДА в цитратный электролит меднения приводит к уменьшению поляризуемости электрода. Показано, что в стационарных условиях предельная диффузионная плотность тока при осаждении композиционных медных покрытий достигает 2,9 А/дм², а ее среднее значение в цитратных электролитах меднения, содержащих добавки УДА, – 2,6 А/дм².

Список использованных источников

1. Влияние режимов сонохимической обработки на процесс электроосаждения сплава Cu–Sn из щавелевоуксусного электролита А. А. Касач [и др.] // Журн. прикл. химии. – 2018. – Т. 91, № 4. – С. 522–527.
2. Исследование процесса щелочного бесцианидного меднения А. Д. Немцев [и др.] // Успехи в химии и хим. технологии. – 2018. – Т. 32, № 13. – С. 30–31.
3. Electrodeposition of Cu–Sn Alloy from Oxalic Acid Electrolyte in the Presence of Amine-containing Surfactants А. А. Kasach [et al.] // Russ. J. Appl. Chem. – 2019. – Vol. 92, N 4. – P. 835–841. <https://doi.org/10.1134/S1070427219060144>
4. Сонохимическое электроосаждение медных покрытий / А. А. Касач [и др.] // Журн. прикл. химии. – 2018. – Т. 91, № 2. – С. 192–198.
5. Буркат, Г. К. Ультрадисперсные алмазы в гальванотехнике / Г. К. Буркат, В. Ю. Долматов // Физика твердого тела. – 2004. – Т. 46, № 4. – С. 685–692.
6. Способ осаждения композиционных покрытий никель–ванадий–фосфор–нитрид бора: пат. RU 2437967 / А. А. Тихонов. – Оpubл. 27.12.2011.
7. Получение и свойства медных покрытий из цитратного электролита в присутствии ультрадисперсных алмазов / В. В. Яскевич [и др.] // Изв. Санкт-Петербург. гос. технол. ин-та (техн. ун-та). – 2015. – Т. 54, № 28. – С. 25–28.
8. Особенности структуры поверхности медных покрытий при введении в электролит меднения ультрадисперсных алмазов и алмазной шихты / В. В. Яскевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2018. – Т. 54, № 1. – С. 24–31. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-1-24-31>
9. Долматов, В. Ю. Детонационные наноалмазы. Получение, свойства, применение / В. Ю. Долматов. – СПб.: Профессионал, 2011. – 536 с.
10. Кичигин, В. И. Применение метода электрохимического импеданса к исследованию коррозии пористой порошковой стали 316Л / В. И. Кичигин, М. В. Полякова // Защита металлов. – 2002. – Т. 38, № 6. – С. 632–639.
11. Неверов, А. С. Коррозия и защита материалов / А. С. Неверов, Д. А. Родченко, М. И. Цырлин. – М.: ФОРУМ, ИНФРА-М, 2015. – 222 с.
12. Водопьянова, С. В. Композиционные электрохимические покрытия с матрицей из кадмия / С. В. Водопьянова, Р. С. Сайфуллин // Вестн. технол. ун-та. – 2016. – Т. 19, № 9. – С. 69–73.
13. Gamburg, Y. D. Theory and Practice of Metal Electrodeposition / Y. D. Gamburg, G. Zangari. – London, Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2011. – 378 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9669-5>
14. Грачев, Н. А. Электрохимические покрытия металлами: учеб. пособие / Н. А. Грачев. – М.: Химия, 1978. – 368 с.
15. Седиментация ультрадисперсных алмазов в цитратном электролите меднения / В. В. Яскевич [и др.] // Изв. вузов. Порошк. металлургия и функц. покрытия. – 2017. – № 4. – С. 53–61. <https://doi.org/10.17073/1997-308X-2017-4-53-61>

References

1. Kasach A. A., Kurilo I. I., Kharitonov D. S., Radchenko S. L., Zharskii I. M. Effect of Sonochemical Treatment Modes on the Electrodeposition of Cu–Sn Alloy from Oxalic Acid Electrolyte. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2018, vol. 91, no. 4, pp. 591–596. <https://doi.org/10.1134/S1070427218040092>
2. Nemtsev A. D., Serov A. N., Zheludkova E. A., Grigoryan N. S., Abrashov A. A., Nyrkov N. P., Pisarev A. S. Researching of process of alkaline cyanide-free copper plating. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii = Advances in chemistry and chemical technology*, 2018, vol. 32, no. 13, pp. 30–31 (in Russian).
3. Kasach A. A., Kharitonov D. S., Romanovskii V. I., Kuz'menok N. M., Zharskii I. M., Kurilo I. I. Electrodeposition of Cu–Sn Alloy from Oxalic Acid Electrolyte in the Presence of Amine-containing Surfactants. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2019, vol. 92, no. 4, pp. 835–841. <https://doi.org/10.1134/S1070427219060144>
4. Kasach, A. A., Kurilo, I. I., Kharitonov, D. S., Radchenko, S. L., Zharskii I. M. Sonochemical electrodeposition of copper coatings. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2018, vol. 91, no. 2, pp. 207–213. <https://doi.org/10.1134/S1070427218020064>
5. Burkat G. K., Dolmatov V. Yu. Ultradispersed diamonds in galvanotechnics. *Fizika tverdogo tela = Physics of the Solid State*, 2004, vol. 46, no. 4, pp. 685–692 (in Russian).

6. Tikhonov A. A. *The method of synthesis of phosphor based on orthovanadate yttrium*. PatentRF, no. 2437967, 2010 (in Russian).
7. Yaskelchik V. V., Zharski I. M., Burkat G. K., Chernik A. A., Mikhedova E. V. Production and properties of copper coatings from citrate electrolyte in the presence of ultrafine diamonds. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo instituta (tekhnicheskogo universiteta) = Bulletin of the St. Petersburg State Technological Institute (Technical University)*, 2015, vol. 54, no. 28, pp. 25–28 (in Russian).
8. Yaskelchik V. V., Zharski I. M., Mikhedova E. V., Chernik A. A. Structural surface transformations of copper coating with inclusions of UDD and DS additives in citrate copper coating electrolyte. *Vesti Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 24–31 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-1-24-31>
9. Dolmatov V. Yu. *Detonation nanodiamonds. Obtaining, properties, applications*. St. Petersburg, Professional Publ., 2011. 536 p. (in Russian).
10. Kichigin V. I., Polyakova M. V., Syur T. A., Bezmaternykh N. V., Koshcheev O. P., Rabinovich A. I. Application of electrochemical impedance method to studying corrosion of porous powder steels. *Zashhita metallov = Protection of Metals*, 2002, vol. 38, no. 6, pp. 632–639 (in Russian).
11. Neverov A. S., Rodchenko D. A., Cyrlin M. I. *Corrosion and protection of materials*. Moscow, FORUM, INFRA-M Publ., 2015. 222 p. (in Russian).
12. Vodopyanova S. V., Sayfullin R. S. Composite electrochemical coatings with cadmium matrix. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Technological University*, 2016, vol. 19, no. 9, pp. 69–73 (in Russian).
13. Gamburg Y. D., Zangari G. *Theory and Practice of Metal Electrodeposition*. London, Springer New York Dordrecht Heidelberg, 2011. 378 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9669-5>
14. Grachev N. A. *Electrochemical coatings by metals*. Moscow, Khimiya Publ., 1978. 368 p. (in Russian).
15. Yaskelchik V. V., Ananov M. V., Ostanina T. N., Ostanin N. I., Zharski I. M., Chernik A. A. Sedimentation of ultra-dispersed diamonds in citrate copper coating electrolyte. *Izvestiya vuzov. Poroshkovaya metallurgiya I funktsional'nye pokrytiya = Powder Metallurgy and Functional Coatings*, 2017, no. 4, pp. 53–61 (in Russian). <https://doi.org/10.17073/1997-308X-2017-4-53-61>

Информация об авторах

Яскельчык Валентин Валентинович – ассистент кафедры химии, технологии электрохимических производств и материалов электронной техники. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yaskelchik@gmail.com

Жарский Иван Михайлович – канд. хим. наук, профессор. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ivanzharsky@belstu.by

Черник Александр Александрович – канд. хим. наук, доцент, зав. кафедрой. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexachernik@belstu.by

Information about the authors

Yaskelchik Valentin V. – Assistant, Department of Chemistry, Technology of Electrochemical Productions and Materials of Electronic Technique. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yaskelchik@gmail.com

Zharski Ivan M. – Ph. D. (Chemistry), Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ivanzharsky@belstu.by

Chernik Alexandr A. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexachernik@belstu.by

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 544.653.2/.3+546.74+546.56-121

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-36-44>

Поступила в редакцию 21.12.2021

Received 21.12.2021

О. Н. Врублевская¹, А. Б. Щербакова², А. А. Кудак¹, М. Г. Галуза¹,
Г. Севжидсурен³, Б. Болормаа³

¹Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

³Институт физики и технологии Монгольской академии наук, Улан-Батор, Монголия

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОРОШКОВЫХ СПЛАВОВ НИКЕЛЬ–МЕДЬ В ПРОЦЕССАХ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ ВОДОРОДА В РАСТВОРЕ ЩЕЛОЧИ И ЩЕЛОЧНОМ РАСТВОРЕ ЭТАНОЛА

Аннотация. Методом совместного химического восстановления Ni(II) и Cu(II) гидратом гидразина синтезированы сплавы Ni₉₃Cu и Ni₈₂Cu (ат.%), состоящие из кристаллических фаз никеля, твердого раствора меди в никеле. Определение емкостным методом электрохимически активной площади поверхности рабочих графитовых электродов с «каталитическими чернилами», содержащими порошки Ni₉₃Cu и Ni₈₂Cu, показало, что она на 4 и 20 % больше, чем для порошка никеля. Установлено, что порошковые сплавы Ni₉₃Cu и Ni₈₂Cu применимы в качестве катализаторов электрохимического процесса выделения водорода в растворах щелочей и щелочном растворе этанола. Определено, что каталитическая активность порошкового сплава Ni₈₂Cu в процессе выделения водорода в щелочном растворе этанола выше, чем для порошков никеля и Ni₉₃Cu. Каталитическая способность порошкового сплава Ni₈₂Cu при циклировании в течение 25 циклов практически не меняется в отличие от Ni и Ni₉₃Cu.

Ключевые слова: сплав никель–медь, электрокатализ, выделение водорода, щелочной раствор, этанол

Для цитирования. Каталитическая активность порошковых сплавов никель–медь в процессах электрохимического выделения водорода в растворе щелочи и щелочном растворе этанола / О. Н. Врублевская [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 36–44 <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-36-44>

O. N. Vrublevskaya¹, A. B. Shcherbakova², A. A. Kudaka¹, M. G. Galuza¹, G. Sevjiduren³, B. Bolormaa³

¹Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus

²Belarusian State University, Minsk, Belarus

³Institute of Physics and Technology of the Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

CATALYTIC ACTIVITY OF NICKEL–COPPER POWDER ALLOYS IN THE PROCESSES OF ELECTROCHEMICAL HYDROGEN EVOLUTION IN ALKALINE SOLUTION AND ETHANOL ALKALINE SOLUTION

Abstract. Ni₉₃Cu and Ni₈₂Cu (at%) alloys were synthesized by the method of combined chemical reduction of Ni(II) and Cu(II) with hydrazine hydrate. These alloys consist of crystalline phases of nickel, solid solution of copper in nickel. Determination by the “capacitive method” of the electrochemically active surface area of working graphite electrodes with “catalytic inks” containing Ni₉₃Cu and Ni₈₂Cu powders showed that it is 4 and 20 % larger than for nickel powder, respectively. It was found that powder alloys Ni₉₃Cu and Ni₈₂Cu are applicable as catalysts for the electrochemical process of hydrogen evolution in alkaline solutions and alkaline ethanol solution. It was determined that the catalytic activity of Ni₈₂Cu powder alloy in the process of hydrogen evolution in the alkaline ethanol solution is higher than for nickel and Ni₉₃Cu powders. The catalytic ability of the Ni₈₂Cu powder alloy during cycling for 25 cycles practically does not change, in contrast to Ni and Ni₉₃Cu.

Keywords: nickel–copper alloy, electrocatalysis, hydrogen evolution, alkaline solution, ethanol

For citation. Vrublevskaya O. N., Shcherbakova A. B., Kudaka A. A., Galuza M. G., Sevjiduren G., Bolormaa B. Catalytic activity of nickel–copper powder alloys in the processes of electrochemical hydrogen evolution in alkaline solution and ethanol alkaline solution. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 36–44 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-36-44>

Введение. В последнее десятилетие публикуется большое количество статей, посвященных разработке составов и способов получения эффективных и дешевых катализаторов для низкотемпературных топливных элементов и исследованию их электрокаталитических свойств. Основные требования к таким катализаторам – высокая пролонгированная каталитическая активность

и коррозионная устойчивость в условиях эксплуатации. Этим критериям полностью удовлетворяют платина и палладий, а также сплавы на их основе [1, 2]. Однако высокая стоимость благородных металлов вынуждает искать более дешевые катализаторы, не уступающие им по каталитической активности и коррозионной устойчивости. Среди металлов, применимых в качестве катализаторов различных процессов, включая электрохимическое выделение водорода из растворов щелочей, хорошо зарекомендовал себя никель [3–7]. Каталитическая способность никеля зависит от его структурной организации и в ряду «монокристаллический никель–поликристаллический никель–нанопроволоки–нанопластины–дендриты» возрастает, что объясняют ростом площади активной поверхности, изменением механизмов стадии адсорбции водорода, разной эффективностью образования гидридов никеля. Высокая каталитическая активность характерна также для сплавов никеля с металлами и неметаллами. Например, в процессах электролиза в растворах щелочей при использовании в качестве электродов сплавов никеля с молибденом, марганцем, вольфрамом, хромом перенапряжение выделения водорода значительно меньше, а каталитическая активность в 1,5–8,0 раза больше в сравнении с никелевыми электродами [3, 8]. Срок эксплуатации сплавов никеля с оловом и медью (с содержанием Ni от 16–59 мас.%) в качестве катализаторов электрохимического выделения водорода из растворов щелочей выше, чем никеля [9, 10].

Вероятно, использование никельсодержащих катализаторов может иметь перспективы в процессах электрохимического получения водорода при электролизе щелочных растворов спиртов. Известно, что в таких растворах восстановление водорода(I) протекает с меньшими перенапряжением и затратами электрической энергии, чем в случае электролиза раствора щелочи [11, 12]. Сведений о применении катализаторов на основе никеля и его сплавов в реакциях восстановления водорода из щелочных растворов спиртов в литературе нет.

Цель данной работы – получение порошков Ni и сплавов Ni–Cu путем химического восстановления Ni(II) и Cu(II) в водном растворе, анализ их состава, удельной и электрохимически активной площадей поверхности, оценка возможности их применения в электрокаталитическом выделении водорода в растворе щелочи и щелочном растворе этанола.

Экспериментальная часть

Синтез порошков. Порошки никеля и его сплавов с медью получали путем восстановления Ni(II) или одновременно Ni(II) и Cu(II) гидразин-гидратом из водного раствора состава (моль/дм³): NiCl₂·6H₂O – 0,1; CuCl₂·2H₂O – 0,1–0,2; N₂H₄·H₂O – 5,0; NaOH – 2,5. Для варьирования содержания элементов в порошковом сплаве меняли в растворе соотношение молярных концентраций [Ni²⁺]/[Cu²⁺] от 1 : 1 до 1 : 2. Синтез проводили при температуре 60 °С до полного прекращения выделения азота (~ 1 ч). Полученные порошки отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и этиловым спиртом и сушили при температуре 80–90 °С до постоянной массы.

Анализ состава, структуры и удельной поверхности порошков. Морфологию синтезированных порошков изучали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с использованием микроскопа LEO–1420 (Carl Zeiss, Германия). Содержание металлов в сплаве Ni–Cu определяли с помощью приставки Rontec Edwin (EDX-анализ) к сканирующему электронному микроскопу LEO–1420.

Фазовый состав порошков изучали с помощью рентгеновского дифрактометра ДРОН-3.0 (АО «ИЦ «Буревестник», Россия), используя CoK_α-излучение (λ = 1,78897 Å). Скорость записи рентгенограмм составляла 0,05 град/мин. Расшифровку рентгенограмм проводили с помощью картотеки базы ICDD PDF-2. Удельную площадь поверхности порошков определяли методом БЭТ по низкотемпературной адсорбции азота с использованием прибора SORBY-MS (ООО «МЕТА», Россия).

Электрохимические исследования. Для анализа электрокаталитической активности использовали метод циклической вольтамперометрии (ЦВА). Процесс электрохимического выделения водорода изучали в растворах (моль/дм³): KOH (0,1); KOH (0,1) + C₂H₅OH (0,1). Для приготовления растворов использовали реактивы марки «ч. д. а.» и деионизованную воду (18 МОм·см). Съемку ЦВА кривых проводили при температуре 20 ± 2 °С в деаэрированных аргоном растворах

в трехэлектродной ячейке с платиновым вспомогательным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения. В качестве рабочего электрода использовали графитовый стержень (марка М) с диаметром сечения 0,5 см, на торцевую поверхность которого наносили «каталитические чернила», приготовленные при использовании порошка никеля или сплавов Ni–Cu. Боковые стенки графитового стержня изолировали полимерным материалом, устойчивым в щелочной среде. Торцы стержня отшлифовали с применением гравера Dremel 3000, обрабатывали ультразвуком в ванне, наполненной поочередно водой, спиртом, ацетоном, после чего наносили «каталитические чернила». Их готовили, смешивая 40 мг порошка (никеля или сплавов Ni–Cu) с раствором, содержащим изопропанол (20 об.%), Nafion™ 117 (5 %-ный раствор, Sigma Aldrich) (0,4 об.%), бидистиллированную воду (79,6 об.%). На рабочую поверхность стержня «каталитические чернила» наносили микропипеткой в два слоя, высушивая каждый слой в токе аргона [13].

Определение электрохимически активной площади поверхности. Для оценки электрохимически активной площади поверхности (ЭХАПП) порошков использовали «емкостной» метод. В соответствии с методикой, приведенной в работе [14], записывали циклические вольтамперограммы для рабочего графитового электрода с нанесенными «каталитическими чернилами» в растворе KOH (0,1 моль/дм³) в области потенциалов ± 50 мВ относительно стационарного потенциала (потенциал разомкнутой цепи), в которой протекают нефарадеевские процессы. ЦВА кривые записывали при варьировании скорости развертки потенциала (v , мВ/с): 20, 50, 100, 150, 200, 300 и 400. Запись начинали после выдерживания рабочего графитового электрода с нанесенными «каталитическими чернилами» в течение 15 мин в растворе KOH. По полученным результатам строили зависимость $\Delta I/2 - v$, где ΔI – разность между величинами анодного (I_a) и катодного (I_k) токов (при центрировании потенциала). Из полученной зависимости определяли наклон прямой S , который соответствовал величине емкости двойного электрического слоя $C_{дэс}$ согласно формуле:

$$S = C_{дэс} [\Phi] = \frac{\Delta I [A]}{v [B/c]} \quad (1)$$

ЭХАПП рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭХАПП} [\text{см}^2] = \frac{C_{дэс} [\text{мкФ}]}{c} \quad (2)$$

где c – удельная плотность заряда, равная 40 мкФ/см².

Все эксперименты проводили не менее трех раз, а полученные в каждой серии опытов значения $C_{дэс}$ и ЭХАПП усредняли. Воспроизводимость результатов была не хуже 3 %.

Результаты и их обсуждение

Состав, морфология и удельная поверхность порошков. По результатам элементного анализа установлено, что сплав Ni–Cu, полученный из раствора, в котором концентрация Cu(II) вдвое выше, чем Ni(II), содержит 82,0 ат.% никеля. При эквимольном соотношении $[\text{Ni}^{2+}] : [\text{Cu}^{2+}]$ в растворе доля никеля в порошковом сплаве составляет 93,0 ат.%. В синтезированных порошках никеля и его сплавов с медью выявлено наличие хлора (2–3 ат.%), что может быть объяснено высокой пористостью порошков и, как следствие, сложностью отмывки от маточного раствора, содержащего в избытке хлорид-ионы.

Рентгенограммы порошков никеля и его сплавов с медью приведены на рис. 1. Порошок никеля включает кристаллические фазы Ni и примесь NiCl₂. Порошки Ni₉₃Cu и Ni₈₂Cu содержат эти же фазы, а также фазу твердого раствора меди в никеле. Согласно фазовой диаграмме состояния системы Ni–Cu, никель и медь неограниченно растворимы друг в друге [15]. Они характеризуются близкими значениями параметров кристаллических решеток a (3,523 Å для Ni и 3,615 Å для Cu) и плотностей (8,902 г/см³ для Ni и 8,960 г/см³ для Cu), кристаллизуются в структуре гранецентрированной кубической решетки. С использованием закона Vegarda

$$a_{\text{Ni-Cu}} = x_{\text{Ni}} a_{\text{Ni}} + (1 - x_{\text{Cu}}) a_{\text{Cu}}, \quad (3)$$

где x – атомная доля соответствующего компонента твердого раствора, рассчитаны параметры кристаллических решеток сплавов Ni₉₃Cu и Ni₈₂Cu – 3,530 Å и 3,540 Å соответственно.

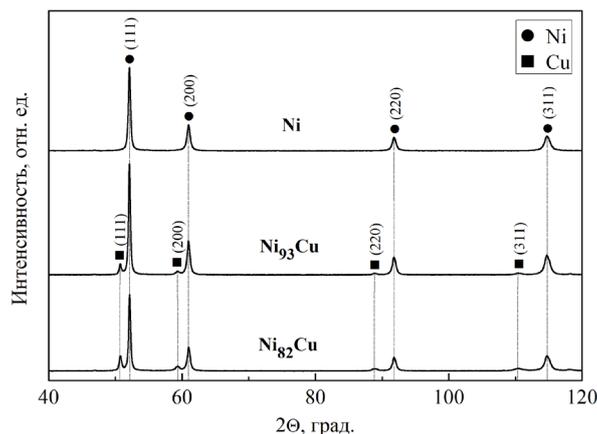
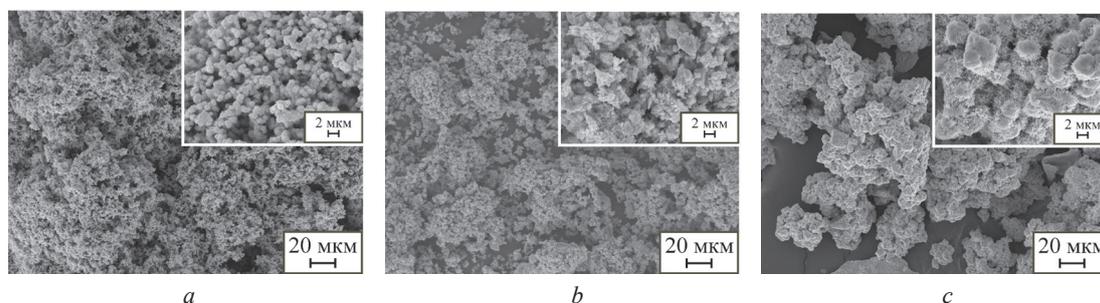


Рис. 1. Рентгенограммы порошков никеля и его сплавов с медью

Fig. 1. X-ray diffraction patterns of powdery nickel and its alloys with copper

СЭМ-фотографии порошков никеля и сплавов Ni–Cu приведены на рис. 2. Порошок никеля, полученный восстановлением Ni(II) гидразин-гидратом, состоит из моноразмерных сферических частиц диаметром 1 мкм, объединенных в неупорядоченные рыхлые агрегаты с размерами пор в агрегатах 1–30 мкм (рис. 2, *a*). Порошок сплава Ni₉₃Cu состоит из частиц неправильной формы с размерами 0,1–3,0 мкм (рис. 2, *b*). Присутствует фракция игольчатых кристаллов, достигающих в длину 1,0–1,5 мкм. Частицы собраны в рыхлые агрегаты неправильной формы с размерами от 20 до 40 мкм.

Морфология порошкового сплава Ni₈₂Cu сильно отличается от порошков никеля и сплава Ni₉₃Cu (рис. 2, *c*). Частицы, составляющие сплав Ni₈₂Cu, имеют размеры менее 0,1 мкм, они агрегированы в плотные агломераты округлой формы с размерами 2–4 мкм, которые в свою очередь собраны в еще более крупные пористые структуры неправильной формы с размерами 20–80 мкм.

Рис. 2. СЭМ-фотографии порошков: *a* – Ni; *b* – Ni₉₃Cu; *c* – Ni₈₂CuFig. 2. SEM images of powders: *a* – Ni; *b* – Ni₉₃Cu; *c* – Ni₈₂Cu

Электрокаталитические свойства порошков. По результатам БЭТ следует, что удельная площадь поверхности порошка никеля составляет $14,80 \pm 0,05$ м²/г, для сплава Ni₉₃Cu – $20,20 \pm 0,07$ м²/г, т. е. при одновременном восстановлении Ni(II) и Cu(II) формируются порошки с большей удельной площадью поверхности, чем при восстановлении только Ni(II).

Известно, что восстановление водорода(I) из водных растворов щелочей протекает в две стадии: адсорбция ионов H⁺ на поверхности катализатора и перенос заряда [3, 18]. Эффективность первой стадии зависит от площади активной поверхности металла-катализатора, причем ЭХАПП, как правило, меньше удельной площади поверхности [14]. Авторы статьи рассчитывали значения ЭХАПП «емкостным» методом.

По результатам расчета значения ЭХАПП для никелевого порошка и сплава Ni₉₃Cu близки (таблица). Данные согласуются со значениями удельной площади поверхности. Наибольшее значение ЭХАПП имеет порошок Ni₈₂Cu.

Рассчитанные значения емкости двойного электрического слоя и электрохимически активной площади поверхности для рабочего графитового электрода с «каталитическими чернилами», содержащими порошки Ni или сплавов Ni–Cu

Calculated values of electric double layer capacitance and electrochemically active surface area for a working graphite electrode with “catalytic ink” containing Ni powders or Ni–Cu alloys

Порошок	$C_{дэс}$, мкФ	ЭХАПП, $см^2$
Ni	38,3	0,96
Ni ₉₃ Cu	40,3	1,00
Ni ₈₂ Cu	53,9	1,35

Выделение водорода из раствора щелочи. Сопоставление каталитической активности порошков никеля и его сплавов с медью в процессах выделения водорода в 0,1 моль/дм³ KOH показало, что для адекватной оценки следует сравнивать ход катодных сканов ЦВА кривых только после трех-четырёх циклов поляризации рабочего электрода. Это соответствует результатам работ, характеризующих поведение никелевых рабочих электродов в растворах щелочей [2, 16, 17]. На рис. 3 представлены ЦВА-кривые, полученные на первом, пятом, десятом и двадцать пятом циклах поляризации графитовых электродов с «каталитическими чернилами», содержащими порошки Ni или сплавов Ni–Cu в 0,1 моль/дм³ KOH.

Выделение водорода в растворе KOH на рабочем электроде с «каталитическими чернилами», в состав которых входит порошок никеля, на пятом цикле сканирования начинается при потенциале –1,1 В (рис. 3, *a*). В области потенциалов –(0,9–1,1) В наблюдается слабый ток, обусловленный адсорбцией H⁺ на поверхности частиц никеля.

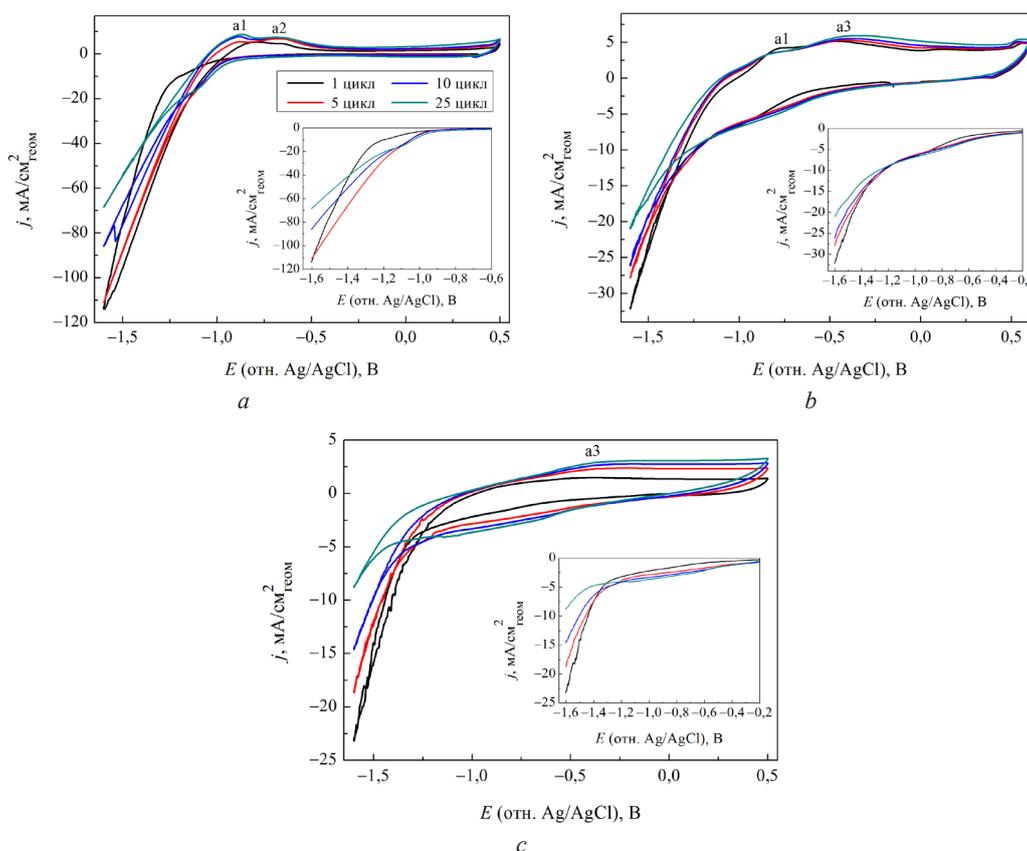


Рис. 3. ЦВА-кривые для 0,1 моль/дм³ KOH; рабочий электрод с «каталитическими чернилами», содержащими порошки: *a* – Ni; *b* – Ni₉₃Cu; *c* – Ni₈₂Cu. Вставки – катодные ветви вольтамперограмм

Fig. 3. CV curves for 0.1 mol/dm³ KOH, working electrode with “catalytic inks” containing the powders: *a* – Ni; *b* – Ni₉₃Cu; *c* – Ni₈₂Cu. Inserts are the cathode branches of voltammograms

В случае рабочих электродов с «каталитическими чернилами», содержащими сплавы Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu , на пятом цикле ЦВА-кривых выделение водорода начинается при $-1,1$ и $-1,2$ В соответственно (рис. 3, *b* и *c*). При потенциалах от $-0,5$ до $-1,0$ В на катодных сканах ЦВА-кривых для порошковых сплавов наблюдается область отклонения от нулевого значения потенциала, связанная с адсорбцией H^+ на поверхности частиц сплава.

Плотность катодного тока восстановления водорода при потенциале $-1,5$ В ($j_{-1,5}$) на рабочих электродах с порошком никеля составляет -88 mA/cm^2 , в случае сплавов Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu равна -21 и -15 mA/cm^2 соответственно. Потенциалы начала выделения водорода для всех порошков близки, но значения плотности катодных токов свидетельствуют о том, что никель лучше, чем его сплавы, катализирует выделение водорода. При увеличении числа циклов сканирования значения $j_{-1,5}$ постепенно уменьшаются для всех рабочих электродов, а потенциал начала выделения водорода немного смещается в область отрицательных значений.

Для рабочих электродов с «каталитическими чернилами», содержащими порошок никеля или его сплав Ni_{93}Cu , в области потенциалов от $-1,2$ до $-0,3$ В наблюдаются два анодных пика $a1$ и $a2$ (рис. 3, *a*) при потенциалах $-0,88$ и $-0,67$ В, которые связаны с окислением никеля с образованием NiO и $\alpha\text{-Ni}(\text{OH})_2$, как это показано в работах [16, 18]. В случае порошка Ni_{82}Cu на анодном скане нет четко выраженных пиков, а максимальная плотность тока анодного тока $a3$ достигается при $-0,4$ В, что соответствует окислению меди, как это показано в работе [18] для порошков Ni-Cu , синтезированных электрохимически.

Выделение водорода из щелочного раствора спирта. В растворе, содержащем $0,1$ моль/ dm^3 KOH и $0,1$ моль/ dm^3 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, восстановление водорода на электроде с «каталитическими чернилами», содержащими никель, начинается на пятом цикле сканирования при $-1,1$ В, как и в растворе без спирта (рис. 4, *a*). Для электродов с нанесенными порошками Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu потенциал

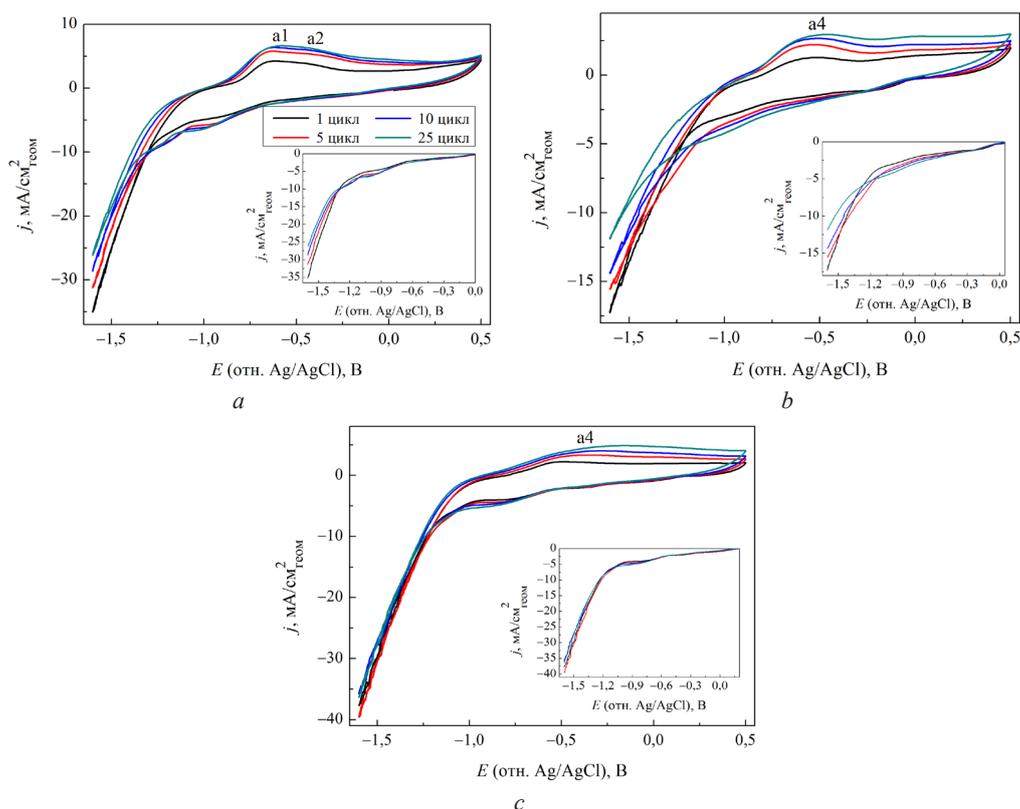


Рис. 4. ЦВА-кривые для раствора, содержащего $0,1$ моль/ dm^3 KOH и $0,1$ моль/ dm^3 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; рабочий электрод с «каталитическими чернилами» с порошками: *a* – Ni ; *b* – Ni_{93}Cu ; *c* – Ni_{82}Cu . Вставки – катодные ветви вольтамперограмм

Fig. 4. CV curves for the solution containing 0.1 mol/ dm^3 KOH and 0.1 mol/ dm^3 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; working electrode with “catalytic inks” containing the powders: *a* – Ni ; *b* – Ni_{93}Cu ; *c* – Ni_{82}Cu . Inserts are the cathode branches of voltammograms

начала выделения водорода примерно одинаков и равен $-1,0$ В (рис. 4, *b* и *c*), т. е. в сравнении с раствором без спирта процесс выделения водорода происходит с меньшим перенапряжением. Плотность катодного тока при потенциале $-1,5$ В для порошка Ni составляет -22 mA/cm^2 , что в 4 раза ниже, чем в случае раствора КОН. Для порошков Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu значение $j_{-1,5}$ составляет -13 и -30 mA/cm^2 соответственно. Таким образом, в щелочном растворе этанола сплав Ni_{82}Cu проявляет наибольшую каталитическую активность и она вдвое выше в сравнении с раствором КОН без спирта.

Важно отметить, что при последующих циклах поляризации плотность тока $j_{-1,5}$ для Ni_{82}Cu не меняется в отличие от порошков никеля и сплава Ni_{93}Cu .

На анодных ветвях ЦВА-кривых, характеризующих поведение в растворе КОН с этанолом рабочего электрода с «каталитическими чернилами», содержащими никель, в области потенциалов $-(0,8-0,3)$ В наблюдаются два размытых пика с максимумами при $-0,6$ и $-0,4$ В, которые, как и в случае раствора КОН, связаны с образованием NiO и $\alpha\text{-Ni}(\text{OH})_2$ (рис. 4, *a*). На анодных сканах ЦВА кривых для сплавов Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu нет явных анодных пиков (за исключением первого скана), но есть размытая область с максимумом, изменяющим положение от $-0,5$ до $-0,3$ В. Эта область соответствует окислению никеля и меди.

Заключение. Предложен метод получения порошковых сплавов никеля и меди с содержанием никеля в пределах от 82 до 93 ат.% путем совместного химического восстановления Ni(II) и Cu(II) гидратом гидразина. Установлено, что синтезированные порошковые сплавы состоят из кристаллических фаз никеля, твердого раствора меди в никеле и следовых количеств NiCl_2 .

Методом БЭТ установлено, что площадь удельной поверхности сплава Ni_{93}Cu на 27 % больше, чем порошка никеля, синтезированного по аналогичной методике. Определенные «емкостным» методом электрохимически активные площади поверхности рабочих графитовых электродов с «каталитическими чернилами» на основе порошковых сплавов Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu больше, чем для порошка никеля на 4 и 20 % соответственно.

Электрохимическое выделение водорода из раствора КОН, катализируемое порошком никеля, происходит с большей плотностью тока в сравнении с порошковыми сплавами Ni_{93}Cu и Ni_{82}Cu . Однако выделение водорода в растворе КОН с этанолом, катализируемое сплавом Ni_{82}Cu , происходит с большей интенсивностью, чем для порошков никеля и Ni_{93}Cu . Каталитическая способность рабочего электрода с порошковым сплавом Ni_{82}Cu при циклировании в течение 25 циклов практически не меняется в отличие от электродов с «каталитическими чернилами», содержащими порошки Ni и Ni_{93}Cu .

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке международного гранта БРФФИ–Монголия № X20MH-004.

Acknowledgements. This work is funded under the BRFFR-Mongolia grant No. X20MH-004.

Список использованных источников

1. Current progress of Pt and Pt-based electrocatalysts used for fuel cells / X. Ren [et al.] // *Sustain. Energy Fuels*. – 2020. – Vol. 4, N 1. – P. 15–30. <https://doi.org/10.1039/C9SE00460B>
2. Meng, H. Recent development of Pd-based electrocatalysts for proton exchange membrane fuel cells / H. Meng, D. Zeng, F. Xie // *Catalysts*. – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 1221–1274. <https://doi.org/10.3390/catal5031221>
3. A mini review on nickel-based electrocatalysts for alkaline hydrogen evolution reaction / M. Gong [et al.] // *Nano Res.* – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 28–46. <https://doi.org/10.1007/s12274-015-0965-x>
4. Electrocatalytic activity of Ni nanowires prepared by galvanic electrodeposition for hydrogen evolution reaction / J. K. Lee [et al.] // *Catal. Today*. – 2009. – Vol. 146, N 1–2. – P. 188–191. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2008.12.007>
5. Electrodeposited Ni dendrites with high activity and durability for hydrogen evolution reaction in alkaline water electrolysis / S. H. Ahn [et al.] // *J. Mater. Chem.* – 2012. – Vol. 22, N 30. – P. 15153–15159. <https://doi.org/10.1039/C2JM31439H>
6. Synthesis of dendritic nano-sized nickel for use as anode material in an alkaline membrane fuel cell / S. J. Ewing [et al.] // *Fuel Cells*. – 2010. – Vol. 10, N 1. – P. 72–76. <https://doi.org/10.1002/fuce.200900102>
7. Single-crystalline ultrathin nickel nanosheets array from in situ topotactic reduction for active and stable electrocatalysis / Y. Kuang [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55, N 2. – P. 693–697. <https://doi.org/10.1002/anie.201509616>
8. Đurovič, M. Electrocatalysts for the hydrogen evolution reaction in alkaline and neutral media. A comparative review / M. Đurovič, J. Hnát, K. Bouzek // *J. Power Sources*. – 2021. – Vol. 493. – P. 229708. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2021.229708>
9. Ngamlerdpokin, K. Electrodeposition of nickel–copper alloys to use as a cathode for hydrogen evolution in an alkaline media / K. Ngamlerdpokin, N. Tantavichet // *Int. J. Hydrog. Energy*. – 2014. – Vol. 39, N 6. – P. 2505–2515. <http://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.12.013>

10. Ni–Sn coatings as cathodes for hydrogen evolution in alkaline solutions / B. M. Jović [et al.] // *Electrochim. Acta.* – 2013. – Vol. 114. – P. 813–818. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.06.024>
11. Clean hydrogen generation through the electrocatalytic oxidation of ethanol in a proton exchange membrane electrolysis cell (PEMEC): effect of the nature and structure of the catalytic anode / C. Lamy [et al.] // *J. Power Sources.* – 2014. – Vol. 245. – P. 927–936. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2013.07.028>
12. Hydrogen generation from alkaline solutions of methanol and ethanol by electrolysis / I. Ulusoy [et al.] // *ECS Trans.* – 2009. – Vol. 19, N 10. – P. 77–94. <https://doi.org/10.1149/1.3237110>
13. Campos-Roldán, C. A. Experimental protocol for HOR and ORR in alkaline electrochemical measurements / C. A. Campos-Roldán, R. G. González-Huerta, N. Alonso-Vante // *J. Electrochem. Soc.* – 2018. – Vol. 165, N 15. – P. J3001–J3007. <https://doi.org/10.1149/2.0011815jes>
14. Comparison of electrochemical active surface area methods for various nickel nanostructures / E. Cossar [et al.] // *J. Electroanal. Chem.* – 2020. – Vol. 870. – P. 114246. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114246>
15. Cu–Ni nanoalloy phase diagram – prediction and experiment / J. Sopousek [et al.] // *Calphad.* – 2014. – Vol. 45. – P. 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.calphad.2013.11.004>
16. Ощепков, А. Г. Исследование водородных электродных реакций на никелевых электрокатализаторах в щелочной среде: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.15 / А. Г. Ощепков. – Новосибирск, 2017. – 157 л.
17. Nickel-based electrodes as catalysts for hydrogen evolution reaction in alkaline media / Y. Zhu [et al.] // *Ionics.* – 2018. – Vol. 24, N 4. – P. 1121–1127. <https://doi.org/10.1007/s11581-017-2270-z>
18. Electrochemically fabricated NiCu alloy catalysts for hydrogen production in alkaline water electrolysis / S. H. Ahn [et al.] // *Int. J. Hydrog. Energy.* – 2013. – Vol. 38, N 31. – P. 13493–13501. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.07.103>

References

1. Ren X., Lv Q., Liu L., Liu B., Wang Y., Liu A., Wu G. Current progress of Pt and Pt-based electrocatalysts used for fuel cells. *Sustainable Energy Fuels*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 15–30. <https://doi.org/10.1039/C9SE00460B>
2. Meng H., Zeng D., Xie F. Recent development of Pd-based electrocatalysts for proton exchange membrane fuel cells. *Catalysts*, 2015, vol. 5, no. 3, pp. 1221–1274. <https://doi.org/10.3390/catal5031221>
3. Gong M., Wang D.-Y., Chen C.-C., Hwang B.-J., Dai H. A mini review on nickel-based electrocatalysts for alkaline hydrogen evolution reaction. *Nano Research*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 28–46. <https://doi.org/10.1007/s12274-015-0965-x>
4. Lee J. K., Yi Y., Lee H. J., Uhm S., Lee J. Electrocatalytic activity of Ni nanowires prepared by galvanic electrodeposition for hydrogen evolution reaction. *Catalysis Today*, 2009, vol. 146, no. 1–2, pp. 188–191. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2008.12.007>
5. Ahn S. H., Hwang S. J., Yoo S. J., Choi I., Kim H.-J., Jang J. H., Nam S. W., Lim T.-H., Lim T., Kim S.-K., Kim J. J. Electrodeposited Ni dendrites with high activity and durability for hydrogen evolution reaction in alkaline water electrolysis. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, vol. 22, no. 30, pp. 15153–15159. <https://doi.org/10.1039/C2JM31439H>
6. Ewing S. J., Lan R., Xu X. X., Tao S. W. Synthesis of dendritic nano-sized nickel for use as anode material in an alkaline membrane fuel cell. *Fuel Cells*, 2010, vol. 10, no. 1, pp. 72–76. <https://doi.org/10.1002/fuce.200900102>
7. Kuang Y., Feng G., Li P., Bi Y., Li Y., Sun X. Single-crystalline ultrathin nickel nanosheets array from in situ topotactic reduction for active and stable electrocatalysis. *Angewandte Chemie*, 2016, vol. 55, no. 2, pp. 693–697. <https://doi.org/10.1002/anie.201509616>
8. Đurović M., Hnát J., Bouzek K. Electrocatalysts for the hydrogen evolution reaction in alkaline and neutral media. A comparative review. *Journal of Power Sources*, 2021, vol. 493, pp. 229708. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2021.229708>
9. Ngamlerdpokin K., Tantavichet N. Electrodeposition of nickel–copper alloys to use as a cathode for hydrogen evolution in an alkaline media. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2014, vol. 39, no. 6, pp. 2505–2515. <http://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.12.013>
10. Jović B. M., Lačnjevac U. Č., Krstajić N. V., Jović V. D. Ni–Sn coatings as cathodes for hydrogen evolution in alkaline solutions. *Electrochimica Acta*, 2013, vol. 114, pp. 813–818. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.06.024>
11. Lamy C., Jaubert T., Baranton S., Coutanceau C. Clean hydrogen generation through the electrocatalytic oxidation of ethanol in a proton exchange membrane electrolysis cell (PEMEC): effect of the nature and structure of the catalytic anode. *Journal of Power Sources*, 2014, vol. 245, pp. 927–936. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2013.07.028>
12. Ulusoy I., Uzunoglu A., Ata A., Ozturk O., Ider M. Hydrogen generation from alkaline solutions of methanol and ethanol by electrolysis. *ECS Transactions*, 2009, vol. 19, no. 10, pp. 77–94. <https://doi.org/10.1149/1.3237110>
13. Campos-Roldán C. A., González-Huerta R. G., Alonso-Vante N. Experimental protocol for HOR and ORR in alkaline electrochemical measurements. *Journal of The Electrochemical Society*, 2018, vol. 165, no. 15, pp. J3001–J3007. <https://doi.org/10.1149/2.0011815jes>
14. Cossar E., Houache M. S. E., Zhang Z., Baranova E. A. Comparison of electrochemical active surface areas methods for various nickel nanostructures. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2020, vol. 870, pp. 114246. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114246>
15. Sopousek J., Vrestal J., Pinkas J., Broz P., Bursik J., Styskalik A., Skoda D., Zobac O., Lee J. Cu–Ni nanoalloy phase diagram – prediction and experiment. *Calphad*, 2014, vol. 45, pp. 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.calphad.2013.11.004>
16. Ощепков А. Г. *The study of hydrogen electrode reactions on nickel electrocatalysts in an alkaline medium.* Novosibirsk, 2017. 157 p. (in Russian).
17. Zhu Y., Liu T., Li L., Song S., Ding R. Nickel-based electrodes as catalysts for hydrogen evolution reaction in alkaline media. *Ionics*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 1121–1127. <https://doi.org/10.1007/s11581-017-2270-z>

18. Ahn S. H., Park H.-Y., Choi I., Yoo S. J., Hwang S. J. et al. Electrochemically fabricated NiCu alloy catalysts for hydrogen production in alkaline water electrolysis. *International Journal of Hydrogen Energy*, 2913, vol. 38, no. 31, pp. 13493–13501. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.07.103>

Информация об авторах

Врублевская Ольга Николаевна – канд. хим. наук, доцент, зам. директора. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vrublevskaya.olga@gmail.com

Щербакова Александра Борисовна – студент. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220050, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shcherbakovaalexandra2001@gmail.com

Кудако Антон Александрович – мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kudako.anton@gmail.com

Галуза Мария Геннадиевна – мл. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: haluzamg@gmail.com

Галсан Севжидсурен – канд. хим. наук, зав. отделением. Институт физики и технологии Монгольской академии наук (пр-т Мира, 54Б, 13330, Улан-Батор, Монголия). E-mail: sevjidsureng@mas.ac.mn

Бурэнтогтох Болормаа – науч. сотрудник. Институт физики и технологии Монгольской академии наук (пр-т Мира, 54Б, 13330, Улан-Батор, Монголия). E-mail: bolormss_b@mas.ac.mn

Information about the authors

Vrublevskaya Olga N. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Vice Director for Scientific and Innovative Work. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vrublevskaya.olga@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4877-0974>

Shcherbakova Alexandra B. – student. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220050, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shcherbakovaalexandra2001@gmail.com

Kudaka Anton A. – Junior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kudako.anton@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-4161>

Galuzha Maria G. – Junior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (Leningradskaya st., 14, 220006, Minsk, Republic of Belarus). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6852-5186>

Galsan Sevjidsuren – Ph. D. (Physics). Chair of Materials Science Department. Institute of Physics and Technology of the Mongolian Academy of Sciences (54B, Peace Ave., 13330, Ulaanbaatar, Mongolia). E-mail: sevjidsureng@mas.ac.mn

Burentogtokh Bolormaa – Researcher of Materials Science Department. Institute of Physics and Technology of the Mongolian Academy of Sciences (54B, Peace Ave., 13330, Ulaanbaatar, Mongolia). E-mail: bolormss_b@mas.ac.mn

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

КАЛОИДНАЯ ХИМИЯ
COLLOIDAL CHEMISTRY

УДК 622.765.06
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-45-52>

Поступила в редакцию 30.11.2021
Received 30.11.2021

Е. О. Осипова, В. В. Шевчук

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

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ АМИНОВ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМБИНАЦИИ ПЕНООБРАЗОВАТЕЛЕЙ**

Аннотация. Проведены исследования процесса обогащения калийной руды с использованием собирательной смеси на основе высших алифатических аминов, соснового масла и полиэтиленгликоля (ПЭГ-400). Сравнительные исследования флотации с использованием соснового масла и ПЭГ-400 показали эффективность применения данных реагентов в комбинации. С использованием коллоидно-химических методов установлено влияние добавок вспенивателей на мицеллярную структуру растворов амина и адсорбцию амина на поверхности хлорида калия. Лабораторные исследования показали, что введение комбинации соснового масла и ПЭГ-400 позволяет извлечь 90,3 % хлорида калия в концентрат при содержании 87,0 % КСl. Показатели извлечения при использовании комбинации пенообразователей выше, чем при введении в собирательную смесь одного из вспенивателей. Таким образом удалось достичь наилучших результатов при использовании комбинации пенообразователей. Оптимальный расход в лабораторных условиях и соснового масла и ПЭГ-400 – 10 г/т руды.

Ключевые слова: флотационное обогащение, калийная руда, катионные поверхностно-активные вещества, собиратель, пенообразователь, извлечение

Для цитирования. Осипова, Е. О. Повышение эффективности собирательного действия аминов при использовании комбинации вспенивателей / Е. О. Осипова, В. В. Шевчук // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 45–52. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-45-52>

E. O. Osipova, V. V. Shevchuk

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

**INCREASING THE EFFICIENCY OF THE COLLECTIVE ACTION OF AMINES BY THE USE
OF FOAMING AGENTS COMBINATION**

Abstract. A research on the process of enrichment of potash ore using a collective mixture based on higher aliphatic amines, pine oil, and polyethylene glycol (PEG-400) has been carried out. Comparative flotation studies using pine oil and PEG-400 have shown the effectiveness of combined use of these reagents. The effect of adding foaming agents on the micellar structure of amine solutions and the adsorption of amine on the surface of potassium chloride was proved by colloidal-chemical methods. It was shown that the introduction of a combination of pine oil and PEG-400 makes it possible to extract 90.3% of potassium chloride into a concentrate at content 87.0 % of potassium chloride. Recovery rates when using a combination of foaming agents are higher than those for adding only one of the foaming agents to the collective mixture. Thus, the best performance was achieved by using a combination of foaming agents. The optimal consumption in laboratory conditions for pine oil and PEG-400 was 10 g/t of ore.

Keywords: flotation enrichment, potash ore, cationic surfactants, collector, hydrofobizator, foaming agent, recovery, surface tension, adsorption

For citation. Osipova E. O., Shevchuk V. V. Increasing the the efficiency of the collective action of amines by the use of foaming agents combination. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 45–52 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-45-52>

Введение. Пенная флотация силвинитовых руд проводится в насыщенных растворах $KCl-NaCl$ (6–7 моль/л), которые отличаются от воды повышенной вязкостью, пенообразованием и поверхностным натяжением [1]. В качестве собирателя хлорида калия применяют катионоактивные поверхностно-активные вещества (ПАВ) – соли высших алифатических аминов [2–4]. В электролите растворимость собирателя очень мала, что приводит к мицеллообразованию и высаливанию реагентов. Эффективность действия реагентов-собирателей определяется не только их адсорбцией на флотируемом минерале, но и поверхностной активностью на границе раздела раствор–воздух, отражающейся на их способности к пенообразованию. Введение вспенивателей в коллоидные растворы поверхностно-активного реагента-собирателя активирует его флотационное действие, обеспечивая повышение извлечения полезного минерала в пенный продукт [5].

Для регулирования пенообразования в процессе флотации используются реагенты-вспениватели, которые снижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз газ–жидкость, создают во флотационной системе пену необходимой устойчивости и дисперсности, способствуют сохранению воздушных пузырьков и препятствуют их коалесценции. Пенообразователи увеличивают устойчивость флотационной пены вследствие повышения стабильности минерализованного пузырька, всплывающего на поверхность пульпы. По своему строению молекулы пенообразователей имеют две различные атомные группы: гидрофобную и гидрофильную. Первой из них являются те же углеводородные цепи или циклические углеводородные радикалы. Гидрофильными атомными группами в пенообразователях являются: OH , $COOH$, $C=O$, NH_2 и N . Особенно широкое распространение получили пенообразователи, содержащие гидрофильную OH -группу [5]. Спирты – самые распространенные пенообразователи, так как обладают определенной растворимостью в воде, хорошо распределяются в водном растворе и достаточно эффективно проявляют свои поверхностно-активные свойства.

Одним из наиболее широко применяемых пенообразователей является сосновое масло [6]. Пенообразующее действие соснового масла связано с присутствующими в его составе спиртами, прежде всего терпинеолом в качестве главного компонента, а также с борнеолом и др. Содержание спиртов в пересчете на терпинеол $C_{10}H_{17}OH$ не менее 44 %. Присутствие аполярных соединений терпенового ряда способствует некоторому повышению устойчивости пены. Наличие небольшого количества органических кислот обеспечивает незначительный собирательный эффект.

Выбор ПЭГ-400 в качестве реагента-пенообразователя был обусловлен содержанием в нем на концах цепи гидроксильных групп. Гидроксильные группы ПЭГ вступают в обычные для спиртов реакции [7]. ПЭГ-400 хорошо растворим в воде и может служить растворителем для труднорастворимых веществ. В сочетании с другими веществами проявляет себя как хороший эмульгатор. Хорошо растворяется в воде и во многих органических растворителях [8]. Общее назначение – эмульгатор, либо эмульгатор-солюбилизатор. В связи с этим ПЭГ широко используется в косметике, бытовой химии, текстильной, каучуковой, металлообрабатывающей промышленности, фармакологии и медицине.

В практике флотационного обогащения руд все чаще используют комбинации пенообразователей [9, 10]. Применение сочетания реагентов дает положительный эффект. Считается, что этот эффект проявляется в том случае, если добавляемый реагент увеличивает растворимость в воде основного пенообразователя. Такой технологический прием не требует больших затрат времени и средств на реализацию. Сочетание модификаторов позволяет интенсифицировать процесс флотации, причем не только за счет повышения извлечения полезного компонента, но и благодаря сокращению времени флотации [11].

Цель работы – исследовать процесс флотации хлорида калия с применением вспенивателей, таких как сосновое масло и полиэтиленгликоль (ПЭГ-400), изучить коллоидно-химические свойства водных растворов солей высших алифатических аминов с участием пенообразователей.

Экспериментальная часть. В качестве основного собирателя использовали водные растворы солянокислой соли технического амина марки Flotigam S (Германия, Clariant). Реагент более чем на 97 % представлен аминами C_{16} – C_{18} с небольшой добавкой (~ 3 %) короткоцепочечных аминов C_{12} и C_{14} . В качестве вспенивателей использованы сосновое масло (ТУ 13-0281074-263-95) и полиэтиленгликоль ПЭГ-400 (ТУ 2481-007-71150986-2006).

Флотационные опыты проводили с использованием калийной руды с содержанием KCl 26,0 % и нерастворимого остатка (н.о.) – 6,2 %. Перед проведением опытов руду подвергали механоги-дравлическому обесшламливанию путем частичной декантации взмученной пульпы. В питании флотации твердая фаза пульпы с крупностью частиц – 0,8 мм содержала 26,8 % KCl и н.о. – 3,7 %. Во всех опытах использовали водные растворы солянокислого амина 0,5 %-ной концентрации при удельном расходе амина 60 г/т руды. Комплексный собиратель со вспенивателями готовили путем введения расчетных количеств реагентов в водный раствор амина. Для флотации использовали аминную смесь, нагретую до 70 °С.

Для изучения коллоидно-химических свойств растворов амина с модификаторами применяли следующие методы: метод пластины Вильгельми – для изучения поверхностного натяжения, для изучения пенообразования – метод встряхивания раствора в цилиндре, метод светорассеяния – для определения степени дисперсности, адсорбция, метод Сильвестейна–Ларрика – для количественного определения амина.

На первом этапе работы изучали влияние индивидуальных модификаторов в составе собирательной смеси на технологические показатели (селективность, извлечение хлорида калия в концентрат) основной флотации калийной руды. Влияние удельного расхода пенообразователей при их индивидуальном использовании с солянокислой солью амина (фиксированный удельный расход – 60 г/т руды) на технологические показатели флотации калийной руды представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Технологические показатели флотации калийной руды при использовании соснового масла и ПЭГ в составе собирательной смеси с солянокислым амином марки Flotigam S

Table 1. Technological parameters of sylvinitic ore flotation with pine oil and PEG-400 in the composition of the collective mixture with hydrochlorid amine Flotigam S

Расход реагентов, г/т		Концентрат, %					Содержание KCl в хвостах, %
сосновое масло	ПЭГ	выход	содержание KCl	извлечение KCl	содержание н.о.	извлечение н.о.	
0	0	25,2	87,5	82,4	1,3	8,9	6,3
5	0	26,3	88,2	86,5	1,3	9,2	4,9
10	0	26,4	89,2	88,0	1,2	8,6	4,4
15	0	28,0	86,9	90,8	1,3	9,8	3,4
20	0	28,5	85,8	91,2	1,2	9,2	3,3
0	5	25,2	87,9	82,7	1,2	8,2	6,2
0	10	25,2	88,5	83,2	1,1	7,5	6,0
0	15	25,8	87,9	84,6	1,1	7,7	5,5
0	20	26,2	87,3	85,5	1,1	7,8	5,3

Таблица 2. Технологические показатели флотации калийной руды солянокислым амином Flotigam S в сочетании с сосновым маслом и ПЭГ-400 при их различных удельных расходах

Table 2. Technological parameters of sylvinitic ore flotation with pine oil and PEG-400 at their different consumptions

Расход реагентов, г/т		Концентрат, %					Содержание KCl в хвостах, %
сосновое масло	ПЭГ	выход	содержание KCl	извлечение KCl	содержание н.о.	извлечение н.о.	
0	10	25,2	88,5	83,2	1,1	7,5	6,0
5	10	27,2	87,0	88,2	1,3	9,6	4,3
10	10	27,8	87,0	90,3	1,2	9,0	3,6
15	10	26,8	86,4	91,7	1,4	10,1	3,1
20	10	26,8	86,0	92,8	1,4	10,1	2,7
10	0	26,4	89,2	88,0	1,2	8,6	4,4
10	5	27,5	87,0	89,4	1,2	8,9	3,9
10	10	27,8	87,0	90,3	1,2	9,0	3,6
10	15	28,1	86,3	90,6	1,2	9,1	3,5
10	20	28,3	86,0	90,9	1,2	9,2	3,4

Как видно, при индивидуальном использовании в качестве вспенивателя соснового масла в составе собирательной смеси с солянокислым амином возрастает извлечение хлорида калия в концентрат от 82,3 % в отсутствие масла до 91,2 % при расходе 20 г/т. Оптимальным расходом соснового масла при его индивидуальном использовании следует считать 10 г/т руды, когда при высоком извлечении хлорида калия сохраняется хорошее качество концентрата. В указанном интервале удельного расхода соснового масла содержание н.о. в концентрате практически не изменяется.

При использовании ПЭГ-400 в качестве вспенивателя при удельных расходах в пределах 5–20 г/т наблюдается повышение извлечения КСl в концентрат, которое при удельном расходе 20 г/т руды достигает 85,5 %. С ростом удельного расхода ПЭГ-400 выше 10 г/т руды наблюдается снижение содержания хлорида калия в концентрате, которое при расходе 20 г/т руды составляет 87,3 %, против 88,5 % при расходе 10 г/т. Содержание н.о. в концентрате с увеличением удельного расхода ПЭГ-400 выше 5 г/т руды практически одинаково и составляет 1,1 %.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение в качестве вспенивателя соснового масла или ПЭГ-400 в смеси с солянокислым амином позволяет повысить извлечение хлорида калия в концентрат при небольших расходах. Однако с увеличением удельного расхода вспенивателей свыше 10 г/т руды интенсифицируется флотация мелкодисперсных частиц хлорида натрия, что отрицательно сказывается на качестве концентрата. Влияние сочетаний реагентов-пенообразователей на качественно-количественные показатели флотации калийной руды приведены в табл. 2.

Во всех случаях применения собирательной смеси на основе солянокислого амина и комбинации вспенивателей – соснового масла и ПЭГ – прослеживается тенденция к увеличению извлечения полезного компонента при повышении расхода одного из вспенивателей, однако снижается содержание КСl в концентрате. Так, при удельном расходе 10 г/т индивидуальное использование соснового масла обеспечивает извлечение хлорида калия в концентрат 88,0 %, использование ПЭГ – 83,2 %, а комбинация этих вспенивателей позволяет извлечь 90,3 % хлорида калия в концентрат при высоком содержании – 87,0 %.

Пенообразующую способность растворов ПАВ оценивали по объему пены, получаемой методом встряхивания в цилиндре. Пена была получена простым способом: в цилиндр (100 мл) наливали определенный объем (20 мл) раствора собирателя с добавкой пенообразователя и встряхивали в течение 15 с. После прекращения встряхивания отмечали объем образовавшейся пены.

На рис. 1 представлено влияние пенообразователей на раствор собирателя в растворе электролита NaCl. Максимальный уровень пенообразования наблюдается при введении соснового масла. При использовании ПЭГ-400 высота пены небольшая, но на графике наблюдается сдвиг в область больших концентраций электролита как в индивидуальном использовании, так и в смеси с сосновым маслом. Это связано с повышением растворимости амина под влиянием ПЭГ-400. Наиболее вероятный механизм взаимодействия поверхностно-активных веществ (ПАВ) и ПЭГ заключается в равномерном распределении молекул ПАВ по цепи ПЭГ. Другими словами, ПЭГ можно рассматривать как «адсорбент» без выраженной межфазной границы, который связывает либо индивидуальные молекулы ПАВ, либо их мицеллы за счет водородных связей и гидрофобных взаимодействий [12].

Для характеристики поверхностной активности изучаемых смесей ПАВ со вспенивателями определено

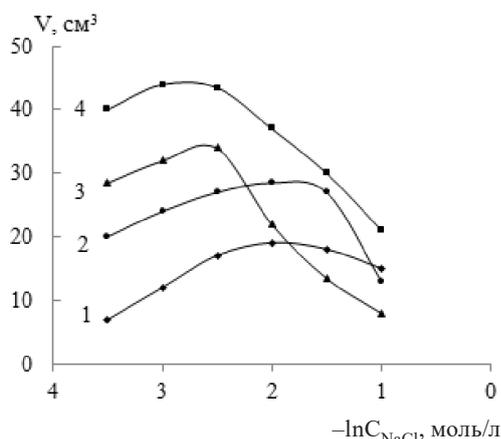


Рис. 1. Зависимость объема пены водного раствора солянокислого амина Flotigam S от концентрации электролита в присутствии вспенивателей: 1 – ПЭГ-400, 2 – смесь соснового масла и ПЭГ, 3 – амин без вспенивателей, 4 – сосновое масло

Fig. 1. Dependence of the foam volume of an aqueous solution of hydrochloride amine Flotigam S on the electrolyte concentration in the presence of foaming agents: 1 – PEG-400, 2 – a mixture of pine oil and PEG, 3 – amine without foaming agents, 4 – pine oil

поверхностное натяжение на границе раствор–воздух в зависимости от концентрации амина. Поверхностное натяжение σ растворов ПАВ измеряли методом отрыва пластинки с точностью $\pm 0,2$ мДж/м². Добавление ПЭГ-400 в раствор амина (рис. 2) не влияет на поверхностную активность амина. В свою очередь добавка соснового масла индивидуально и в смеси с ПЭГ-400 вызывает смещение изотерм в область меньших концентраций. Происходит снижение σ и критической концентрации мицеллообразования (ККМ). Введение электролита в раствор амина приводит к большему снижению поверхностного натяжения (рис. 2, *b*). При этом вид изотерм не меняется, происходит лишь заметное снижение σ при соответствующих концентрациях ПАВ. Наибольшее влияние на растворы аминов оказывает сосновое масло, которое в значительных количествах солюбилизировано по полярному типу мицеллами аминов.

Пенообразователи влияют на коллоидное состояние амина, на сорбцию амина на хлориде калия и, как следствие, на флотуруемость сильвина. Коллоидное состояние амина зависит от размера коллоидно-мицеллярных частиц. Оценку степени дисперсности растворов собирателей проводили по изменению оптической плотности разбавленных растворов аминов с добавкой вспенивателей на колориметре фотоэлектрическом концентрационном КФК-2МП. Измерения проводили через определенные промежутки времени (5 мин) в течение 30 мин. В качестве контрольного раствора использовали дистиллированную воду. При измерении оптической плотности раствора амина в насыщенном солевом растворе использовали световой фильтр $\lambda = 440$ нм.

Как видно из рис. 3, наибольшее диспергирующее действие на раствор амина оказывает добавка ПЭГ-400, так как раствор с этой добавкой имеет наибольшее значение светопропускания. В первые три минуты наблюдается мгновенная диспергация мицелл амина под действием ПЭГ-400 индивидуально и при совместном введении с сосновым маслом. При использовании только соснового масла диспергирование мицелл амина происходит постепенно. Данное исследование

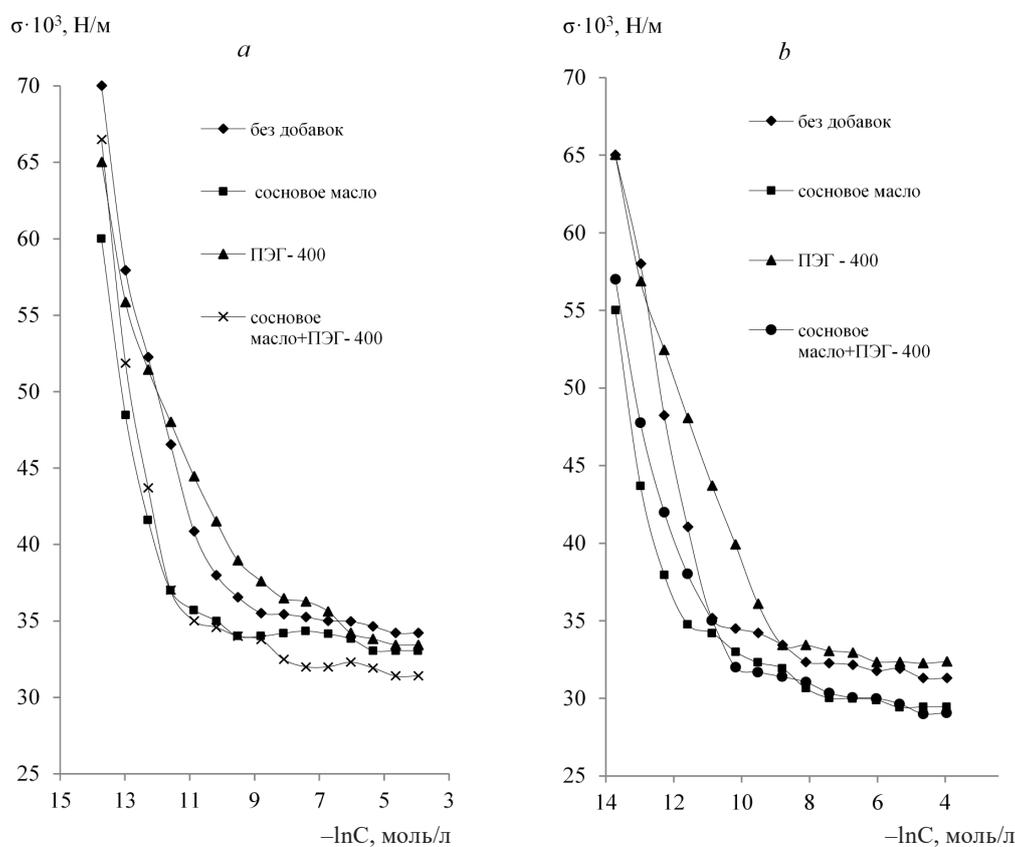


Рис. 2. Изотермы поверхностного натяжения водных (*a*) и водно-солевых растворов (*b*) солянокислого амина Flotigam S

Fig. 2. Surface tension isotherms of aqueous (*a*) and aqueous-salt solutions (*b*) of amine hydrochloride Flotigam S

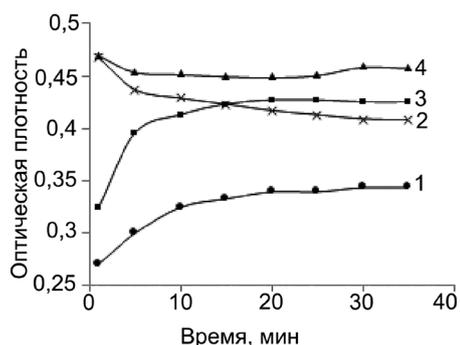


Рис. 3. Влияние пенообразователей на коллоидное состояние амина Flotigam S в воде: 1 – без добавок, 2 – смесь соснового масла и ПЭГ-400, 3 – сосновое масло, 4 – ПЭГ-400

Fig. 3. Influence of foaming agents on the colloidal state of Flotigam S amine in water: 1 – without additives, 2 – mixture of pine oil and PEG-400, 3 – pine oil, 4 – PEG-400

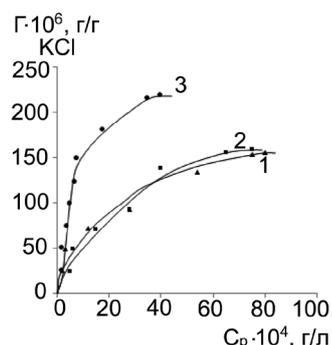


Рис. 4. Изотермы адсорбции Flotigam S при температуре рассола 20 °С: 1 – Flotigam S+ПЭГ, 2 – Flotigam S без добавок, 3 – Flotigam S+сосновое масло

Fig. 4. Adsorption isotherms of Flotigam S at a brine temperature of 20 °C: 1 – Flotigam S+PEG-400, 2 – Flotigam S without additives, 3 – Flotigam S+pine oil

показывает, что с применением добавок вспенивателей происходит уменьшение размеров образующихся в растворе коллоидно-мицеллярных частиц.

Поскольку амины нерастворимы в воде, их переводят в солевую форму путем взаимодействия эквимолекулярных количеств оснований аминов в расплавленном состоянии с соляной кислотой и последующего разбавления полученной соли горячей водой (70 °С) до необходимой концентрации. Затем нагретую эмульсию вводят во флотационную пульпу [13, 14]. Изучено влияние температуры и вспенивателей на дисперсное состояние растворов. При подогреве амина с модификаторами до температуры 70 °С было отмечено, что раствор амина без добавок становится прозрачным и более текучим при нагревании через 7 мин 10 с, амин с добавкой ПЭГ-400 – за 5 мин, с сосновым маслом – за 1 мин 45 с, а смесь амин–ПЭГ-400–сосновое масло переходит в прозрачный раствор за 1 мин 25 с. Таким образом, время подготовки собирателя с использованием модификаторов можно сократить в 5 раз.

Диспергация мицелл амина под действием пенообразователей повышает сорбцию амина на кристаллах хлорида калия. Исследование адсорбции солей аминов на кристаллах KCl (-0,25+0,1 мм) по методу Сильверстейна–Ларрика [15] показало (рис. 4), что при одной и той же равновесной концентрации амина в растворе (например, $10 \cdot 10^{-4}$ г/л) адсорбция его на кристаллах KCl ($\Gamma \cdot 10^{-6}$ г/г KCl) составляет: при добавлении ПЭГ – 58, соснового масла – 150, против 48 г/г без модификаторов. Наибольшая адсорбция достигается при добавлении к раствору амина соснового масла (рис. 4). Это связано с сильным влиянием последнего на мицеллярную структуру раствора амина, способствуя переходу мицелл от сложных и крупнодисперсных к более мелким. Такое состояние раствора собирателя позволяет интенсифицировать процесс флотации хлорида калия.

Закключение. Исследованиями установлено, что введение вспенивателей совместно с амином при удельном расходе соснового масла 10 г/т руды и ПЭГ-400 10 г/т руды интенсифицирует процесс флотации калийной руды, способствует повышению выхода продукта и извлечения хлорида калия в концентрат при хорошем содержании KCl в пенном продукте. Повышение эффективности процесса флотации достигнуто путем применения сочетания пенообразователей, что приводит к оптимальному пенообразованию. Использование в качестве вспенивателей соснового масла и ПЭГ-400 повышает адсорбцию амина на поверхности кристаллов KCl за счет диспергации мицелл амина.

Список использованных источников

1. Laskowski, J. Flotation in concentrated electrolyte solutions / J. Laskowski, S. Castro // Int. J. Miner. Process. – 2015. – Vol. 144. – P. 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.minpro.2015.09.017>
2. Александрович, Х. М. Основы применения реагентов при флотации калийных руд / Х. М. Александрович. – Минск.: Наука и техника, 1973. – 294 с.

3. Флотационное обогащение калийных руд / Л. В. Диктievская [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – № 3. – С. 277–287. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-277-287>
4. Intensification of potash ore flotation by the introduction of industrial oils / E. Osipova [et al.] // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. – 2022. – Vol. 97, N 1. – P. 312–318. <https://doi.org/10.1002/jctb.6945>
5. Митрофанов, С. И. Селективная флотация / С. И. Митрофанов. – М.: Недра, 1967. – 584 с.
6. Ильичев, И. Н. Оргхим: сосновое масло мирового стандарта / И. Н. Ильичев, А. Б. Радбиль, Н. В. Холодов // Глобус. Геология и бизнес. – 2013. – № 3 (27). – С. 62.
7. Топчиева, И. Н. Применение полиэтиленгликоля в биохимии / И. Н. Топчиева // Успехи химии. – 1980. – Т. 49, № 3. – С. 494–517.
8. Соколова, Е. В. Особенности оценки качества полиэтиленгликоля ПЭГ-400 / Е. В. Соколова, Я. М. Султанова, Т. И. Ахметова // Вестн. технол. ун-та. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 71–74.
9. Игнаткина, В. А. Основные принципы выбора селективных собирателей при флотации минералов с близкими флотационными свойствами / В. А. Игнаткина, В. А. Бочаров // Горный информ.-аналит. бюллетень. – 2006. – № 12. – С. 234–240.
10. Усманова, Н. Ф. Исследование особенностей совместного действия реагентов при флотации частиц различной крупности / Н. Ф. Усманова, В. И. Брагин // Горный информ.-аналит. бюллетень. – 2003. – № 12. – С. 198–200.
11. Zhang, W. Frothers and Frother Blends: A Structure–Function Study / W. Zhang. – McGill University (Canada), 2012. – 150 p.
12. Стрельцова, Е. А. Интенсификация флотационного извлечения неионогенных поверхностно-активных веществ / Е. А. Стрельцова, А. А. Гросул, О. В. Волювач // Вісн. Одеськ. нац. ун-ту. Хімія. – 2012. – Т. 17, вып. 4. – С. 34–42.
13. Laskowski, J. S. Potash Ore Flotation Mechanism: Amine Molecules Adsorption or Amine Particles Attachment / J. S. Laskowski, E. Forbes // Advances in Minerals Processing Science and Technology. – Sudbury, Ontario, 2009. – P. 4–11.
14. Макаревич, Н. А. Межфазная граница «газ–жидкость–твердое тело» / Н. А. Макаревич; Сев. (Арктич.) федер. ун-т им. М. В. Ломоносова. – Архангельск: САФУ, 2018. – 411 с.
15. Larrick, B. A. Spectrophotometric determination of fatty amines in aqueous solution / B. A. Larrick // Anal. Chem. – 1963. – Vol. 35, N 11. – P. 1760. <https://doi.org/10.1021/ac60204a068>

References

1. Laskowski J., Castro S. Flotation in concentrated electrolyte solutions. *International Journal of Mineral Processing*, 2015, vol. 144, p. 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.minpro.2015.09.017>
2. Aleksandrovich H. M. *Basics of using reagents for flotation of potash ores*. Minsk, Nauka i tehnika Publ., 1973. 294 p. (in Russian).
3. Dikhtievskaya L. V., Shlomina L. F., Osipova E. O., Shevchuk V. V., Mozheyko F. F. Flotation enrichment of potash ores of different mineralogical composition. *Vestsi Natsyyanal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 55, no. 3, pp. 277–287 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-277-287>
4. Osipova E., Shevchuk V., Stromski A., Romanovski V. Intensification of potash ore flotation by the introduction of industrial oils. First published. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, vol. 97, no. 1. – pp. 312–318. <https://doi.org/10.1002/jctb.6945>
5. Mitrofanov S. I. *Selective flotation*. Moscow, Nedra Publ., 1967. 584 p. (in Russian).
6. Ilyichev I. N., Radbil A. B., Kholodov N. V. Orgkhim: pine oil of the world standard. *Globus. Geologiya i biznes* [Globe. Geology and business], 2013, no. 3, pp. 62 (in Russian).
7. Topchieva I. N. Application of polyethylene glycol in biochemistry. *Uspekhi khimii = Russian Chemical Reviews*, 1980, vol. 49, no. 3, pp. 494–517 (in Russian).
8. Sokolova E. V., Sultanova Y. M., Akhmetova T. I. Peculiarities of assessing the quality of polyethylene glycol PEG-400. *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Technological University*, 2018, vol. 21, no. 1, pp. 71–74 (in Russian).
9. Ignatkina V. A., Bocharov V. A. Basic principles of the choice of selective collectors in the flotation of minerals with similar flotation properties. *Gornyi informatsionno-analiticheskii byulleten' = Mining information and analytical bulletin*, 2006, no. 12, pp. 71–74 (in Russian).
10. Usmanova N. F., Bragin V. I. Investigation of the peculiarities of the combined action of reagents during flotation of particles of various sizes. *Gornyi informatsionno-analiticheskii byulleten' = Mining information and analytical bulletin*, 2003, no. 12, pp. 198–200 (in Russian).
11. Zhang W. *Frothers and Frother Blends: A Structure–Function Study*. McGill University (Canada), 2012. 150 p.
12. Streltsova E. A. Intensification of flotation extraction of nonionic surfactants. *Visnik Odes'kogo natsional'nogo universitetu. Khimiya = Odesa National University Herald. Chemistry*, 2012, vol. 17, no. 4, pp. 34–42 (in Russian).
13. Laskowski J. S., Forbes E. Potash Ore Flotation Mechanism: Amine Molecules Adsorption or Amine Particles Attachment. *Advances in Minerals Processing Science and Technology*. Sudbury, Ontario, 2009, pp. 4–11.
14. Makarevich N. A. *Interphase boundary “gas–liquid–solid”*. Arkhangelsk, Northern (Arctic) Federal University, 2018. 411 p. (in Russian).
15. Larrick B. A. Spectrophotometric determination of fatty amines in aqueous solution. *Analytical Chemistry*, 1963, vol. 35, no. 11, pp. 1760. <https://doi.org/10.1021/ac60204a068>

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

Osipova Elena O. – 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

Shevchuk Viacheslau V. – 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, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

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

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ
ANALYTICAL CHEMISTRY

УДК 543.054
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-53-61>

Поступила в редакцию 09.11.2021
Received 09.11.2021

Т. Н. Генарова^{1,2}, С. М. Лещев²

¹*Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

²*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

**КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПИРОЛИЗНОГО МАСЛА, ПОЛУЧЕННОГО
ИЗ ОТРАБОТАННЫХ АВТОМОБИЛЬНЫХ ШИН В СРЕДЕ ВОДЯНОГО ПАРА**

Аннотация. Определение состава продуктов пиролиза органических соединений является весьма сложной задачей из-за их многокомпонентности [1–3]. Пиролизные масла, образующиеся из резинотехнических изделий и разнообразных органополимерных отходов, содержат различные классы органических соединений с огромным разбросом по молекулярной массе и полярности: углеводороды, амиды, фенолы, амины, сероорганические соединения и др. [1]. При этом результаты качественного и количественного хроматографического анализа пиролизных масел зачастую неоднозначны: существуют проблемы наложения пиков и неверной интерпретации полученных данных, обусловленные сложностью матрицы и многокомпонентностью состава [2–5]. Продукты пиролиза могут быть использованы в качестве ценных углеводородов или добавок к углеводородным топливам. Поэтому анализ химического состава пиролизных масел важен как для оценки степени их токсичности, так и для поиска эффективного способа их очистки.

Ключевые слова: пиролизное масло, резинотехнические отходы, экстракционная пробоподготовка

Для цитирования. Генарова, Т. Н. Комплексный анализ пиролизного масла, полученного из отработанных автомобильных шин в среде водяного пара / Т. Н. Генарова, С. М. Лещев // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 58, № 1. – С. 53–61. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-53-61>

T. N. Henarava^{1,2}, S. M. Leschev²

¹*A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

²*Belarusian State University, Minsk, Belarus*

**COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PYROLYSIS OIL OBTAINED
FROM WASTE TIRE IN A WATER VAPOR ENVIRONMENT**

Abstract. Determination of the composition of pyrolysis products of organic compounds is a very difficult task due to their multicomponent nature [1–3]. Pyrolysis oils formed from rubber products and organic polymer wastes contain various classes of organic compounds with a huge spread in molecular weight and polarity: hydrocarbons, amides, phenols, amines, organosulfur compounds, etc. [1]. At the same time, the results of qualitative and quantitative chromatographic analysis of pyrolysis oils are often ambiguous: there are problems of overlapping peaks and misinterpretation of the data obtained due to the complexity of the matrix and the multicomponent composition [2–5]. Pyrolysis products can be used as valuable hydrocarbons or additives to hydrocarbon fuels. Therefore, the analysis of the chemical composition of pyrolysis oils is important both for assessing the degree of their toxicity and for finding an effective method for their purification.

Keywords: pyrolysis oil, industrial rubber waste, extraction sample preparation

For citation. Henarava T. N., Leshchev S. M. Comprehensive analysis of pyrolysis oil obtained from waste tire in a water vapor environment. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 53–61 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-53-61>

Введение. Проблема переработки изношенных автомобильных шин имеет большое экологическое и экономическое значение для всех развитых стран мира. Вышедшие из эксплуатации отработанные шины являются источником длительного загрязнения окружающей среды, поскольку

шины не подвергаются биологическому разложению и огнеопасны. В то же время изношенные шины могут рассматриваться как вторичное сырье для получения ценных продуктов [6]. В связи с вышеизложенным можно предположить, что корректное исследование химического состава пиролизных масел возможно после их предварительного фракционирования на группы соединений со схожими свойствами. По всей видимости, наиболее перспективным методом разделения и выделения различных классов органических веществ является жидкостная экстракция, которая имеет такие несомненные достоинства, как простота, мягкость условий проведения процесса, возможность целенаправленного выбора фаз экстракционных систем и зачастую высокую эффективность ее использования.

В работе [7] изучается химический состав пиролизных масел с использованием экстракционной пробоподготовки. Данный способ основан на последовательном экстрагировании из гексанового раствора пиролизного масла, содержащихся в нем соединений с помощью ряда селективных растворителей и реагентов с последующим выделением компонентов из экстрактов и последующего ГХ-МС анализа. Пиролизное масло и смолисто-асфальтеновые вещества могут быть разделены на водорастворимые полярные органические соединения сравнительно небольшой молекулярной массы, в том числе органические кислоты и основания; водонерастворимые органические соединения с полярными функциональными группами в молекуле; многоядерные ароматические углеводороды конденсированного строения; алифатические и нафтенновые углеводороды, не содержащие других классов органических соединений.

Материалы и методы исследования. Пиролиз резиновой крошки отработанных автомобильных шин проводили на лабораторной установке со шнековым термолизным реактором ШТР-10. В ходе экспериментов в реактор подавалась резиновая крошка и водяной пар. Время выдержки материала в реакторе – 18 мин. Температура пиролиза составила 500 °С. Схема реактора (рис. 1) и описание процесса пиролиза резиновой крошки автомобильных шин представлены в работе [8].

Определение содержания непредельных углеводородов. Массовую долю непредельных углеводородов в пиролизных маслах в пересчете на стирол определяли по методике [9] с использованием бромиды йода.

Элементный анализ. Элементный анализ пиролизных масел и смолисто-асфальтеновых фракций проводили на HCNS/O-анализаторе VarioMicroCube (Elementar, Германия).

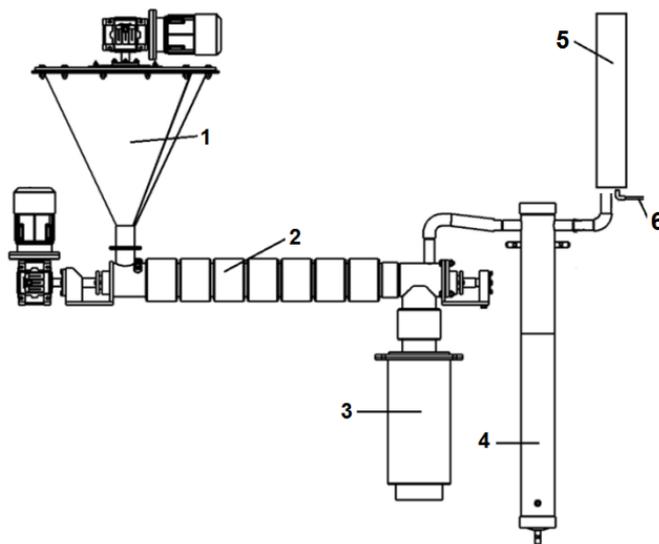


Рис. 1. Схема установки пиролиза ШТР-10: 1 – дозатор; 2 – реактор с нагревательными элементами; 3 – бункер для сброса твердого углерода; 4 – конденсатор; 5 – выхлопная труба; 6 – дожигатель

Fig. 1. Scheme of a pyrolysis unit with a screw thermolysis reactor STR-10: 1 – dispenser; 2 – reactor with heating elements; 3 – bunker for solid carbon discharge; 4 – capacitor; 5 – an exhaust pipe; 6 – afterburner

ИК-Фурье спектроскопия. Образцы пиролизных масел смешивали с мелкодисперсным КВг и спрессовывали в таблетки. ИК-спектры были записаны на ИК-Фурье спектрометре «Protege 460» фирмы «Nicolet» (США) со спектральным разрешением 1 см^{-1} .

Газовая хромато-масс-спектрометрия. Для качественного и количественного анализа образцов пиролизных масел использовали ГХ-МС метод. Температурный градиент: $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (выдержка 3 мин), от 80 до $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ (выдержка 20 мин). Идентификацию соединений проводили с помощью библиотеки масс-спектров NIST17 в режиме полного сканирования масс-детектора (SCAN) по временам удерживания компонентов.

Пробоподготовка пиролизного масла представлена в работе [7]. Навеску пиролизного масла массой $0,90\text{ г}$ помещали в стеклянную колбу и добавляли 15-кратный избыток н-гексана, полученную смесь помещали в холодильник на 24 ч (при температуре -18 и $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$). После этого проводили отделение смолистых веществ, в том числе асфальтенов путем фильтрования гексанового раствора через фильтр «синяя лента» после декантирования гексанового раствора пиролизного масла. Пиролизное масло нестабильно при хранении, поэтому для предотвращения его окисления и полимеризации добавляли гидрохинон ($0,1\text{ мас.}\%$). Количественный анализ ряда идентифицированных веществ пиролизного масла, природа которых дополнительно подтверждена хромато-распределительным методом, был проведен с использованием метода абсолютной калибровки по модельным веществам и стандартам.

Последовательная экстракционная пробоподготовка пиролизного масла описана в работе [7], она представляет собой экстракцию гексанового раствора пиролизного масла водой; $0,1\text{ М}$ водным раствором соляной кислоты; затем $0,1\text{ М}$ водным раствором гидроксида натрия; затем этиленгликолем; диметилсульфоксидом и олеумом.

Содержание алканов и нафтенов определяли по массе остатка от выпаривания гексанового экстракта, водорастворимых веществ – по методу абсолютной калибровки, алкенов – по методу определения йодного числа, смолисто-асфальтеновой фракции – по массе, ПАУ – по методу абсолютной калибровки, ароматических углеводородов – по разности от общей массы масла и суммой масс других компонентов.

Результаты и их обсуждение. Пиролизное масло из отработанных автомобильных шин представляет собой темно-коричневую жидкость с неприятным запахом, состоящую из большого количества различных органических соединений с широким диапазоном молекулярных масс и полярности. Массовое содержание непредельных углеводородов, рассчитанное по методу определения йодного числа в пересчете на стирол, для пиролизного масла составило $24,3\pm 0,2\%$. Результаты элементного анализа представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Элементный состав (мас.%) пиролизных масел

T a b l e 1. Elemental composition (wt.%) of pyrolysis oils

Образец	C, %	N, %	H, %	S, %
Пиролизное масло	$88\pm 0,8$	$0,34\pm 0,01$	$10,8\pm 0,01$	$0,96\pm 0,01$

Выполнено отнесение полос поглощения ИК-спектров к основным классам химических соединений [10] и установлено, что пиролизные масла представляют собой сложную смесь ароматических углеводородов, алканов, алкенов и предположительно фенолов и гетероциклических кислород-, серо- и азотсодержащих органических соединений. ИК-спектр масла характеризуется низкой интенсивностью полос поглощения неуглеводородных компонентов, причем после экстракции водой они отделяются и уже легко могут быть определены. Таким образом, метод ИК-спектроскопии для многокомпонентных пиролизных смесей носит оценочный характер и не позволяет получить корректной информации не только о количестве, но и о природе органических соединений.

Пиролизное масло содержит смолисто-асфальтеновые соединения, представляющие собой высокомолекулярные ненасыщенные ароматические углеводороды, способные к формированию трехмерной структуры [11]. Данные соединения необходимо удалять из пиролизных масел, по-

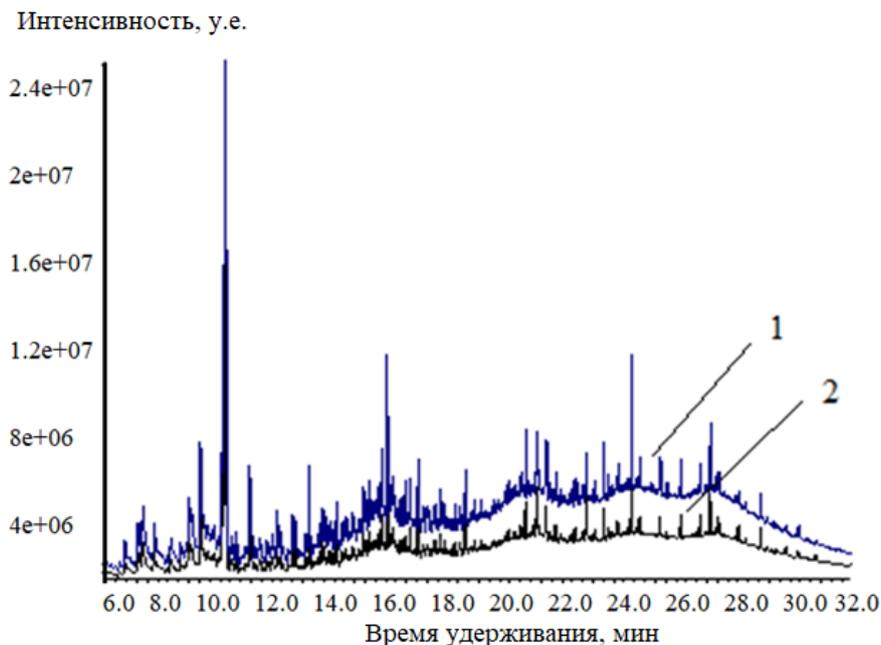


Рис. 2. Хроматограммы гексановых растворов пиролизного масла после экстракционной деасфальтизации при разных температурах: 1 – -18°C ; 2 – -70°C

Fig. 2. Chromatograms of hexane solutions of pyrolysis oil after extraction deasphalting at different temperatures: 1 – at -18°C ; 2 – at -70°C

сколькo они не летучи и при ГХ-МС анализе происходит порча оборудования (испарителя и капиллярной колонки). Экстракционная деасфальтизация пиролизного масла гексаном была проведена при -18 и -70°C (рис. 2). Из рисунка видно, что фон базовой линии хроматограммы при деасфальтизации -70°C уменьшился по сравнению с температурой -18°C , т.е. при более низкой температуре деасфальтизации выделяется большее количество асфальтенов и смолистых веществ, которые увеличивают фон базовой линии хроматограммы. Результаты метода элементного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. Элементный состав (мас.%) пиролизного масла при разных температурах деасфальтизации
Table 2. Elemental composition (wt.%) of pyrolysis oil at different temperatures of deasphalting

Температура деасфальтизации, $^{\circ}\text{C}$	C, %	H, %	N, %	S, %
-18°C	$87,1\pm 0,8$	$11,1\pm 1$	$0,24\pm 0,02$	$0,80\pm 0,08$
-70°C	$85,3\pm 0,8$	$13,2\pm 1$	$0,28\pm 0,02$	$0,78\pm 0,08$

После экстракционной деасфальтизации пиролизного масла при -18°C в нем обнаружено $\sim 10,0\pm 0,5\%$, после деасфальтизации при -70°C – $\sim 12,0\pm 0,9\%$ смолисто-асфальтеновых веществ. На рис. 3 представлена хроматограмма гексанового раствора пиролизного масла, полученного в среде водяного пара после экстракционной деасфальтизации при -18°C .

Исследование химического состава пиролизного масла без предварительной экстракционной пробоподготовки показало, что в пиролизном масле детектируется 200 органических соединений, из которых только 24 компонента идентифицируются с достоверностью идентификации не менее 95 % по совпадению с библиотекой масс-спектров NIST17 (табл. 3).

По результатам ГХ-МС определения видно, что в пиролизных маслах идентифицируются ароматические углеводороды, алкены и примесные количества азот- и сероорганических соединений, а также органические кислоты.

Таким образом, в результате определения состава пиролизного масла методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, титрования и ГХ-МС было обнаружено, что оно содержит аромати-

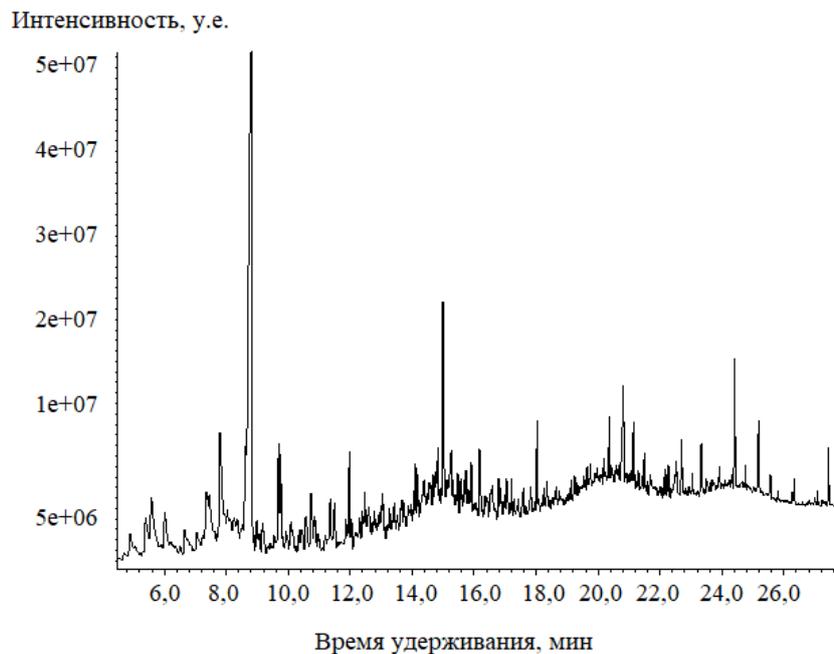


Рис. 3. Хроматограмма гексанового раствора пиролизного масла

Fig. 3. Chromatogram of a hexane solution of pyrolysis oil

Т а б л и ц а 3. Химический состав пиролизного масла после деасфальтизации с достоверностью идентификации не менее 95 %

T a b l e 3. Chemical composition of pyrolysis oil after deasphalting with identification reliability of at least 95%

Соединение	Относительное содержание по методу нормировки, %
4-этилциклогексен	1,3±0,1
<i>n</i> -кислол	1,97±0,1
Лимонен	28,2±2,5
1-этил-3-метилбензол	0,95±0,09
α -метилстирол	2,1±0,2
4-этил-1,2-диметилбензол	2,67±0,2
Инден	2,04±0,2
1-метил-4-метилэтил-1,3-циклогексадиен	1,98±0,1
1-метил-4-(1-метилэтил)бензол	1,1±0,1
2-метилинден	0,97±0,09
1-метилинден	0,98±0,09
4,7-диметилинден	0,81±0,08
1,3-диметилинден	0,93±0,09
Бензотиазол	1,6±0,1
2,3-диметилинден	0,63±0,06
Нафталин	1,0±0,1
2-метилнафталин	1,4±0,1
1-метилнафталин	0,62±0,06
1,2,3-триметилинден	0,78±0,07
2,7-диметилнафталин	1,1±0,1
2,2,4-триметилхинолин	4,7±0,4
1,6,7-триметилнафталин	1,3±0,1
<i>n</i> -гексадекановая кислота	2,9±0,2
<i>n</i> -октадекановая кислота	2,3±0,2

ческие, непредельные углеводороды и примесные количества азот-, серо- и кислородсодержащие органические соединения. Тем не менее результаты остаются недостоверными и сомнительными, поэтому без предварительной экстракционной пробоподготовки, по всей видимости, не удастся обеспечить эффективного разделения компонентов пиролизного масла и достичь досто-

верности его ГХ-МС определения. Использование экстракционной пробоподготовки позволило разделить масло на следующие фракции.

Извлечение водорастворимой фракции. Гексановый раствор пиролизного масла экстрагировали водой, водными растворами минеральной кислоты и основания. Затем компоненты из водного раствора после доведения его pH до 8 и добавления высаливателя извлекали хлороформом (рис. 4). В водном экстракте обнаружено 338 соединений, идентифицированных с достоверностью более 95 % – 23 компонента.

Содержание основных водорастворимых компонентов в пересчете на пиролизное масло составило, мг/дм³: капролактама – 1620, бензотиазола – 6435, фенола – 275, анилина – 20, 2,4-диметилхинолина – 160, *o*-крезола – 95, *n*-крезола – 70, что составляет не менее 95 % общей площади идентифицированных пиков и 67 % суммы всех пиков хроматограммы. Концентрация основных идентифицированных водорастворимых компонентов, содержащихся в пиролизном масле по данным трех параллельных измерений, составляет $9,0 \pm 0,8$ г/дм³. Общее содержание гидрофильных соединений, в том числе не идентифицированных, невелико и в пересчете на масло составляет 1,5 %.

Извлечение гликоль-растворимых веществ. Гексановый раствор пиролизного масла экстрагировали этиленгликолем с добавкой минеральной кислоты, затем основания. Хроматограмма хлороформного экстракта пиролизного масла после экстракции ЭГ с добавками HCl и NaOH представлена на рис. 5.

В подкисленном этиленгликолевом экстракте после разбавления водой, подщелачивания и рекстракции гексаном обнаружена основная масса бензотиазола, образующего при подкислении соль, в виде которой он переходил в этиленгликоль (ЭГ). Заметных количеств полярных органических соединений, аналогичных по функциональным группам соединениям, найденных в водном экстракте, кроме стеариновой кислоты, обнаружено не было. Разумеется, что ЭГ экстракт содержит небольшое количество углеводов, перешедших в ЭГ в соответствии с их величиной константы распределения (P), которые, как известно, весьма высоки [12]. Поэтому информация об экстракции компонентов пиролизного масла этиленгликолем в соответствии с концепцией хромато-распределительного метода может быть использована для дополнительного подтверждения природы углеводов пиролизного масла.

В результате после последовательной экстракции гексанового раствора пиролизного масла водой и ЭГ, содержащими кислоты и щелочи, в образце остаются исключительно углеводороды и гидрофобные сероорганические соединения.

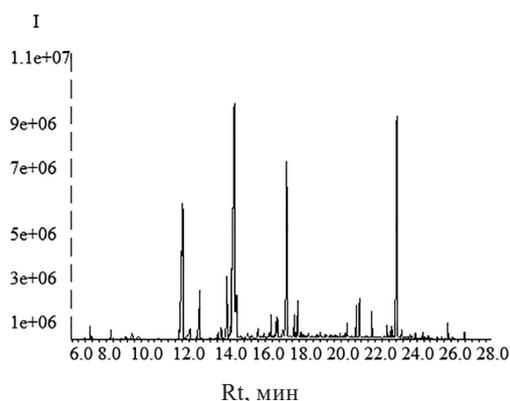


Рис. 4. Хроматограмма объединенного гексанового экстракта пиролизного масла после экстракции водой, водными растворами соляной кислоты и гидроксида натрия

Fig. 4. Chromatogram of the combined hexane extract of pyrolysis oil after extraction with water, aqueous solutions of hydrochloric acid and sodium hydroxide

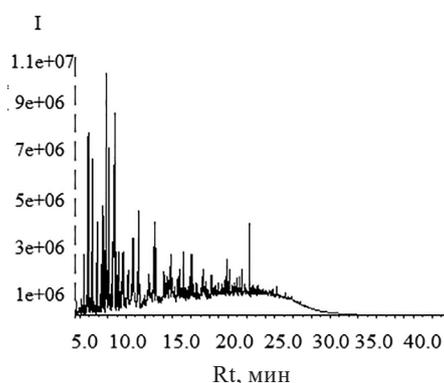


Рис. 5. Хроматограмма хлороформного экстракта пиролизного масла после экстракции этиленгликолем

Fig. 5. Chromatogram of the chloroform extract of pyrolysis oil after extraction with ethylene glycol

Извлечение полициклических ароматических углеводородов. После последовательной обработки гексанового раствора пиролизного масла водой и ЭГ полученный раствор экстрагировали диметилсульфоксидом (ДМСО). ДМСО-экстракты объединяли и промывали половинным объемом *n*-гексана для удаления примесей алифатических и непредельных углеводородов, производных бензолов и нафталинов. Из величины ДМСО следует, что алифатические и непредельные углеводороды в ДМСО практически не переходят. В экстракте ДМСО после его промывки гексаном они практически отсутствовали, что подтверждено результатами метода ГХ-МС (рис. 6).

Следует отметить, что после реэкстракции ДМСО экстракта обнаружены не определяемые в исходном гексановом экстракте пиролизного масла следующие ПАУ: 1,2-дигидро-6-метилнафталин; 2-метилнафталин; 1,2,3-триметилинден; дифенил; 2,7-диметилнафталин; 1,4-диметилнафталин; 4-метил-1,1'-дифенил; 1,6,7-триметилнафталин; 2,3,6-триметилнафталин; 2,2'-диметилдифенил; флуорен; 2-метилтиобензотиазол; 2-метил-9-флуорен; 1,4,5,8-тетраметилнафталин; 4,4'-диметилдифенил; антрацен; 1-метилфенантрен; 4-метилфенантрен; флуорантен и ретен. Однако их содержание невелико и составляет около 1,2 % от общего содержания органических соединений. Многоядерные ароматические углеводороды, зарегистрированные при прямом вводе пробы, обнаружены не были, поскольку в процессе экстракционной деасфальтизации они перешли в смолисто-асфальтовую фазу.

Использование хромато-распределительного метода показало, что константы распределения (*P*) для системы *n*-гексан–ДМСО [12, 13] хорошо согласуются для ПАУ, содержание которых в экстракте максимально. К ним относятся: нафталин, 2-метилнафталин, 2,7-диметилнафталин, дифенил, флуорен и антрацен. Для минорных компонентов смеси ПАУ наблюдались значительные отклонения от величины *P* в данной экстракционной системе, что можно объяснить присутствием других компонентов, которые накладываются на пики хроматограммы. Содержание конденсированных многоядерных ароматических углеводородов (нафталина, флуорена, антрацена, флуорантена) в пиролизном масле составляет 0,5 %. Кроме того, в ДМСО-экстракте были идентифицированы следующие сероорганические соединения: 2-метилтиофен, 2,3-диметилтиофен, 2-метилтиобензотиазол, которые при прямом вводе (кроме бензотиазола) идентифицированы не были.

Разрушение алкилбензолов, алкилнафталинов и алкенов олеумом. После последовательной экстракции пиролизного масла в нем остаются алкилбензолы, алкилнафталины, алкены, нафтены и алканы. Обработка пиролизного масла олеумом позволила удалить алкилбензолы, алкилнафталины, алкены, получая фракцию алканов и нафтен. После обработки олеумом в пиролизном масле было идентифицировано 73 соединения (рис. 7). При этом интересно, что в исходном пиролизном масле обнаружен только пентадекан, а после последовательной экстракции водой, ЭГ и ДМСО обнаружен еще один алкан – гексадекан, очевидно, пики алканов интерферируют с ароматическими и непредельными соединениями с близкой к алканам молекулярной массой.

После обработки гексанового раствора пиролизного масла олеумом основными компонентами являются следующие 19 соединений (%) с вероятностью идентификации не менее 95 %: октан (1,7), нонан (1,5), декан (2,2), ундекан (2,3), додекан (1,5), тридекан (1,1), тетрадекан (1,7), пентадекан (3,3), гексадекан (9,5), октадекан (1,4), нонадекан (1,5), эйкозан (1,6), генейкозан (6,0), гептадекан (2,2), эйкозан (2,8), тетракозан (3,8), пентакозан (3,6), гептадекан (2,5) и октакозан (1,7), составляющие 70 % от общей суммы всех пиков хроматограммы.

Результаты определения содержания алканов и нафтен по массе остатка от выпаривания, суммированию пиков хроматограммы и расчетов по методу нормировки находятся в согласии и составляют около 12 %.

Таким образом, экстракция водой, водным раствором кислоты, водным раствором щелочи позволила извлечь

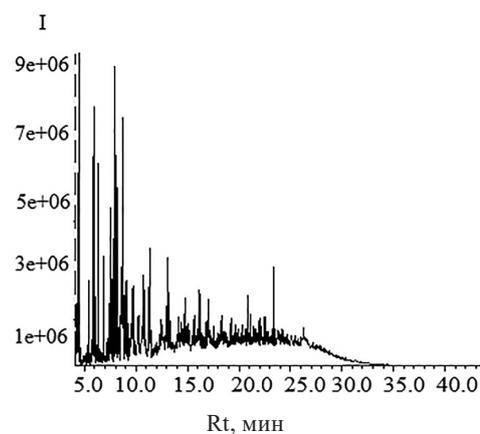


Рис. 6. Хроматограмма гексанового экстракта пиролизного масла после экстракции ДМСО

Fig. 6. Chromatogram of the hexane extract of pyrolysis oil after extraction with DMSO

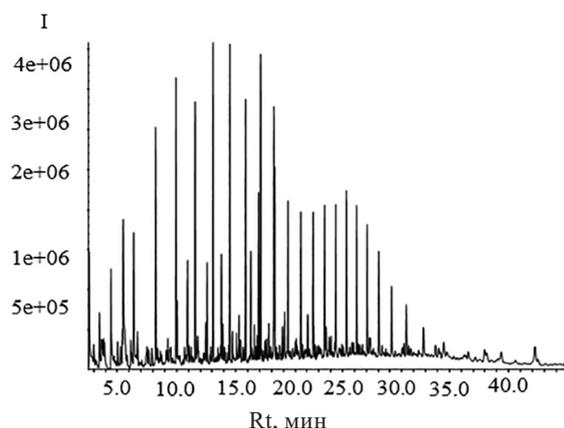


Рис. 7. Хроматограмма сконцентрированного гексанового раствора пиролизного масла после обработки олеумом

Fig. 7. Chromatogram of a concentrated hexane solution of pyrolysis oil after treatment with oleum

ты имеют несомненное значение для химии пиролиза органических соединений. В частности, на основании данных видно, что пиролиз резинотехнических изделий сопровождается как очевидным образованием наиболее стабильных при высоких температурах ароматических углеводородов, так и установленным в работе образованием алифатических и нафтеновых углеводородов. В исходном растворе пиролизного масла идентифицировано 200 соединений, при экстракционной пробоподготовке дополнительно были выявлены около 1000 соединений. Водная экстракция раствора пиролизного масла позволила идентифицировать капролактамы, пиридин, фенол, *n*-крезол, анилин, 2,4-диметилхинолин, фенилформамид, которые в данном исходном растворе не были обнаружены. В исходном растворе пиролизного масла обнаружено 27 ПАУ, а после экстракционной пробоподготовки их количество увеличилось до 64. В исходном гексановом растворе пиролизного масла идентифицирован только пентадекан, а экстракционная пробоподготовка позволила обнаружить еще 72 алкана и нафтена.

Список использованных источников

1. Nkosi, N. A review and discussion of waste tyre pyrolysis and derived products proceedings / N. Nkosi, E. Muzenda // *The World Congress on Engineering*. – 2014. – Vol. 2. – P. 979–985.
2. Kalitko, U. Tire scrap pyrolysis recycling by steaming way: heat-mass balance solutions and developments / U. Kalitko, M. Chun Yao Wu // *Pyrolysis: Types, Processes*. – 2009. – P. 1–37.
3. Петренко, Т. В. Пиролиз резиновой крошки / Т. В. Петренко, Ю. А. Новичков // *Твердые бытовые отходы*. – 2007. – Т. 4, № 10. – С. 6–9.
4. Quek, A. Liquefaction of waste tires by pyrolysis for oil and chemicals – a review / A. Quek, R. Balasubramanian // *J. Anal. Appl. Pyrolysis*. – 2013. – Vol. 101. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2013.02.016>
5. Characteristics of pyrolysis products from waste tyres and spent foundry sand co-pyrolysis progress in rubber / D. Perondi [et al.] // *Plastics and Recycling Technology*. – 2016. – Vol. 32, N 4. – P. 213–240. <https://doi.org/10.1177/147776061603200403>
6. Гулевич, А. Л. Экстракционная фотометрия нестероидных анальгетиков / А. Л. Гулевич, В. А. Ковалевич, Т. Н. Кийко // *Аналитика РБ – 2010: Республ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием, Минск, 14–15 мая 2010 г. : тез. докл. / Белорус. гос. ун-т; отв. за вып. В. В. Егоров, А. Л. Гулевич, В. А. Назаров*. – Минск, 2010. – С. 111.
7. Экстракционная пробоподготовка пиролизного масла отработанных автомобильных шин при его компонентном и количественном ГХ-МС анализе / С. М. Лещев [и др.] // *Аналитика и контроль*. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 401–409.
8. Ложечник, А. В. Исследование пиролиза резины в шнековом реакторе / А. В. Ложечник, В. В. Савчин // *ИФЖ*. – 2016. – Т. 89, № 6. – С. 1504–1508.
9. Нефтепродукты светлые. Методы определения йодных чисел и содержания непредельных углеводородов: ГОСТ 2070-82. – Введ. 01.07.1983. – Минск: Стандартинформ, 2008. – Ч. 2. – 14 с.
10. Тарасевич, Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б. Н. Тарасевич. – М.: МГУ им. М. В. Ломоносова, 2012. – 53 с.
11. Asphaltene adsorption on functionalized solids / Henri-Louis Girard [et al.] // *Langmuir*. – 2020. – Vol. 36, N 14. – P. 3894–3902. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00029>

гидрофильные органические основания и кислоты. В ЭГ экстракте значительных количеств умеренно гидрофобных соединений за исключением бензотиазола и стеариновой кислоты не оказалось. Применение ДМСО позволило извлечь конденсированные многоядерные ароматические углеводороды из пиролизного масла, а олеум удалил из гексанового раствора пиролизного масла непредельные и ароматические углеводороды.

Ориентировочный состав пиролизного масла следующий (%): ароматические углеводороды (46), алкены в пересчете на стирол (24), алканы и нафтены (12), асфальтены и смолистые вещества (10,0), водорастворимые органические соединения (1,5), сера (0,96), полициклические ароматические углеводороды с учетом смолисто-асфальтеновой фракции (4,5).

Заключение. Полученные в работе результаты

12. Гайле, А. А. Электронодонорная способность углеводородов и электроноакцепторная характеристики полярных растворителей / А. А. Гайле, Л. В. Семенов // Журн. прикл. химии. – 1986. – Т. 59, № 4. – С. 2669–2675.

13. Лещев, С. М. Метод групповых инкрементов как способ обобщения данных по экстракции органических веществ и оценки влияния внутримолекулярных эффектов на их экстракцию из водных растворов / С. М. Лещев, А. В. Зайдель, М. Ф. Заяц // Химия новых материалов и биологически активных веществ / под общ. ред. Д. В. Свиридова. – Минск, 2016. – С. 135–151.

References

1. Nkosi N., Muzenda E. A review and discussion of waste tyre pyrolysis and derived products proceedings. *The World Congress on Engineering*, 2014, vol 2, pp. 979–985.

2. Kalitko U., Chun Yao Wu M. Tire scrap pyrolysis recycling by steaming way: heat-mass balance solutions and developments. *Pyrolysis: Types, Processes*, 2009, pp. 1–37.

3. Petrenko T. V., Novichkov Yu. A. Pyrolysis of rubber crumb. *Tverdyebytovyeyotkhody= Municipal solid waste*, 2007, vol. 4, no. 10, pp. 6–9 (in Russian).

4. Quek A., Balasubramanian R. Liquefaction of waste tires by pyrolysis for oil and chemicals – a review. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2013, vol. 101, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jaap.2013.02.016>

5. Perondi D., Scopel B. S., Collazzo G. C., Silva J. P., Botomé M. L., Dettmer A., Godinho M., Vilela A. C. F. Characteristics of pyrolysis products from waste tyres and spent foundry sand co-pyrolysis progress in rubber. *Plastics and Recycling Technology*, 2016, vol. 32, no. 4, pp. 213–240. <https://doi.org/10.1177/147776061603200403>

6. Gulevich A. L., Kovalevich V. A., Kiyko T. N. Extraction photometry of non-steroidal analgesics. *Analitika RB – 2010: Respubl. nauch. konf. po analit. khimii s mezhdunar. uchastiem, Minsk, 14–15 maya 2010 g.: tez. dokl.* [Analytics RB - 2010: Republ. scientific. conf. on analytical chemistry with the international participation, Minsk, May 14–15, 2010: Book of abstracts]. Minsk, 2010, pp. 111 (in Russian).

7. Leshchev S. M., Genarova T. N., Savchin V. V., Levkina V. V. Extraction sample preparation of pyrolysis oil of waste automobile tires with its component and quantitative GC-MS analysis. *Analitika I kontrol' = Analytics and control*, 2019, vol. 23, no. 3, pp. 401–409 (in Russian).

8. Lozhechnik A. V., Savchin V. Pyrolysis of rubber in a screw reactor. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2016, vol. 89, no. 6, pp. 1482–1486. <https://doi.org/10.1007/s10891-016-1517-2>

9. State standart 2070-82. *Light oil products. Methods for determining iodine numbers and the content of unsaturated hydrocarbons*. Minsk, Standartinform, 2008, part 2. 14 p. (in Russian).

10. Tarasevich B. N. *IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials*. Moscow, Moscow State University. M. V. Lomonosov, 2012. 53 p. (in Russian).

11. Girard H-L., Bourrienne P., Chen D., Jaishankar A., Vreeland J. L., Cohen R. E., Varanasi K. K., McKinley G. H. Asphaltene adsorption on functionalized solids. *Langmuir*, 2020, vol. 36, no. 14, pp. 3894–3902. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c00029>

12. Gaile A. A., Semenov L. V. Electron-donor ability of hydrocarbons and electron-acceptor characteristics of polar solvents. *Zhurnal Prikladnoi Khimii = Russian Journal of Applied Chemistry*, 1986, vol. 59, no. 4, pp. 2669–2675 (in Russian).

13. Leshchev S. M., Seidel A. V., Zayats M. F. Method of group increments as a method of generalizing data on the extraction of organic substances and assessing the influence of intramolecular effects on their extraction from aqueous solutions. *Khimiya novykh materialov I biologicheskii aktivnykh veshchestv* [Chemistry of new materials and biologically active substances]. Minsk, 2016, pp. 135–151 (in Russian).

Информация об авторах

Генарова Татьяна Николаевна – канд. хим. наук, ученый секретарь. Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова НАН Беларуси (ул. П. Бровки, 15, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tatiana-susliako@mail.ru

Лещев Сергей Михайлович – д-р. хим. наук, профессор. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

Information about the authors

Henarava Tatsiana M. – Ph. D. (Chemistry), Scientific Secretary. A. V. Luikov Head and Mass Transfer Institute of the National Academy of Science of Belarus (15, P. Brovka str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tatiana-susliako@mail.ru

Leschev Sergey M. – D. Sc. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
BIOORGANIC CHEMISTRYУДК 577.117.2+577.151.63 + 577.112;004.942
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-62-67>Поступила в редакцию 23.11.2021
Received 23.11.2021**Я. В. Фалетров^{1,2}, Г. И. Позняк¹, П. С. Яковец¹, Н. С. Фролова^{1,2}, В. М. Шкуматов^{1,2}**¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь²Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь**НОВЫЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ КОНЬЮГАТЫ ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩЕГО NBD-ПИПЕРАЗИНА:
СИНТЕЗ, *IN SILICO* ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛИПИДНЫМ БИСЛОЕМ
И ЦИТОХРОМАМИ P450**

Аннотация. Синтезированы два новых флуоресцирующих производных NBD-пиперазина с липофильными остатками формилхолестерола и гексановой кислоты (соединения **2** и **3** соответственно). Расчетно-теоретическими методами показана их возможность проникать через липидный бислои, а также аффинно связываться с некоторыми цитохромами P450 человека (**2** с ланостерол 14 α -деметилазой CYP51, **3** с лекарство-превращающими CYP1A1, CYP2D6, CYP3A4; энергия связывания E_{bind} в диапазоне –14,4...–10 ккал/моль) и микобактерий (**2** со стерол-27 гидроксиказой CYP125, **3** с «орфанным» CYP164; E_{bind} в диапазоне –13,3...–9,1 ккал/моль). Полученные вещества и соответствующие расчетно-теоретические данные будут способствовать приоритизации исследований *in vitro* для целей исследования функций этих белков.

Ключевые слова: NBD-пиперазин, гексановая кислота, холестерин, *in silico* анализ проницаемости мембран, докинг

Для цитирования. Новые липофильные конъюгаты флуоресцирующего NBD-пиперазина: синтез, *in silico* взаимодействие с липидным бислоем и цитохромами P450 / Я. В. Фалетров [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 62–67. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-62-67>

Y. V. Faletrov^{1,2}, H. I. Pozniak¹, P. S. Yakovets¹, N. S. Frolova^{1,2}, V. M. Shkumatov^{1,2}¹Belarusian State University, Minsk, Belarus²Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus**NEW LIPOPHILIC CONJUGATES OF FLUORESCENT NBD-PIPERAZINE:
SYNTHESIS, *IN SILICO* INTERACTIONS WITH LIPID BILAYER AND CYTOCHROMES P450**

Annotation. Two new fluorescent NBD-piperazine derivatives with lipophilic substituents of formylcholesterol and hexanoic acid (compounds **2** and **3**, respectively) were synthesized. Using *in silico* calculations, their abilities to permeate through lipid bilayer and to be bound affinely with some cytochromes P450 of human (**2** with lanosterol 14 α -demethylase CYP51, **3** with drug-metabolizing CYP1A1, CYP2D6, CYP3A4; energy of binding E_{bind} from –14.4 to –10 kcal/mol) and of mycobacteria (**2** with sterol 27-hydroxylase CYP125, **3** with “orphan” CYP164; E_{bind} from –13.3 to –9.1 kcal/mol) were demonstrated. The synthesized compounds and calculated computational data will contribute to prioritization of *in vitro* investigations aiming to revealing properties of the proteins.

Keywords: NBD-piperazine, hexanoic acid, cholesterol, *in silico* membrane permeability, docking

For citation. Faletrov Y. V., Pozniak H. I., Yakovets P. S., Frolova N. S., Shkumatov V. M. New lipophilic conjugates of fluorescent NBD-piperazine: synthesis, *in silico* interactions with lipid bilayer and cytochromes P450 // *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 62–67 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-62-67>

Введение. NBD-пиперазин (4-(N-пиперазинил)-7-нитробензофуразана, NBDpip, **1**) является флуоресцирующим соединением, используемым как «молекулярный инструмент» типа флуоресцентный маркер для лизосом [1]. Это его свойство обусловлено тропностью к лизосомам ли-

пофильных вторичных или третичных аминов [2]. Также установлено, что **1** взаимодействует с сероводородом с образованием нефлуоресцентного NBD-тиола розового цвета [3] и пиперазина. Эти данные делают интересным получение и исследование биологических свойств производных **1**. Отметим, что биофизические и биохимические свойства *N*-ацильных и *N*-карбамоил производных **1** практически не освещены в научной литературе. В базе данных Pubchem упоминаются несколько ацилпроизводных **1** (хлороацетил (cid 97037328), 2-фууроил (cid 23795334), валлил (cid 123289902), сукцинил (cid 101786676), адамантан-1-карбонил (cid 45865302), нафталин-1-карбонил (cid 154859875) и др. (всего 39 соединений)). Аналогично в Pubchem найдено менее 15 структур *N*-карбоматных производных **1** (бензил карбоксилат (CID 60057405), этилкарбоксилат (CID 313578) и др.). Отметим, что CID 60057405 упоминается в патенте EP-1758873-A1 как ингибитор убиквитин лигазы – фермента протеосомного пути деградации белков.

Таким образом, цель данной работы – осуществить синтез новых *N*-холестерилкарбонатного и *N*-гексаноилированного производных **1** (рис. 1, соединения **2** и **3** соответственно) и первичную *in silico* оценку их взаимодействия с фосфолипидными мембранами и некоторыми белками, взаимодействующими с холестерином и производными жирных кислот.

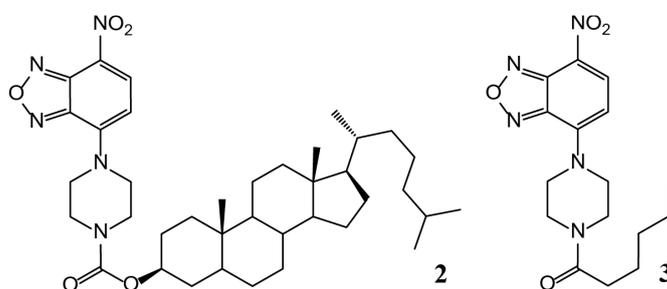


Рис. 1. Структурные формулы полученных соединений **2** и **3**

Fig. 1. Structural formulas **2** and **3**

Материалы и оборудование. Реактивы и растворители имели квалификацию «ч.» и «ч. д. а.». Оценка индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использовали тетрагидрофуран и метанол в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. ^1H ЯМР 5–10 %-ных растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе (CDCl_3) проводили на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 МГц. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов в CDCl_3 ($\delta = 7,26$ м.д.).

Холест-5-ен-3-ил-4-(7-нитробензоксо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2). Кратко: навеску **1** растворяли в диметилсульфоксиде, содержащем дополнительно пиридин. В полученный раствор при перемешивании добавляли по каплям раствор холестерил хлорформиата (Sigma) в тетрагидрофуране. Полученную смесь выдерживали 1 ч. Полноту превращения оценивали по ТСХ. Продукт очищали колоночной хроматографией, как описано выше. Выход составил 70 %. NBD-Pip-CCF: ESI-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ теор. для $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_5$: 662,43, найдено: 662,32; ТСХ (метанол): $R_f(2) = 0,95$, $R_f(1) = 0,1$; ^1H -ЯМР: $\delta = 8,51$ ppm (d, $J = 8,8$ Hz), 7,3 (s), 5,44 (s), 4,6 (s), 3,54 (s), 2,48–2,34 (m). Получение соединений **1** и **3** описано в работе [4].

Расчеты и анализ результатов проведены с использованием программного пакета AutoDockTools 1.5.6 и программы Autodock Vina, как описано в [5]. Кратко: были использованы параметры тщательности (exhaustiveness) и числа моделей (number of models), равные 12 и 5 соответственно. Из интернет-ресурса Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/>) для докинга отобраны некоторые структуры цитохромов P450 человека (коды PDB 3ld6, 3n9y, 2nnh, 6dwm, 3qm4, 3ual) и микобактерий (коды PDB 3iw0, 3r9c, 2uvn, 5li8, 3r9b). Цепь А структур белков была использована для расчетов. Для подготовки структур лигандов использовали программы ChemBioDraw и Avo-

gadro, MGL Tools для преобразования формата лигандов и анализа результатов. Эффективность связывания оценивали по автоматически рассчитываемому программой Autodock Vina параметру энергии взаимодействия (docking score, binding energy, E_{bind}).

Анализ проницаемости соединений через фосфолипидные мембраны *in silico* был проведен согласно методу [6].

Результаты и их обсуждение. Чтобы оценить биологические свойства **2** и **3** была проведена *in silico* оценка проникновения исследуемых веществ в клетку по механизму пассивной диффузии через липидный бислой при помощи сервиса PerMM (Permeability of Molecules across Membranes) [6]. Основные результаты данного теста приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Теоретически рассчитанные значения свободной энергии связывания и логарифмов коэффициентов проницаемости различных мембран для соединений 1–3

Table 1. Theoretically calculated values for free energy of binding with a membrane, Logs of permeability coefficients of different membranes for 1–3

Соединение	Свободная энергия связывания, ккал/моль	Log коэффициента проницаемости (плазматическая мембрана)	Log коэффициента проницаемости (ГЭБ)*	Log коэффициента проницаемости (Caco-2)*
1	-2,57	-1,99	-3,60	-3,99
2	-11,85	4,03	-1,47	-2,45
3	-4,73	-0,44	-3,05	-3,59

Примечание. * рН 7,35, $T = 37$ °C; значения $\text{Log } P > -4,35$ для ГЭБ указывают на способность вещества к пассивному транспорту через соответствующие мембраны; данные, относящиеся к мембране клеток колоректальной аденокарциномы человека (Caco-2) [6].

Логарифмы коэффициентов проницаемости для моделей трех различных мембран имеют значения, превышающее $-4,35$, следовательно, соединения **1–3** способны проникать через фосфолипидные мембраны [6]. Отметим, что для **1** закономерно показана худшая проницаемость по сравнению с **2** и **3**. Мы предполагаем, что данное соединение либо медленно проникает внутрь клетки и лизосом по механизму пассивной диффузии, либо транспортируется через мембраны альтернативными путями. Модели связывания **2** и **3** с мембраной показывают высокую полярность пиперазинового фрагмента и его локализацию в полярной части фосфатных остатков.

Компьютерное моделирование белок-лигандных взаимодействий (молекулярный докинг) является современным подходом для предварительной оценки эффективности и пространственных особенностей взаимодействия низкомолекулярных соединений с белками. При моделиро-

Т а б л и ц а 2. Значения E_{bind} и аминокислотное окружение **2** в смоделированных комплексах с цитохромами P450 человека

Table 2. E_{bind} values and amino acids surrounding for **2** in modeled complexes with human P450s

PDB код белка	Номер соединения	Описание белка	E_{bind} , ккал/моль	Аминокислотное окружение лиганда в комплексе (0,4 нм)
3ld6	2	CYP51	-14,4	HEM601 , Phe234, Tyr131, Ile377, Ile379, Tyr145, Thr135, Phe139, Gly307, Ala311, Ala144, Phe152, Leu159, Met304, Val143, Gln155, Met381, His236, Met487, Trp239, Leu240, Met100, Phe105, Val101
3n9y	2	CYP11A1	-12,0	Phe82, Gln377, Leu460, Ser352, Ile351, Ile461, Gln356, Val353, Thr354, Phe458, HEM601 , Ile84, Leu209, Val35, Asn210, Val57, Tyr61, Ser59, Thr291, Gly287, Leu101, Glu283, Ala286, Met201
2nnh	2	CYP3A5	-11,6	Ala370, Phe213, Phe304, Leu481, Ala305, HEM601 , Ser119, Arg105, Ile224, Tyr53, Arg106, Gln479, Leu216, Gly214, Phe215, Arg54, Thr478
6dwm	3	CYP1A1	-10,5	Phe224, Phe258, Gly316, Asp313, Ile115, Ser116, Asn255, Leu312, Ala317, Ser122, Phe123, Leu496, Thr321, Ile386, HEM601 , Val382
3qm4	3	CYP2D6	-10,6	Phe120, Ala305, HEM502 , Asp301, Phe483, Leu484, Thr309, Val370, Ser304, Gln244, Glu216, Leu213, Gly212, Phe247, Leu248, Ala300
3ual	3	CYP3A4	-10,1	Arg212, Ser119, Ala305, HEM508 , Thr309, Phe304, Arg105, Phe108, Phe215, Arg106

вании взаимодействия соединений **2** и **3** с цитохромами P450 выявлена его потенциально высокая аффинность к цитохромам P450 CYP11A1, CYP51 и CYP3A4 для **2**, а также CYP1A1, CYP3A4, CYP2D6 для **3**. Полученные данные приведены в табл. 2.

Выявлено, что **2** способен реализовывать аффинные взаимодействия со стероид-превращающими CYP51 (ланостерол 14 α -деметилаза) и CYP11A1 (холестерол гидроксилаза, 20,22-лиаза), что, возможно, связано со сходством строения **2** и природных субстратов этих монооксигеназ. Отметим, что рассчитанное положение **2** характеризовалось локализацией NBD-пиперазинового фрагмента вблизи гема, т.е. не согласовывалось с характером связывания природного субстрата холестерина, тогда как в случае CYP51 ближайшим к железу атомом **2** был C15, т.е. реализовывалась схожая с природным субстратом ориентация в активном центре. Для **3** выявлена возможность аффинных взаимодействий с некоторыми цитохромами P450 печени.

При моделировании взаимодействий с цитохромами P450 микобактерий также выявлены ряд аффинных взаимодействий **2** и **3**, данные о которых приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Значения E_{bind} и аминокислотное окружение **2** и **3** в смоделированных комплексах с цитохромами P450 микобактерий

Table 3. E_{bind} values and amino acids surrounding for **2** and **3** in modeled complexes with mycobacterial P450s

PDB код белка	Номер соединения	Описание белка	E_{bind} , ккал/моль	Аминокислотное окружение лиганда в комплексе (0,4 нм)
3iw0	2	CYP125	-13,3	Val267, Val263, Met264, Val111, Pro213, Lys214, Ser217, Gln112, Met200, Val115, Asn118, Ile97, Leu117, Phe316, Trp414, Ala268, Lys101, Gly202, Phe100, Asn203, Glu204, Arg99, Gly413, Arg411
3r9c	2	CYP164	-12,4	HEM450 , Val306, Ser307, Tyr309, Leu184, Thr260, Ala256, Leu404, Ile255, Leu252, Arg90, Phe198
2uvn	2	CYP130	-12,0	Pro87, Leu293, Thr242, Gly243, His84, Thr86, Asp85, Pro88, Val393, Thr239, HEM1408 , Leu71, Phe236, Met240, Ile173, Ala176, Asn177, Val190
5li8	3	CYP126	-10,0	Asn96, Lys303, Arg304, Ser302, Ser300, Arg400, HEM501 , Leu250, Val94, Phe246, Leu95
3r9b	3	CYP164	-9,1	Ser96, Asn251, Ala95, Phe99, Leu180, Arg209, Gly205, Leu184, Ile255, Leu252, Leu98, Leu404, Ala256, Thr260, HEM501

Выявлено, что **2** способен аффинно связываться в активных центрах CYP125 (холестерол 26-гидроксилаза), CYP164 и CYP130 («орфанные» белки, т.е. без установленных субстратов). Отметим, что расположение **2** было аналогичным таковому для известного субстрата холестерина (боковой цепью к гему), однако расстояние от C26 и C27 атомов углерода в рассчитанном комплексе было более 0,4 нм (рис. 2, *a*).

Для **3** выявлена возможность аффинного связывания вблизи гема цитохромов P450 CYP164 (рис. 2, *a*) и CYP126 (орфанный белок). Важно отметить, что согласно нашим данным, для указанных цитохромов P450 микобактерий флуоресцирующие лиганды (субстраты или ингибиторы)

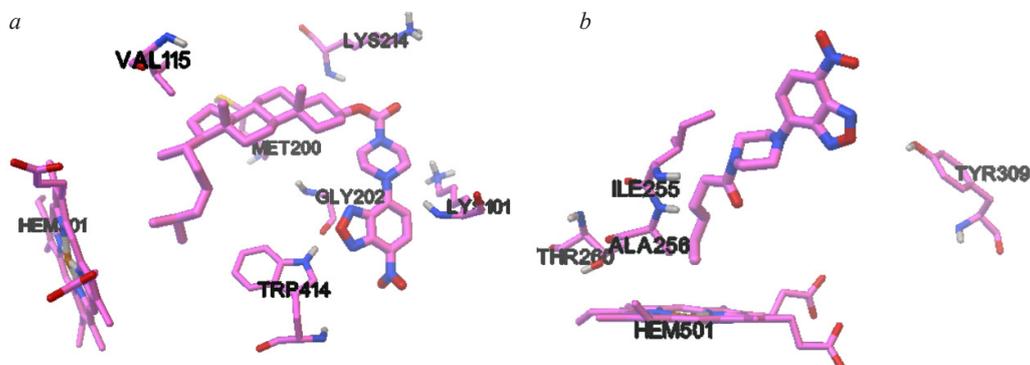


Рис. 2. Рассчитанные положения **2** в активном центре CYP125 (*a*) и **3** в активном центре CYP164 микобактерий (*b*)

Fig. 2. Calculated positions for **2** in the active center of CYP125 (*a*) and **3** in the active center of CYP164 of mycobacteria (*b*)

не установлены, а полученные *in silico* данные будут способствовать приоритизации исследований *in vitro* для целей установления функций этих белков.

Заключение. Синтезированы два новых флуоресцирующих производных NBD-пиперазина с липофильными остатками формилхолестерола и гексановой кислоты (соединения **2** и **3** соответственно). Расчетно-теоретическими методами показаны их возможность проникать через липидный бислой, а также аффинно связываться с некоторыми цитохромами P450 человека (**2** с ланостерол 14 α -деметилазой CYP51, **3** с лекарство-превращающими CYP1A1, CYP2D6, CYP3A4) и микобактерий (**2** с стерол-27 гидроксилазой CYP125, **3** с «орфанным» CYP164). Полученные расчетно-теоретические данные будут способствовать приоритизации исследований *in vitro* для целей исследования функций этих белков.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке задания ГПНИ № г.р. 20210560.

Acknowledgements. This work was supported by SPSR № 20210560.

Список использованных источников

1. Ishiguro, K. Novel application of 4-nitro-7-(1-piperazinyl)-2,1,3-benzoxadiazole to visualize lysosomes in live cells / K. Ishiguro, T. Ando, H. Goto // *Biotechniques*. – 2008. – Vol. 45. – P. 467–468. <https://doi.org/10.2144/000112912>
2. Fan, J. A Two-Photon Fluorescent Probe for Lysosomal Thiols in Live Cells and Tissues / J. Fan, Z. Han, Y. Kang, X. Peng // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 19562. <https://doi.org/10.1038/srep19562>
3. Piperazine-tuned NBD-based colorimetric and fluorescent turn-off probes for hydrogen sulfide / Z. Xu [et al.] // *Anal. Methods*. – 2018. – Vol. 10. – P. 3375–3379. <https://doi.org/10.1039/C8AY00797G>
4. Взаимодействие нитробензоксадиазольных производных пиперазина и анилина с бычьим сывороточным альбумином *in silico* и *in vitro* / Я. В. Фалетров [и др.] // *Журн. Бел. гос. ун-та. Химия*. – 2021. – № 2. – С. 25–35. <https://doi.org/10.33581/2520-257X-2021-2-25-35>
5. *In silico* моделирование взаимодействия конъюгатов изониазид-стероид с цитохромами P450 микобактерий и их превращение *in vitro* в клетках данных микроорганизмов / Я. В. Фалетров [и др.] // *Биомед. хим.* – 2020. – Т. 66, N 5. – С. 378–385. <https://doi.org/10.18097/PBMC20206605378>
6. Lomize, A. L. Anisotropic solvent model of the lipid bilayer. 2. Energetics of insertion of small molecules, peptides, and proteins in membranes / A. L. Lomize, I. D. Pogozheva, H. I. Mosberg // *J. Chem. Inf. Mod.* – 2011. – Vol. 51. – P. 930–946. <https://doi.org/10.1021/ci200020k>

References

1. Ishiguro K., Ando T., Goto H. Novel application of 4-nitro-7-(1-piperazinyl)-2,1,3-benzoxadiazole to visualize lysosomes in live cells. *Biotechniques*, 2008, vol. 45, pp. 467–468. <https://doi.org/10.2144/000112912>
2. Fan J., Han Z., Kang Y., Peng X. A Two-Photon Fluorescent Probe for Lysosomal Thiols in Live Cells and Tissues. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, pp. 19562. <https://doi.org/10.1038/srep19562>
3. Xu Z., Wu Z., Tan H., Yan J., Liu X., Li J., Xu Z., Dong C., Zhang L. Piperazine-tuned NBD-based colorimetric and fluorescent turn-off probes for hydrogen sulfide. *Analytical Methods*, 2018, vol. 10, pp. 3375–3379. <https://doi.org/10.1039/C8AY00797G>
4. Faletrov Y. V., Karpushenkova V. S., Zavalinich V. A., Yakovets P. S., Shkredava A. D., Shkumatov V. M. Interaction of nitrobenzoxadiazole derivatives of piperazine and aniline with bovine serum albumine *in silico* and *in vitro*. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Khimiya = Journal of the Belarusian State University. Chemistry*, 2021, no. 2, pp. 25–35 (in Russian). <https://doi.org/10.33581/2520-257X-2021-2-25-35>
5. Faletrov Y. V., Gilep K. A., Falchevskaya A. S., Horetski M. S., Panada J. V., Andrievskaya E. V., Rudaya E. V., Frolova N. S., Brzostek A., Plocinska R., Shkumatov V. M. *In silico* modeling of isoniazid-steroid conjugates interactions with cytochromes P450 of mycobacteria and their bioconversion *in vitro* by the cells. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 2020, vol. 66, no. 5, pp. 378–385 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20206605378>
6. Lomize A. L., Pogozheva I. D., Mosberg H. I. Anisotropic solvent model of the lipid bilayer. 2. Energetics of insertion of small molecules, peptides, and proteins in membranes. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2011, vol. 51, pp. 930–946. <https://doi.org/10.1021/ci200020k>

Информация об авторах

Фалетров Ярослав Вячеславович – канд. хим. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yaroslav82@tut.by

Яковец Полина Сергеевна – студентка 5-го курса хим. фак. Белорусский государственный университет. E-mail: che.yakovecps@bsu.by

Information about the authors

Faletrov Yaroslav V. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Leading Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yaroslav82@tut.by

Yakovets Polina S. – 5-year student of the Faculty of Chemistry. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.yakovecps@bsu.by

Позняк Глеб Игоревич – студент 4-го курса хим. фак. Белорусский государственный университет. E-mail: hlebpozniak@gmail.com

Фролова Нина Степановна – науч. сотрудник. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: frolova_n_2006@bk.ru

Шкуматов Владимир Макарович – член-корреспондент НАН Беларуси, д-р. биол. наук, профессор, зав. лаб. НИИ физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vlad.shkumatov@tut.by

Pozniak Hleb I. – 4-year student of the Faculty of Chemistry. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: hlebpozniak@gmail.com

Frolova Nina S. – Researcher. Research Institute for Physical-Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: frolova_n_2006@bk.ru

Shkumatov Vladimir M. – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Research Institute for Physical-Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vlad.shkumatov@tut.by

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 577.1
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-68-72>

Поступила в редакцию 24.11.2021
Received 24.11.2021

Desy Ambar Sari, Nurhayati Nurhayati

Faculty of Agriculture, Universitas Muhammadiyah Mataram, Mataram 83115, Indonesia

TWO ANTHRAQUINONE COMPOUNDS FROM THE WHOLE PLANTS OF *HEDYOTIS CORYMBOSA*

Abstract. *Hedyotis corymbosa* from the Rubiaceae family, widely distributed in tropical regions of Asia. Based on the traditional uses, researchers provided substantial scientific evidence revealing the beneficial impact of this plant highlighting its anticancer, hepatoprotective, antiulcer, antioxidant, anti-malarial, antibacterial and antifungal activities. This study aims to screen and identify anthraquinone from the methanol extract of whole plant *H. corymbosa*. The Anthraquinone was further fractionated and isolated using chromatographic techniques to obtain the purity of compounds. The anthraquinone structure was determined using spectroscopic analysis especially the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Mass Spectrum (MS).

Keywords: *Hedyotis Corymbosa*, Anthraquinone, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Mass Spectrum (MS)

For citation. Desy Ambar Sari, Nurhayati Nurhayati. Two anthraquinone compounds from the whole plants of *Hedyotis corymbosa*. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 68–72. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-68-72>

Дези Амбар Сари, Нурхаяти Нурхаяти

Университет Мухаммадия Матарам, Матарам 83115, Индонезия

ДВА СОЕДИНЕНИЯ АНТРАХИНОНА ИЗ ЦЕЛЫХ РАСТЕНИЙ *HEDYOTIS CORYMBOSA*

Аннотация. *Hedyotis corymbosa* из семейства Мареновых широко распространен в тропических регионах Азии. Основываясь на традиционном использовании, исследователи предоставили существенные научные доказательства, раскрывающие благотворное влияние этого растения, подчеркивая его противоопухолевую, гепатопротекторную, противовоспалительную, антиоксидантную, противомаларийную, антибактериальную и противогрибковую активность. Это исследование направлено на скрининг и идентификацию антрахинона из метанольного экстракта цельного растения *H. corymbosa*. Антрахинон был дополнительно фракционирован и выделен с использованием хроматографических методов для получения чистоты соединений. Структура антрахинона была определена с помощью спектроскопического анализа, ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрии (МС).

Ключевые слова: *Hedyotis corymbosa*, антрахинон, ядерный магнитный резонанс (ЯМР), масс-спектрометрия (МС)

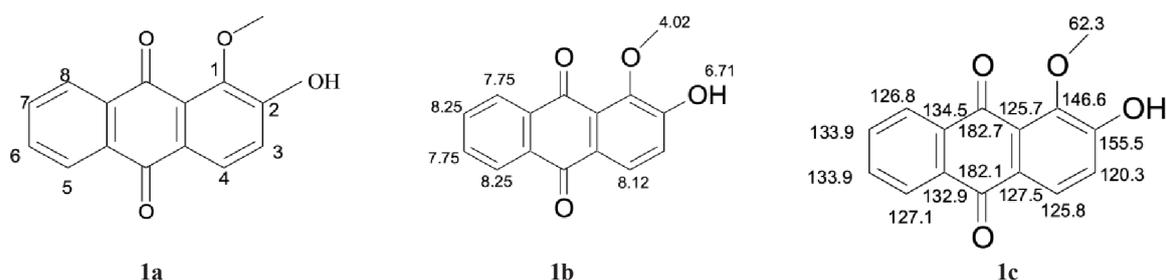
Для цитирования. Дези Амбар Сари. Два соединения антрахинона из целых растений *Hedyotis corymbosa* / Дези Амбар Сари, Нурхаяти Нурхаяти // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 68–72. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-68-72>

Introduction. *Hedyotis corymbosa* is locally known as pearl grass and in Indonesia known as Rumput mutiara is one of the species from *Hedyotis* (genus) famous in Traditional Chinese Medicine (TCM). *Pearl grass (Hedyotis corymbosa* (L.) Lam) from the family *Rubiaceae* has been reported to have some properties traditionally as an anti-inflammatory, anticancer, and several other diseases [1]. Scientific studies on the chemistry of genus *Hedyotis* and showed that the genus contained iridoids, flavonoids, anthraquinones, alkaloids, lignans, coumarins and triterpenes [2].

Anthraquinones is one of secondary metabolites that are produced by various plants and are applied in a wide range of applications, for example, as coloring agents in the food and textile industries and as therapeutic agents for various diseases [3]. They are derived from 9,10-anthracenedione. Addition of hydroxyl (-OH), methyl (-C₃), carboxyl (-COOH), and methoxyl (-OCH₃) groups to 9,10-anthracenedione results in the formation of different anthraquinone derivatives, which possess a broad-spectrum of medicinal properties [4].

The group of anthraquinone compounds was used for multiple folk medicines like *Senna* species, which are utilized in Ayurvedic system of medicines and Traditional Chinese Medicines for the management of various infectious and non-infectious diseases [5]. Further, anthraquinone derivatives are also reported for anti-viral property [6] anti-inflammatory efficacy [7] and as immune booster [8]. These compounds that have been scientifically tested and proven to be Anthraquinone. The 2-hydroxy-1-methoxyanthraquinone was reported that can be inhibited the protein tyrosine kinases v-src and pp60src and the growth of Bcap37 cell line (IC_{50} 65 μ M) [9]. As part of our ongoing efforts to evaluate the bio-pharmaceuticals against infectious diseases such as antiviral and antimicrobial activities of *Hedyotis corymbosa* species that are in use in traditional medicine we have investigated *Hedyotis corymbosa* (Pearl grass). Here in the very first phytochemical examination of its whole plants is presented. This prompted us to conduct the present study, where we isolated and evaluated the bioactive constituents based on their biological activities. This study aims to screen and identify Anthraquinone compounds from the methanol extract of *H. corymbosa* whole plant using chromatographic techniques to obtain pure compounds and evaluate the compound structure using spectroscopic analysis, especially the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Mass Spectrometry (MS).

Results and Discussion. Our investigations commenced with the ethyl acetate layer was further fractionated and isolated using chromatographic techniques to obtain pure compounds. The bioactive compound's structure was determined using spectroscopic analysis especially the Nuclear Magnetic Resonance (NMR). The investigation of Anthraquinone from *H. corymbosa* resulted in the isolation of two anthraquinones. The compounds were identified as 2-hydroxy-1-methoxyanthraquinones, 3-hydroxy-1,2-dimethoxyanthraquinone.



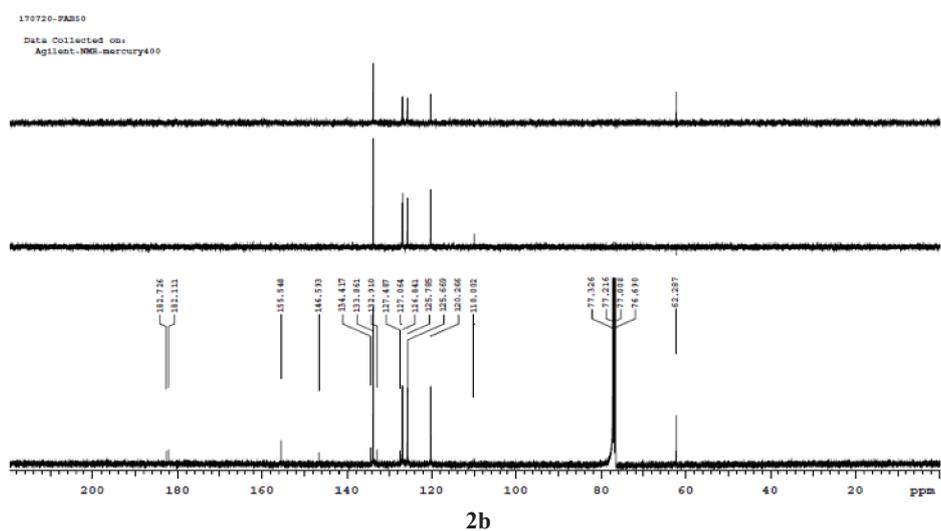
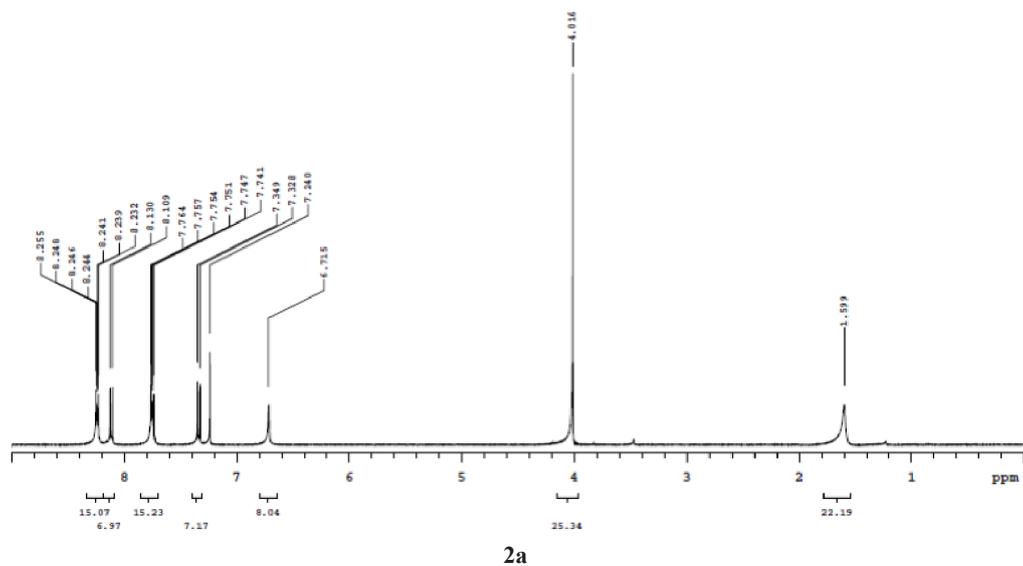
Scheme 1. Synthesis of 2-hydroxy-1-methoxyanthraquinone **1a**, ¹H and ¹³C NMR spectral data (**1b**, **1c**)

Compound **1** was isolated as yellow powder. EI-MS (Scheme 3) spectrum exhibited amolecular ion peak at m/z 254 [M]⁺ [10] correspond with molecular weight 254.241 [11].

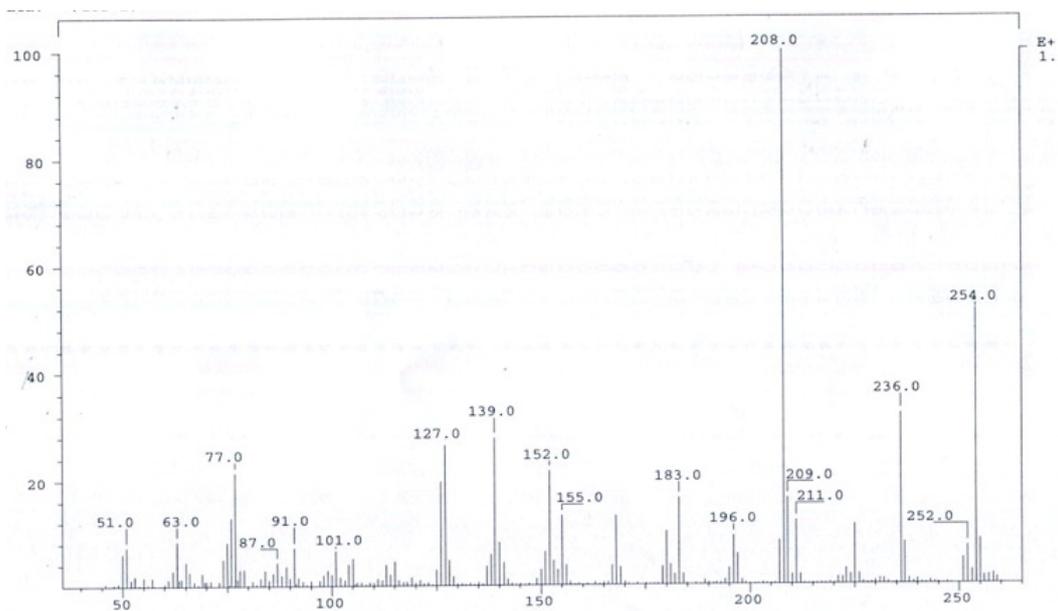
The ¹H NMR spectrum in Scheme **2a** indicated two *ortho*-coupled aromatic protons at δ _H 7.34 (1H, *d*, 8.4 Hz, H-3) and 8.12 (1H, *d*, 8.4 Hz, H-4) of the first ring, which are characteristic signals of the anthraquinone type. Typical aromatic proton signals of the A2B2 substituted ring appeared at δ _H 8.25 (2H, *m*, H-5, H-8) and 7.75 (2H, *m*, H-6, H-7) of the second ring and an aromatic methoxy group signal at δ _H 4.02. The compound **1** was identified as 2-hydroxy-1-methoxyanthraquinone by contrast of its spectral data with data from [10].

The ¹³C NMR spectrum in scheme **2b** indicated the two carbonyl carbons at δ _C 182.7 and 182.1 and six aromatic quaternary carbons comprising one hydroxy-carbon at δ _C 155.6; a carbon connected to a methoxy group at δ _C 146.6 [10].

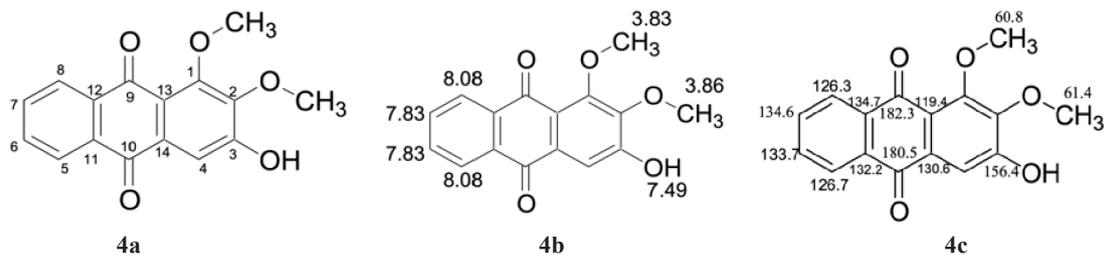
The second anthraquinone compound was isolated as yellow solid with the melting point of 230–232°C and the molecular formula is C₁₆H₁₂O₅ correspond with molecular ion peak at 284 [M]⁺ [12]. The ¹H NMR spectrum for compound **2** in Scheme **4** and Scheme **5a** showed the proton signals of the methoxy group at δ _H 3.83 and 3.86 for 1-OCH₃ and 2-OCH₃. A set A₂B coupled signals δ _H 7.83 assigned to H-5 and H-7, while δ _H 8.08 assigned to H-6 and H-8. The ¹³C NMR spectrum for compound **2** resolved 16 carbon signal, including 2 primary carbon, 5 tertiary carbon and 9 quaternary carbons, and the spectrum showed two conjugated ketones at δ _C 182.3 and 180.5 for C-9 and C-10 [13]. Compound **2** was identified as 3-hydroxy-1,2-dimethoxyanthraquinone [13].



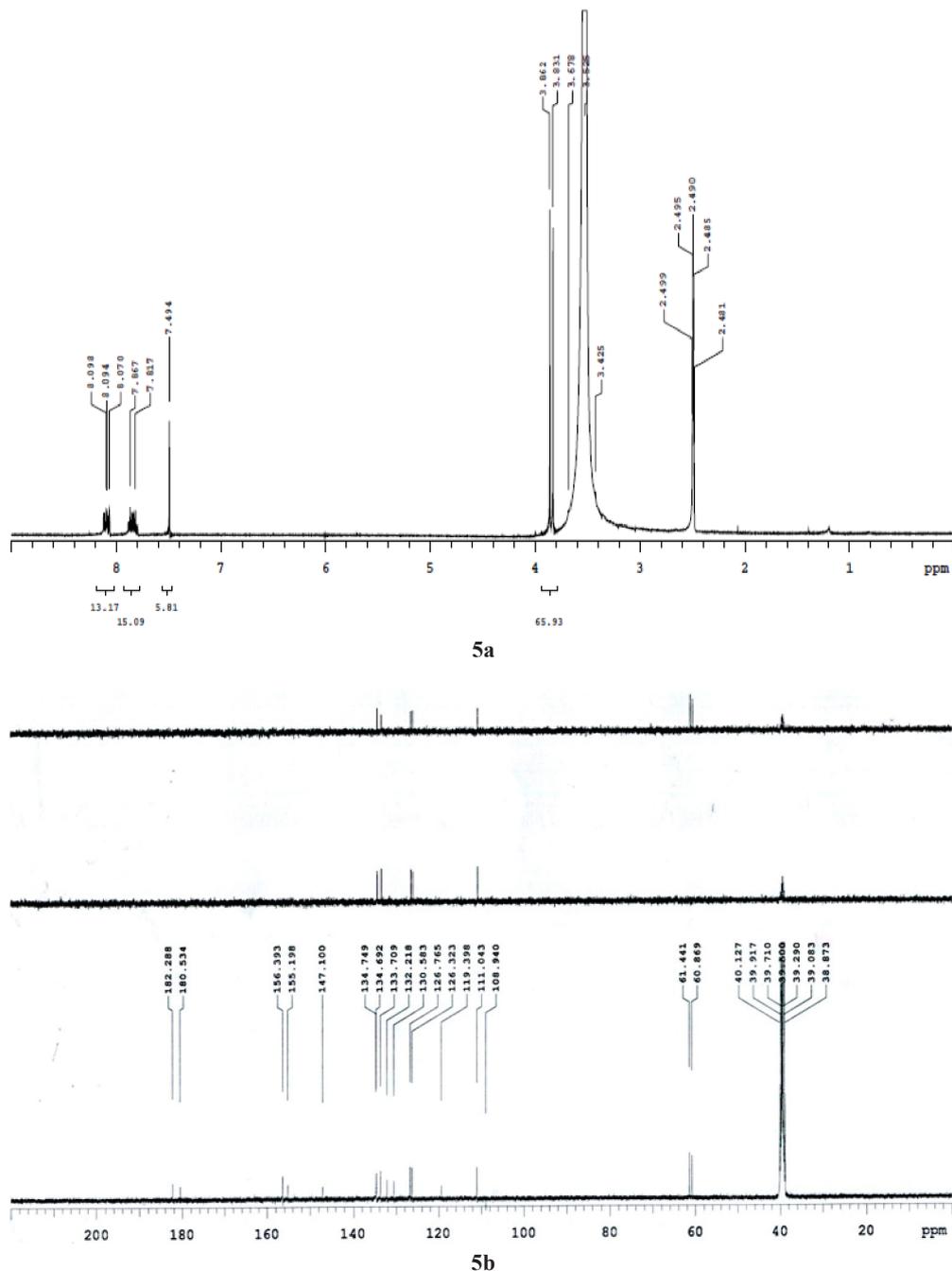
Scheme 2. ¹H NMR spectrum of compound **1** (400 MHz, CDCl₃) **2a**, ¹³C NMR spectrum of compound **1** (100 MHz, CDCl₃) **2b**



Scheme 3. EI-MS spectrum of compound **1**



Scheme 4. Synthesis of 3-hydroxy-1,2-dimethoxyanthraquinone **4a**, ¹H and ¹³C NMR spectral data (**4b**, **4c**)



Scheme 5. ¹H spectrum of compound **2** (400 MHz, DMSO-*d*₆). **5a**, ¹³C NMR spectrum of compound **2** (100 MHz, DMSO-*d*₆). **5b**

Conclusion. The conclusion of this report that studied isolation and identification of anthraquinones extracts from *Hedyotis corymbosa*. Anthraquinones extracted from *Hedyotis corymbosa* identified important compounds which may be used to develop biopharmaceuticals against infectious diseases such as antiviral and antimicrobial activities in future.

Acknowledgement. The authors would like to thank to anonymous reviewers for their insightful suggestions and careful reading of the manuscript and the director of Muhammadiyah Research (RisetMu) Council for Higher Education Research and Development of the Central Leadership of Muhammadiyah. This research was supported by the Hibah Riset Muhammadiyah Batch V with contract number: 0842.00/PMI/I.3/C/2021.

Благодарности. Авторы выражают благодарность рецензентам за внимательное прочтение рукописи и содержательные предложения, а также директору Исследовательского совета Мухаммадии (RisetMu) по исследованиям и разработкам в области высшего образования Центрального руководства Мухаммадии. Работа выполнена при поддержке Hibah Riset Muhammadiyah Batch V номер контракта: 0842.00/PMI/I.3/C/2021.

References

1. Choudhury K. D., Choudhury M. D., Baruah M. Antibacterial activity of some plants belonging to the family rubiaceae: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2012, vol. 1, no. 3, pp. 1179–1194.
2. Ahmad R., Shaari K., Lajis N. H., Hamzah A. S., Ismail N. H., Kitajima M. Anthraquinones from *Hedyotis capitellata*. *Phytochemistry*, 2005, vol. 66, no. 10, pp. 1141–1147. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.02.023>
3. Tikhomirov A., Shtil A., Shchekotikhin A. Advances In the Discovery of Anthraquinone-Based Anticancer Agents. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2017, vol. 13, no. 2, pp. 159–183. <https://doi.org/10.2174/1574892813666171206123114>
4. Zvarych V., Stasevych M., Lunin V., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Vovk M., Novikov V. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione. *Monatshfte Fur Chemie*, 2016, vol. 147, no. 12, pp. 2093–2101. <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1839-y>
5. Parveen S., Shahzad A. A Review on In vitro Culture of *Cassia alata* Linn. (*Senna alata*) : Analysis of Metabolites and Biological Activities. *Journal of Functional and Environmental Botany*, 2015, vol. 5, no. 2, pp. 78. <https://doi.org/10.5958/2231-1750.2015.00016.5>
6. Parvez M. K., Al-Dosari M. S., Alam P., Rehman M. T., Alajmi M. F., Alqahtani A. S. The anti-hepatitis B virus therapeutic potential of anthraquinones derived from *Aloe vera*. *Phytotherapy Research*, 2019, vol. 33, no. 11, pp. 2960–2970. <https://doi.org/10.1002/ptr.6471>
7. Hu Y., Huang W., Luo Y., Xiang L., Wu, J., Zhang Y., Zeng Y., Xu C., Meng X., Wang P. Assessment of the anti-inflammatory effects of three rhubarb anthraquinones in LPS-Stimulated RAW264.7 macrophages using a pharmacodynamic model and evaluation of the structure-activity relationships. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, vol. 273. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114027>
8. Khanal P., Patil B. M., Chand J., Naaz Y. Anthraquinone Derivatives as an Immune Booster and their Therapeutic Option Against COVID-19. *Natural Products and Bioprospecting*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 325–335. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00260-2>
9. Liu Z. M., Jiao Y. Q. 2-Hydroxy-1-methoxyanthraquinone monohydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 2009, vol. 65, no. 7, pp. 1653. <https://doi.org/10.1107/S1600536809021254>
10. Tam K. T., Nguyen T. H. A., Nguyen V. T., Dao D. T., Tran D. Q., Nguyen T. T., Nguyen C. B., Trinh T. T., Tran V. S. Chemical constituents of *Hedyotis piniifolia* wall. collected in Thua Thien Hue. *Vietnam Journal of Science and Technology*, 2018, vol. 56, no. 4, pp. 446–457.
11. Wu L., Wang G., Shen T., Qiang Q., Xue Q., Chen M., Zhang J., Luo Y., Hong Y. M., Chuan L. S., Hu W. Chemical constituents of leaves of *Mahonia bealei*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2018, vol. 54, no. 1, pp. 210–212. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2302-6>
12. Sari D. A., Harijono H., Chang C.-I. Evaluation of antibacterial activities from major bioactive constituents of the whole plant of *Hedyotis corymbosa*. *Advances in Food Science, Sustainable Agriculture and Agroindustrial Engineering*, 2019, vol. 2, no. 2, pp. 39–42. <https://doi.org/10.21776/ub.afssaae.2019.002.02.1>

Information about the authors

Desy Ambar Sari – M. Sc. Faculty of Biotechnology on National Pingtung University of Science and Technology (NPUST), Brawijaya University; Lecturer. Faculty of Agriculture, Universitas Muhammadiyah Mataram, Indonesia. E-mail: desyambars@gmail.com

Nurhayati Nurhayati – Ph. D. Gadjah Mada University; Lecturer. Faculty of Agriculture, Universitas Muhammadiyah Mataram, Indonesia. E-mail: nurhayati.faperta.ummat@gmail.com

Информация об авторах

Дези Амбар Сари – магистр наук. Факультет биотехнологии Национального университета науки и технологий Пиндун (NPUST), Университет Бравиджая; преподаватель. Факультет сельского хозяйства, Университет Мухаммадии Матарам, Индонезия. E-mail: desyambars@gmail.com

Нурхаяти Нурхаяти – доктор философии. Университет Гаджа Мада; преподаватель. Факультет сельского хозяйства, Университет Мухаммадии Матарам, Индонезия. E-mail: nurhayati.faperta.ummat@gmail.com

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ
TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERINGУДК 549.767.19: 661.152
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-73-78>Поступила в редакцию 19.10.2021
Received 19.10.2021**Н. И. Позняк, В. В. Шевчук, Е. О. Осипова***Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ОБОГАЩЕНИЕ ПОЛИГАЛИТОВЫХ РУД С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ГАЛИТА ФЛОТАЦИОННЫМ МЕТОДОМ**

Аннотация. Проведены исследования по флотационному обогащению полигалит-галитовой руды. Определено, что максимальная степень раскрываемости полигалит-галитовой руды на компоненты при измельчении приходится на фракцию (–0,5 мм). Установлено, что обогащение полигалит-галитовой руды возможно методом обратной флотации с использованием в качестве собирателя алкилморфолинов. Установлено, что высокие показатели обогащения полигалит-галитовой руды (извлечение галита 95,41 %) достигаются при значительных расходах собирателя (1600 г/т).

Ключевые слова: обогащение, флотация, полигалит, галит

Для цитирования. Позняк, Н. И. Обогащение полигалитовых руд с высоким содержанием галита флотационным методом / Н. И. Позняк, В. В. Шевчук, Е. О. Осипова // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 73–78. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-73-78>

N. I. Pozniak, V. V. Shevchuk, E. O. Osipova*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***FLOTATION ENRICHMENT OF POLYHALITE ORES WITH A HIGH HALITE CONTENT**

Abstract. Studies on the flotation enrichment of polyhalite-halite ore have been carried out. It was determined that the maximum degree of disclosure of polyhalite-halite ore to the components during grinding falls on the fraction (–0.5 mm). It was established that the enrichment of polyhalite-halite ore is possible by the method of reverse flotation using alkylmorpholine as a collector. It was established that high levels of enrichment of polyhalite-halite ore (recovery of halite 95.41 %) are achieved at high dosage of the collector (1600 g/t).

Keywords: enrichment, flotation, polyhalite, halite

For citation. Pozniak N. I., Shevchuk V. V., Osipova E. O. Flotation enrichment of polyhalite ores with a high halite content // *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 73–78 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-73-78>

Введение. Полигалит по химическому составу представляет собой кристаллогидрат формулы $K_2SO_4 \cdot MgSO_4 \cdot 2CaSO_4 \cdot 2H_2O$ и применяется в сельском хозяйстве в качестве калийно-магниевого удобрения, а также является сырьем для синтеза сульфата калия, сульфата магния и калимагнезии.

Залежи полигалитсодержащих пород обнаружены в России, Германии, Великобритании, Китае, США и других странах [1]. Полигалитсодержащие породы, как правило, представлены полигалитовыми частицами и частицами почти чистого галита. Содержание галита в исследуемых полигалитовых рудах составляет от долей процентов до 50 %. Для последующего использования и переработки необходимо удалить галит из полигалитсодержащих пород, так как удаление галита из конечных продуктов вызывает большие трудности и связано со значительными потерями основных продуктов.

Согласно литературным данным, существуют различные пути разделения галита и полигалита: гравитационные, методы отсадки, отмывка водой, флотационные [2–5]. Гравитационные методы основаны на разделении полигалита и галита в тяжелой жидкости на плотностные фракции. В качестве тяжелых жидкостей могут использоваться тяжелые суспензии – магнетит, барит др. Данный способ разделения является трудоемким, требуется восстановление и возврат тяжелых суспензий в процесс. Кроме того, наблюдаются значительные потери полигалита с легкой фракцией и низкий выход его с тяжелой фракцией, значительные потери утяжелителя с обогащенной и пустой породами [2].

В работе [3] предлагается отделять хлорид натрия от полигалита методом отсадки, основанным на разности удельной массы минералов (галит – 2,17, полигалит – 2,9). Хлорид натрия отделяют в виде твердого отхода, содержащегося до 50 % в руде. Полигалит отмывают от оставшегося хлорида натрия водой или водой с добавкой шенитового маточного щелока. Наиболее простой и достаточно эффективный – это метод отмывки галита из полигалитовой руды. Этот метод основывается на различной растворимости галита и полигалита в воде. Полигалитовые руды характеризуются низкой растворимостью и медленной скоростью растворения, в отличие от галита, который хорошо и быстро растворим в воде [4, 5]. Однако следует отметить, что данный метод хорош для полигалитовых руд, содержащих небольшое количество галита (до 10–15 %), при более высоком содержании галита образуется большое количество жидких отходов – рассолов NaCl, что является экономической и технической проблемой их утилизации и требует больших энергетических и материальных затрат.

В литературе практически отсутствуют исследования по флотационному обогащению полигалитовых руд. Поэтому цель данной работы – изучение возможности флотационного обогащения полигалитовых руд.

Экспериментальная часть. Для использования флотационного метода обогащения полигалит-галитовой руды необходимо иметь информацию о структуре и составе солевой руды для выбора целесообразных технологических методов и приемов ее переработки и оценки раскрываемости руды в процессе ее механической предподготовки. В этой связи изучили степень раскрываемости полигалит-галитовой руды при измельчении и распределении по классам крупности от 5 до менее 0,063 мм; изучен фазовый состав измельченного рудного материала; установлено, в каком классе крупности частиц происходит наиболее полное раскрытие руды на составляющие компоненты.

Для выполнения данного эксперимента взяли пробу крупнокусковой полигалит-галитовой руды, произвели дробление на щековой дробилке с заданной скоростью и ее рассев на ситах-классификаторах. В результате получили образцы с частицами различной крупности: от +5 до менее 0,063 мм и определили массу каждого класса руды. Полученные данные представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Распределение массы, фазового состава и насыпной плотности образцов полигалит-галитовой руды по классам крупности

T a b l e 1. Distribution of mass, phase composition and bulk density of polyhalite-halite ore samples by size classes

Номер образца	Класс крупности, мм	Масса, г	Масса, %	Насыпная плотность, г/см ³	Фазовый состав, %		Изменение содержания галита в образцах ΔС NaCl, %
					полигалит	галит	
1	–5...+3	451,45	31,5	1,24	90,9	9,1	
2	–3...+2	214,48	15,0	1,25	85,0	15,0	6,0
3	–2...+1	300,22	20,9	1,22	77,4	22,6	7,6
4	–1...+0,5	184,17	12,8	1,18	69,5	30,5	7,9
5	–0,5...+0,25	112,96	7,9	1,22	40,1	59,9	29,4
6	–0,25...+0,1	63,66	4,4	1,18	76,3	23,7	36,9
7	–0,1...+0,063	33,10	2,3	1,18	84,8	15,2	8,4
8	–0,063	74,66	5,2	0,99	90,1	9,9	5,3
	Общая фракция	1434,70	100,0				

Содержание галита и полигалита в измельченной полигалит-галитовой руде в зависимости от класса крупности материала представлено на рис. 1. Дифференциальное изменение содержания галита в порошках полигалит-галитовой руды различного класса крупности показано на рис. 2. Как видно, максимальное раскрытие руды на составные компоненты приходится на порошки среднего класса крупности (–0,5...+0,25) мм, а также в классах от –2 до +0,5 мм, что связано с меньшей твердостью галита по сравнению с полигалитом. Содержание галита в классах порошков менее 0,25 мм понижается в связи с его меньшей удельной массой 2,18 г/см³, тогда как удельная масса полигалита составляет 2,70–2,78 г/см³.

Кривая дифференциального приращения и убывания содержания галита в отдельных фракциях показывает, что оно происходит равномерно: по 6–8 % за исключением двух экстремальных точек, когда его количество возрастает и убывает на 30–36 %. В этих позициях происходит наиболее полное разделение руды на галит и полигалит.

Повышенное содержание полигалита в крупных фракциях обусловлено более высокой твердостью минерала полигалита (3–3,5) по сравнению с галитом (2–2,5), поэтому в первую очередь при измельчении разрушается галит. Таким образом, максимальная раскрываемость полигалит-галитовой руды на компоненты – галит и полигалит – приходится на класс крупности –0,5 мм, который предлагается использовать для изучения флотационного обогащения полигалит-галитовой руды.

Полигалит-галитовая руда, измельченная до фракции –0,5 мм, по минеральному составу представлена полигалитом – 80,41 %, галитом – 19,19 % и не растворимым в воде остатком – 0,4 %. Рентгенофазовый анализ исследуемой руды представлен на рис. 3 и он подтверждает состав руды, полученный химическим методом.

Исследования флотационного обогащения полигалитовой руды проводили во флотационной машине механического типа «Механобр» с объемом камеры 150 см³. Соотношение Т:Ж составляло 1:3. Оптимальное время флотации 5 мин. Для анализа продуктов флотационного обогащения проводили химический анализ на ионы натрия и калия пламенно-фотометрическим методом по ГОСТ Р 54730-2011, на ионы магния и кальция по ГОСТ Р 54352-2011, на хлор-ионы по ГОСТ 33769-2016 и сульфат-ионы по ГОСТ Р 54353-2011. Для подтверждения минерального состава полученных продуктов использовали рентгенофазовый анализ.

Флотационные исследования проводили методом обратной флотации, который заключается в выделении галита в пенный продукт. В качестве собирателя галита при флотационном выде-

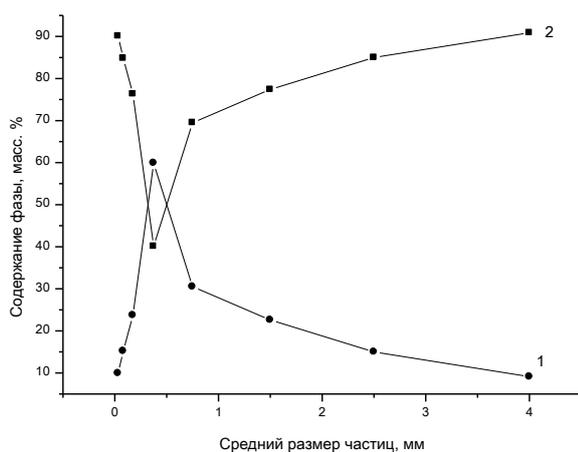


Рис. 1. Изменение содержания галита (1) и полигалита (2) в измельченной полигалит-галитовой руде в зависимости от класса крупности материала

Fig. 1. Changes in the content of halite (1) and polyhalite (2) in grinded polyhalite-halite ore depending on the size class of the material

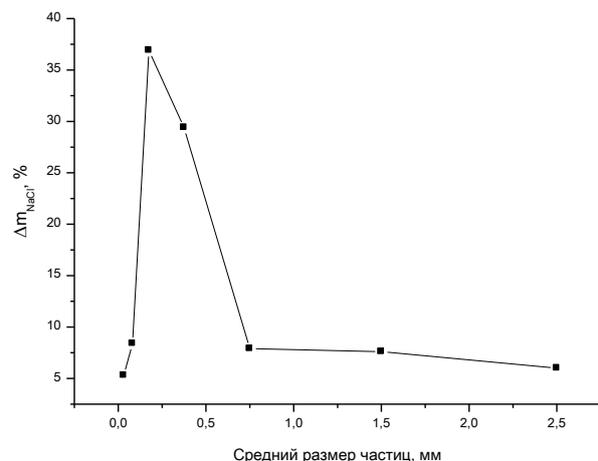


Рис. 2. Дифференциальное изменение содержания галита в образцах полигалит-галитовой руды различного класса крупности

Fig. 2. Differential change in the halite content in samples of polyhalite-halite ore of various size classes

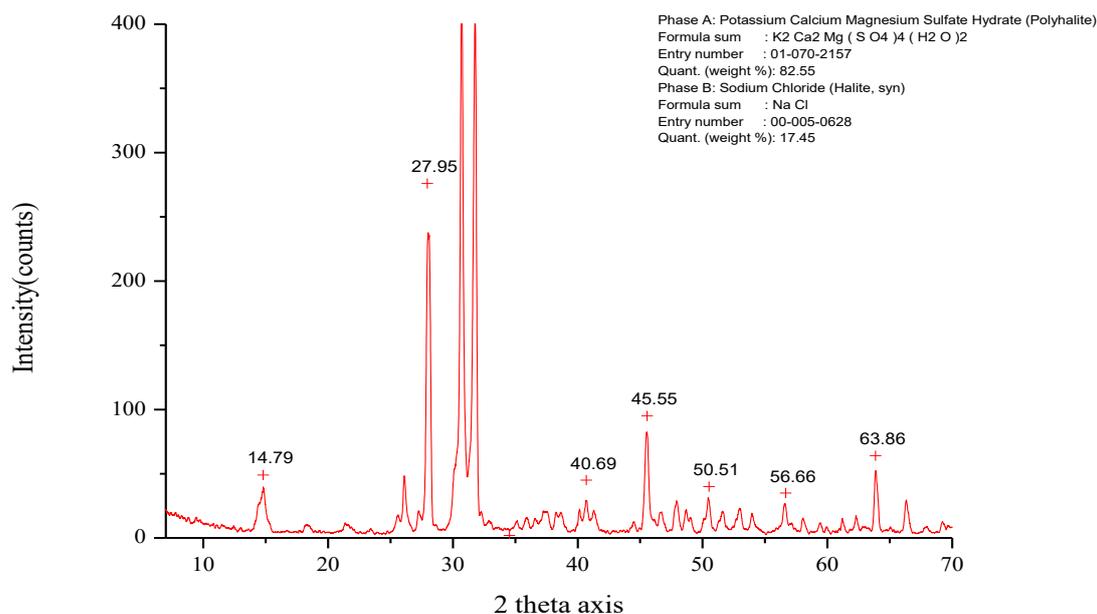
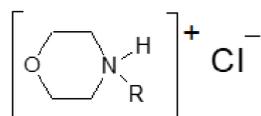


Рис. 3. Дифрактограмма полигалитовой руды

Fig. 3. Diffractogram of polyhalite ore

лени карналлитовых руд в промышленном масштабе наибольшее распространение получили алкилморфолины. Использование N-алкилморфолинов в качестве собирателя хлорида натрия (галита) было предложено еще в 50–60-е годы прошлого столетия [6]. В практике этот реагент нашел промышленное применение для флотации галита на калийных предприятиях Израиля («Dead Sea Works» Co) и Иордании («Arab Potash» Co) для переработки садовых солей Мертвого моря [7]. В России на ОАО «Сильвинит» с использованием процесса флотации галита N-алкилморфолином разработана технология флотационного обогащения карналлитовых руд Верхнекамского месторождения с получением обогащенного карналлита в виде камерного продукта галитовой флотации [8, 9].

Структура морфолина имеет симметричную форму в виде «седла» (Z-структура), которая стабилизирована внутренними –NH–H-водородными связями. Благодаря этому при взаимодействии с кислотами образуется устойчивая солевая форма, хорошо растворимая в воде [10]:



Для исследований использовали 2 %-ный водный раствор солянокислой соли алкилморфолина. На первом этапе работы проведены исследования по подбору маточника для флотационного обогащения полигалит-галитовой руды. Маточник должен, во-первых, не растворять соли, во-вторых, не изменять структуру и свойства составляющих руду минералов.

Как правило, флотацию растворимых руд проводят в насыщенных растворах, полученных при растворении самой руды. В нашем случае полигалит является труднорастворимым минералом, поэтому в качестве жидкой фазы образуется маточник, насыщенный по хлориду натрия (24,5 %) с небольшим содержанием ионов K⁺ и Mg²⁺ (до 1 %). Однако при флотации в таком маточнике обогащенный камерный полигалитовый продукт после фильтрации до 7 %-ной влажности будет дополнительно содержать ≈ 2,45 % хлорида натрия из маточника.

Флотировать в маточнике, насыщенном по хлориду калия (чтобы предотвратить растворение полигалита), нельзя, так как в нем будет растворяться хлорид натрия из руды. В конечном счете получим маточник, насыщенный по хлоридам калия и натрия, как при флотации сильвина из сильвинитовых руд. Концентрация хлорида натрия в таком маточнике составляет 20,3 %, что

также приведет к дополнительному загрязнению продукта хлоридом натрия. Только в присутствии ионов магния не будет растворяться как полигалит, так и хлорид натрия, поэтому в качестве жидкой фазы можно использовать маточник, насыщенный по хлориду магния. Согласно литературным данным [7, 11], для повышения извлечения галита в пенный продукт и для снижения потерь полезных компонентов насыщенный по хлориду магния маточник подкисляют соляной кислотой до pH 3–4. Таким образом, для исследования флотационного обогащения полигалит-галитовой руды использовали маточник, насыщенный по хлориду магния с плотностью 1290 кг/м³ и pH 3–3,5.

Результаты флотации галита из полигалитовой руды с применением собирателя алкилморфолина марки Armofofle 619 представлены в табл. 2. Показано, что используя алкилморфолин в качестве собирателя хлорида натрия, обогащать полигалитовую руду можно только при высоких расходах реагента. Флотация хлорида натрия начинается при расходе 800 г/т руды, при котором его извлекается в пенный продукт 20,76 %. Увеличение расхода алкилморфолина до 1600 г/т руды позволяет получить обогащенный камерный полигалитовый продукт с содержанием полигалита 98,82 % и хлорида натрия – 1,14 %, при этом в пенный продукт извлекается 95,41 % хлорида натрия. Потери полигалита с ростом расхода собирателя хлорида натрия также увеличиваются от 0,85 % при расходе его 800 г/т руды (малый выход пенного продукта) до 4,82 % при 1600 г/т руды.

Т а б л и ц а 2. Влияние расхода алкилморфолина Armofofle 619 на флотацию галита из полигалитовой руды (содержание NaCl (галита) – 19,19 %, полигалита – 80,41 %, н.о. – 0,4 %)

Table 2. Effect of the consumption of Armofofle 619 alkylmorpholine on the flotation of halite from polyhalite ore (NaCl (halite) – 19.19 %, polyhalite – 80.41 %, n. o. – 0.4 %)

Номер образца	Расход Armofofle 619, г/т руды	Продукт	Технологические показатели флотации, %				
			выход	NaCl		Полигалит	
				содержание	извлечение	содержание	извлечение
1	800	пенн	4,72	87,40	20,76	14,48	0,85
		кам	95,28	15,96	79,24	83,68	99,15
2	1000	пенн	9,63	83,10	41,70	15,45	1,85
		кам	90,37	12,38	58,30	87,33	98,15
3	1200	пенн	14,86	82,90	64,20	15,37	2,84
		кам	85,14	8,07	35,80	91,76	97,16
4	1400	пенн	19,58	81,70	83,36	16,39	3,99
		кам	80,42	3,97	16,64	96,00	96,01
5	1600	пенн	22,55	81,18	95,41	17,18	4,82
		кам	77,45	1,14	4,59	98,82	95,18

Заключение. Изучена обогатимость полигалит-галитовой руды флотационным способом. Показано, что максимальная раскрываемость полигалит-галитовой руды происходит при дроблении руды до фракции –0,5 мм. Установлено, что флотацию галита из полигалит-галитовой руды необходимо осуществлять в насыщенном по хлориду магния рассоле с плотностью 1290 кг/м³ и pH 3–4, в качестве собирателя необходимо использовать солянокислую соль алкилморфолина в виде 2 %-ного водного раствора. Показано, что при значительных расходах (до 1600 г/т) собирателя достигаются высокие показатели обогащения полигалит-галитовой руды – извлечение галита достигает 95,41 % при содержании в полигалите 1,14 %.

Список использованных источников

1. Баталин, Ю. В. Полигалитовые породы – новое сырье для производства дефицитных сульфатных калийно-магниевых удобрений / Ю. В. Баталин, А. К. Вишняков, Д. Р. Шакирзянова // Разведка и охрана недр. – 2007. – № 11. – С. 29–33.
2. Хуснутдинов, В. А. Отделение полигалитовой породы от галита / В. А. Хуснутдинов, А. К. Вишняков, Д. Р. Шакирзянова // Вестн. Казан. технол. ун-та. – 2006. – № 3. – С. 59–64.
3. Способ получения шенита и сульфата калия из полигалита: а. с. 553212 СССР / В. В. Вязовов, И. Д. Соколов, М. И. Муратова, А. А. Нечаева. – Оpubл. 12.07.1977.

4. Conley, J. E. Potash salts from Texas New Mexico polyhalite deposits / J. E. Conley, E. P. Partridge. – Washington, 1944. – 253 p.
5. Исследование процессов отмывки и выщелачивания в технологии получения сульфатных калийных удобрений из полигалитовых руд / О. Г. Стефанцова [и др.] // Вестн. ПНИПУхим. технология и биотехнология. – 2013. – № 2. – С. 49–61.
6. Flotation concentration of halite: pat. 3032198 USA / J. L. Keen, J. W. Opie. – Publ. date 01.05.1962.
7. Abu-Hammatte, Z. S. H. Carnallite froth flotation optimization and flotation cells efficiency in the Arab Potash Company, Dead Sea, Jordan / Z. S. H. Abu-Hammatte, A. M. Al-Amr // Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review. – 2008. – Vol. 29, N 3. – P. 232–257. <https://doi.org/10.1080/08827500801997894>
8. Разработка технологии флотационного обогащения карналлитовых руд / С. Н. Титков [и др.] // Обогащение руд. – 1997. – № 1. – С. 20–23.
9. Титков, С. Н. Технология и физико-химические особенности флотации водорастворимых минералов / С. Н. Титков // Обогащение руд. – 2002. – № 1. – С. 10–15.
10. Эльдерфилд, Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфилд. – М.: Изд-во ин. лит-ры, 1960. – 611 с.
11. Желнин, А. А. Теоретические основы и практика флотации калийных солей / А. А. Желнин. – Л.: Химия, 1973. – 184 с.

References

1. Batalin Yu.V., Vishnyakov A. K., Shakirzyanova D. R. Polyhalite breed – new raw material for the production of the deficient potassium-magnesium sulfate fertilizers. *Razvedka I okhrana nedr = Prospect and protection of mineral resources*, 2007, no. 11, pp. 29–33 (in Russian).
2. Husnutdinov V. A., Vishnyakov A. K., Shakirzyanova D. R. The separation of polyhalite ore from halite. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta = Bulletin of the Kazan Technological University*, 2006, no. 3, pp. 59–64 (in Russian).
3. Vyazovov V. V., Sokolov I. D., Muratova M. I., Nechaeva A. A. *Method of obtaining schoenite and potassium sulfate from polyhalite*. Author's certificate of the USSR no. 553212, 1977 (in Russian).
4. Conley J. E., Partridge E. P. *Potash salts from Texas New Mexico polyhalite deposits*. Washington, 1944. 253 p.
5. Stefantsova O. G., Rupcheva V. A., Volkova E. Yu., Rassudihina E. L., Poilov V. Z. A Study of washing and leaching processes in the production of the sulfate potassium fertilizer from polyhalite ores. *Vestnik PNIPIU. Khimicheskaya tekhnologiya I biotekhnologiya = PNIPIU Bulletin. Chemical Technology and Biotechnology*, 2013, no. 2, pp. 49–61 (in Russian).
6. Keen J. L., Opie J. W. *Flotation concentration of halite*. Patent no. 3032198 USA, 1962.
7. Abu-Hammatte Z. S. H., Al-Amr A. M. Carnallite froth flotation optimization and flotation cells efficiency in the Arab Potash Company, Dead Sea, Jordan. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 232–257. <https://doi.org/10.1080/08827500801997894>
8. Titkov S. N., Sabirov R. Kh., Panteleeva N. N., Kololeev N. V. Development of technology for flotation enrichment of carnallite ores. *Obogashchenie rud*, 1997, no 1, pp. 20–23 (in Russian).
9. Titkov S. N. Technology and physico-chemical features of flotation of water-soluble minerals. *Obogashchenie rud*, 2002, no 1, pp. 10–15 (in Russian).
10. Elderfield R. *Heterocyclic compounds*. Wiley, 1950. 611 p.
11. Zhelnin A. A. *Theoretical foundations and practice of flotation of potassium salts*. Leningrad, Khimiya Publ., 1973. 184 p. (in Russian).

Сведения об авторах

Позняк Наталья Иосифовна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: natali_pozniak@mail.ru

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

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

Information about the authors

Pozniak Natallia I. – 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: natali_pozniak@mail.ru

Shevchuk Viacheslau V. – 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

Osipova Elena O. – 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: osipovaelena81@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 625.768.6
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-79-85>

Поступила в редакцию 21.10.2021
Received 21.10.2021

Д. В. Чередниченко¹, П. Д. Воробьев¹, В. В. Шевчук¹, Е. В. Воробьева¹,
Ю. В. Липай¹, А. С. Стромский²

¹Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
²ООО «ЕвроХим–Проект», Санкт-Петербург, Россия

СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ДИСПЕРСИЙ В ДИНАМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Аннотация. Изучены особенности процессов структурообразования дисперсий сульфата и хлорида калия в присутствии связующих добавок различной природы. Показано, что наиболее эффективно процесс структурообразования протекает в присутствии комплексной добавки, содержащей тонкодисперсный глинистый компонент и высокомолекулярный полимер. Сделаны предположения о механизме структурообразования и оптимизирован процесс введения добавки в дисперсную систему.

Ключевые слова: сульфат калия, хлорид калия, дисперсная система, пластическая прочность, структурообразование

Для цитирования. Структурообразование минеральных дисперсий в динамических условиях / Д. В. Чередниченко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 79–85. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-79-85>

D. V. Cherednichenko¹, P. D. Vorobiov¹, V. V. Shevchuk¹, E. V. Vorobieva¹, Yu. V. Lipai¹, A. S. Stromsky²

¹Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
²EuroChem–Project, Saint-Petersburg, Russia

STRUCTURE FORMATION OF MINERAL DISPERSIONS IN DYNAMIC CONDITIONS

Abstract. The features of the structure formation processes of potassium sulfate and chloride dispersions in the presence of various binding additives have been studied. It has been shown that the process of structure formation proceeds most effectively in the presence of a complex additive containing a finely dispersed clay component and a high molecular weight polymer. Mechanism of structure formation and the optimized process of additive introduction into the dispersed system is discussed.

Keywords: potassium sulfate, potassium chloride, dispersed system, plastic strength, structure formation

For citation. Cherednichenko D. V., Vorobiov P. D., Shevchuk V. V., Vorobieva E. V., Lipai Yu. V., Stromsky A. S. Structure formation of mineral dispersions in dynamic conditions // *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 79–85 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-79-85>

Введение. Результаты исследования структурообразования минеральных дисперсий и определение влияния условий процесса на физико-химические и механические характеристики дисперсий составляют основу для активно развивающегося научного направления управляемого структурообразования. Данный термин относится главным образом к прогнозированию влияния различных факторов на свойства дисперсной структуры в заданных условиях. Факты управляемого структурообразования минеральных удобрений часто встречаются в производственной практике, но, как правило, они не имеют объективного описания, убедительных объяснений, обобщений и рассматриваются в качестве эмпирических.

Согласно классическим представлениям коллоидной химии прочность гранулированных материалов как капиллярно-пористых структур зависит от количества и прочности единичных контактов между частицами [1, 2]. Условно можно выделить три типа структур, формирующихся на различных стадиях процесса в зависимости от способа взаимодействия частиц: структуры с точечными контактами между частицами в результате действия Ван-дер-Ваальсовых и электростатических сил; структуры с коагуляционными контактами между частицами за счет капиллярных сил, обусловленных присутствием жидкой фазы, и, наконец, конденсационные струк-

туры с фазовыми контактами, образующиеся после отверждения прослойки между частицами дисперсной фазы. Формирование твердофазных контактов может осуществляться за счет кристаллизации растворенного вещества увлажненной твердой фазы или, например, при отверждении полимерных связующих добавок на поверхности частиц [3, 4].

На практике процесс структурообразования (гранулирования) может осуществляться различными методами: прессование, окатывание (агломерация), экструзия и другие, и выбор того или иного метода применительно к конкретной дисперсной системе является достаточно сложной задачей. Для гранулирования солевых дисперсий, в частности хлорида и сульфата калия, наибольшее распространение получил метод прессования с различными вариантами предварительной подготовки шихты и (или) химической обработки. Известны способы, когда продукт, поступающий на гранулирование, обрабатывают водой или водяным паром, водными растворами сульфата аммония, сульфатом кальция и фосфорной кислотой, полифосфатом, кремнийорганическими веществами, полиакриламидом, лигносульфонатами и т. д. [5–8].

При структурообразовании в динамических условиях непрерывное движение дисперсного материала приводит, с одной стороны, к формированию и росту агрегатов (гранул), с другой – к разрушению наименее прочных из них. При одновременном протекании этих противодействующих процессов образуются близкие по форме, размеру и свойствам гранулы.

Структурообразование высококонцентрированных дисперсных систем в статических и динамических условиях имеет принципиальные отличия на стадиях взаимодействия частиц дисперсной фазы и стабилизации структуры. Использование закономерностей, выявленных для процессов одного направления, неприемлемо для другого.

Структурообразование в динамических условиях имеет ряд особенностей. В данном случае формирование агрегатов (зародышеобразование) и их укрупнение за счет наслоения частиц на центры зародышеобразования осуществляется самопроизвольно посредством действия капиллярных сил, тогда как прессование требует значительного внешнего давления для уплотнения частиц. На практике использование метода структурообразования в динамических условиях позволяет значительно снизить энергопотребление и получить агрегаты шарообразной формы.

Несмотря на значительное количество публикаций по гранулированию порошкообразных материалов, вопросы структурообразования солевых дисперсий в динамических условиях и влияние химических реагентов различных классов на свойства гранул остаются малоизученными. В данной статье представлены результаты исследования влияния органических (полимерных) добавок и каолина на реологические и физико-химические свойства солевых дисперсий хлорида и сульфата калия в процессе структурообразования в динамических условиях.

Экспериментальная часть. В работе использовали хлорид и сульфат калия марки «х. ч.». Для проведения опытов по грануляции из объема материала путем отсева была выделена фракция 0,25–0,35 мм.

В качестве минеральной связующей добавки использовали каолин (каталожный номер 18616, Мерс, Германия) с плотностью 2,8 г/см³ и удельной поверхностью по низкотемпературной адсорбции азота 15 м²/г. В качестве водорастворимого органического связующего использовали полиакриламид с молекулярной массой 1,2·10⁴ (П1); 5,0·10⁵ (П2); 1,4·10⁷ (П3) (Ashland).

Структурообразование солевой дисперсии проводили на лабораторном барабанном грануляторе при одинаковых условиях (скорость вращения барабана – 40 об./мин, время – 15 мин, температура – 22±2 °С, влажность материала – 12–16 мас.%). Влажные гранулы сушили в лабораторном сушильном шкафу при температуре 110 °С до влажности не более 0,1 %. Статическую прочность гранул (*S*, МПа) определяли измерением среднего усилия разрушения 20 гранул на приборе ИПГ-1.

Физико-химические и реологические свойства дисперсий определяли по известным методикам [9, 10]; величину пластической прочности (*P*, МПа) и предельное напряжение сдвига – с использованием конического пластометра по максимальному значению силы сопротивления, возникающей при погружении конуса в образец под действием нагрузки, отнесенной к единице площади соприкосновения с системой.

Электронно-микроскопическое изображение осадков получали с использованием электронного сканирующего микроскопа JSM-5610 6 LV с системой химического анализа EDXJED-2201 JEOL (Япония).

Результаты и их обсуждение. Процесс структурообразования дисперсий в динамических условиях условно состоит из нескольких основных стадий: взаимодействие дисперсии с жидкой фазой с образованием коагуляционных структур; формирование пластичных агрегатов; стабилизация структуры агрегатов за счет образования прочных фазовых контактов между частицами дисперсной фазы [11, 12]. При постоянном перемещении частиц, которое приводит одновременно к образованию и разрушению агрегатов, реализация контактного взаимодействия между частицами требует определенного уровня влажности.

На кривой зависимости пластической прочности дисперсий сульфата и хлорида калия от влажности (рис. 1) можно выделить несколько участков, соответствующих определенному состоянию увлажненной дисперсии. Из рис. 1 видно, что при влажности солевых дисперсий выше 2–3 % их пластическая прочность увеличивается в 3–4 раза и далее медленно возрастает в интервале влажности от 3 до 10–12 %. Можно предположить, что при увеличении влажности жидкостные «мостики» сливаются, заполняя пространство между частицами. Жидкостные мениски, образующиеся на выходе капилляров, оказывают всасывающее действие на жидкость, находящуюся внутри смачиваемого материала [13, 14]. Твердые частицы удерживаются за счет капиллярных сил на границе жидкость–воздух на поверхности образовавшихся агрегатов. При повышении влажности, когда дисперсная система переходит в так называемое «капиллярное» состояние, наблюдается резкое увеличение пластической прочности, зависимость пластической прочности от влажности носит экстремальный характер. Для дисперсий хлорида и сульфата калия «капиллярное состояние» достигается в интервале влажности 12–15 %.

Дальнейшее увлажнение дисперсии вызывает уменьшение пластической прочности, что связано с ослаблением взаимодействия между частицами вследствие увеличения толщины прослоек жидкости между ними. С ростом содержания жидкой фазы система переходит в состояние суспензии.

Пластическая прочность дисперсии хлорида калия несколько больше, чем суспензии сульфата калия, что, вероятно, обусловлено большей растворимостью KCl. Растворяясь в дисперсной среде, соль увеличивает ее вязкость и поверхностное натяжение, что при схожести прочих физико-механических свойств дисперсии вызывает увеличение силы капиллярного взаимодействия. Частичное растворение твердых частиц одновременно увеличивает объемную долю жидкости в системе и обуславливает более ранний переход суспензии хлорида калия в капиллярное состояние.

Гранулы, полученные в процессе структурообразования солевых дисперсий в динамических условиях, характеризуются относительно невысокой статической прочностью (0,15–0,2 МПа), причем прочность увеличивается в интервале значений влажности, которые соответствуют максимальным значениям пластической прочности. Прочность гранул, полученных из хлорида калия, за счет большей растворимости и, как следствие, большего количества вещества, участвующего в образовании солевых мостиков между отдельными частицами, оказывается выше – до 0,3 МПа.

В процессе структурообразования в динамических условиях соотношение между

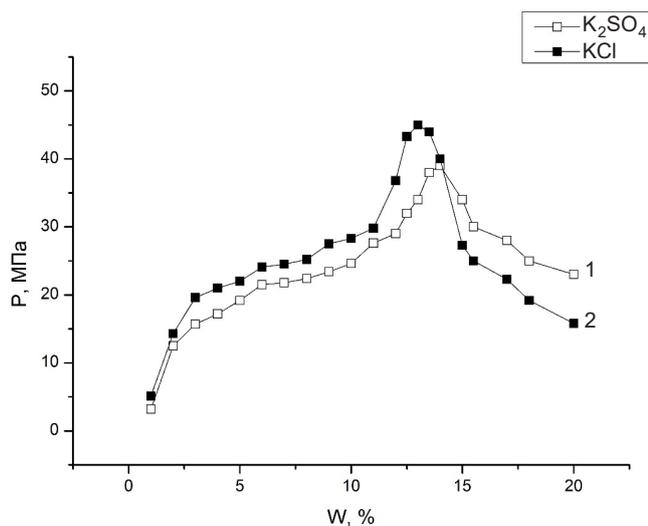


Рис. 1. Пластическая прочность дисперсий сульфата (1) и хлорида (2) калия в зависимости от влажности

Fig. 1. Plastic strength of potassium sulfate (1) and chloride (2) dispersions vs. humidity

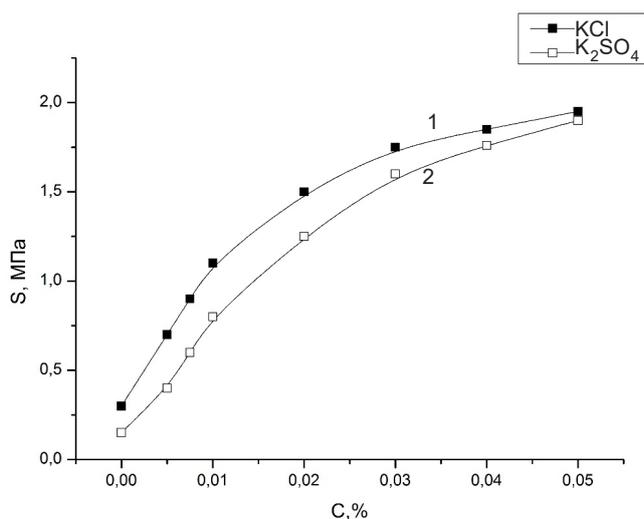


Рис. 2. Прочность гранул хлорида (1) и сульфата (2) калия в зависимости от содержания полимера ПЗ

Fig. 2. Strength of granules of potassium chloride (1) and sulfate (2) depending on the content of polymer P3

15–20 % при использовании ПЗ по сравнению с П1 в процессе структурообразования и с повышением прочности отдельных контактов вследствие образования полимерных мостиков между частицами. Максимальное увеличение прочности наблюдается при содержании полимера в дисперсии 0,03–0,04 % (0,3–0,4 г/кг). Прочность гранул, полученных из дисперсии хлорида калия, выше, чем из сульфата калия. По мере увеличения количества полимерного связующего эта разница уменьшается.

В общем случае характер капиллярного взаимодействия между частицами дисперсии определяется не только количеством воды в точках контакта, но числом и прочностью контактов в единице объема материала, что зависит от размера частиц. При относительно небольшом содержании мелких частиц «зазоры» между крупными зёрнами остаются практически свободными. Поэтому сравнительно большое среднеэффективное расстояние между частицами обуславливает пониженную прочность сцепления. При увеличении содержания мелких частиц структура материала становится более плотной, ее прочность возрастает.

Результаты исследования влияния глинистых минералов на физико-механические свойства гранул, полученных из солевых дисперсий, показали увеличение прочности гранул на 25–40 % – до 0,4–0,6 МПа, при введении 15–25 % (150–250 кг/т гранулята) каолина. Дальнейшее увеличение количества глинистого компонента требует существенного повышения влажности смеси, увеличивает пылимость гранулированных продуктов и снижает содержание в грануле основного компонента, при этом увеличение прочности не превышает 10–15 %.

Введение в солевую дисперсию комплексной органо-минеральной добавки, полученной флокуляцией каолина полимером ПЗ, приводит к изменению физико-химических и реологических свойств дисперсий хлорида и сульфата калия (таблица). При влажности, соответствующей «капиллярному» состоянию солевых дисперсий, увеличивается сопротивление вращательному срезу, сцепление между частицами, угол внутреннего трения и модуль деформации, что свидетельствует об упрочнении структуры. Полимер, введенный на стадии флокуляции глины, адсорбируется на поверхности глинистых частиц и соединяет их в агрегаты (флокулы). Введение флокул и влаги в солевую дисперсию и динамические условия процесса структурообразования способствуют формированию коагуляционных и конденсационно-кристаллизационных контактов между частицами дисперсии.

Для структур, формирующихся при введении в солевую дисперсию глинистых минералов (5–10 % или 50–100 г/кг), в частности каолина, и полиакриламида (0,03 % или 0,3 г/кг), как показали наши исследования, при увеличении продолжительности и интенсивности перемеши-

образованием, ростом и разрушением агрегатов зависит от прочности коагуляционных контактов между частицами дисперсной фазы, что в свою очередь определяется физико-химическими свойствами межфазной жидкости. Для повышения эффективности структурообразования дисперсии хлорида калия в работе использовали полиакриламид с различной молекулярной массой. Как показали результаты исследования, увеличение молекулярной массы полимера приводит к повышению прочности гранул, полученных из дисперсий хлорида и сульфата калия, и уменьшению содержания тонкодисперсных фракций продукта на 10–15 %.

С увеличением содержания полимера в дисперсии прочность гранул возрастает как для ПЗ (рис. 2), так и для других полимеров. Увеличение прочности гранул на

Таблица 1. Физико-химические и реологические свойства дисперсий хлорида и сульфата калия, содержащих сфлуктурированный полимером каолин (содержание каолина 10 %, полимера 0,1 г/кг каолина) в зависимости от влажности

Table 1. Physicochemical and rheological properties of potassium chloride and sulfate dispersions containing kaolin flocculated by polymer (kaolin content 10 %, polymer 0.1 g/kg kaolin) depending on humidity

Влажность W , %	Плотность ρ , г/см ³	Коэффициент пористости, e	Сопротивление вращательному срезу τ , кПа	Сцепление C , кПа	Угол внутреннего трения φ , град	Модуль деформации E , МПа
<i>Хлорид калия</i>						
7,0	1,6	1,0	2,8	5,5	22,1	4,3
12,0	1,65	1,1	3,4	8,3	24,8	5,6
16,0	1,7	1,2	3,0	6,3	19,6	3,2
<i>Сульфат калия</i>						
8,0	1,4	0,9	2,4	3,2	19,2	5,2
14,0	1,6	1,2	3,0	6,1	23,7	6,4
17,0	1,5	1,3	2,5	5,0	21,4	4,9

вания характерно необратимое уменьшение прочности. Прочность таких структур в первую очередь определяется образованием «мостиков» из макромолекул между агрегатами частиц каолина и соли. В динамических условиях возможен разрыв «мостиковых» контактов. Освободившиеся при этом макромолекулы в солевой дисперсии глобулизируются и практически не участвуют во вторичном образовании «мостиков». Следствием этого является то, что прочность солевой дисперсии глины в состоянии покоя не возвращается к первоначальному значению. Структуры солевых дисперсий с добавками глинистых минералов и полимеров (рис. 3, *a*) по своим свойствам занимают промежуточное положение между коагуляционными и конденсационно-кристаллизационными структурами и относятся к так называемой переходной структуре [14]. Особенностью переходных контактов является их неустойчивость по отношению к воде, т. е. способность гидратироваться и переходить в коагуляционные контакты. При этом глинистые частицы не способны свободно перемещаться друг относительно друга при деформации, что препятствует формированию пластичных агрегатов и снижает эффективность основной стадии структурообразования.

Глинистые частицы, сфлуктурированные полиакриламидом, а затем введенные в солевую дисперсию при структурообразовании в динамических условиях формируют структуру, отличную от смешанной дисперсии соли, каолина и полимера (рис. 3, *b*). Частицы сфлуктурированной глины в данном случае могут выступать в роли связки между кристаллическими сростками хлорида калия. В свою очередь соль, которая кристаллизуется в местах контактов глины, скрепляет частицы.

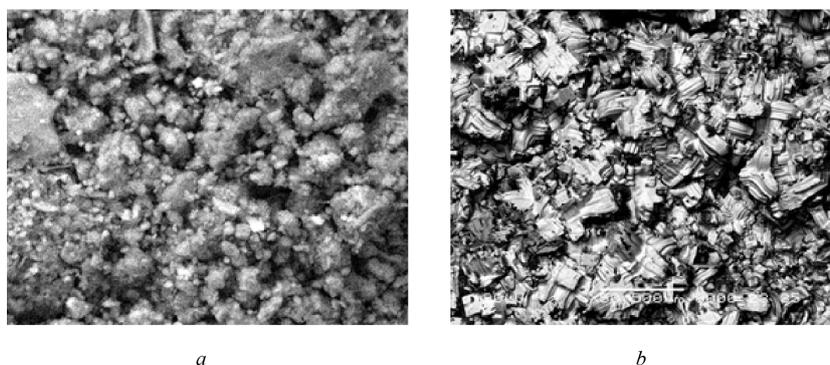


Рис. 3. Фотографии ($\times 50$ раз) солевой дисперсии хлорида калия с каолином (10 %) и полимером ПЗ (0,03 %), введенным в систему в виде раствора (*a*) и в составе сфлуктурированной глины (*b*)

Fig. 3. Photos (magnification 50 times) of a salt dispersion of potassium chloride with kaolin (10 %) and polymer P3 (0.03 %) introduced into the system as a solution (*a*) and as part of flocculated clay suspension (*b*)

В сфлуктурированной дисперсии глины полимер, адсорбированный на поверхности частиц, способствует формированию подвижных «мостичных» контактов в пластичной структуре агрегатов, которые обеспечивают способность глинистых частиц к перемещению относительно друг друга.

Структурообразование дисперсий хлорида и сульфата калия в присутствии комплексной органо-минеральной добавки, полученной флокуляцией каолина полимером ПЗ, позволяет улучшить важные в практическом плане показатели. Гранулометрический состав – количество гранул оптимального размера (2–4 мм) достигает 60–65 % по сравнению с 40 % при структурообразовании дисперсий без добавок. Прочность образующихся гранул увеличивается в 1,2–1,5 раза по сравнению с дисперсиями с каолином и полимером в качестве отдельных компонентов.

Результаты выполненных исследований использованы для разработки технологии получения новых форм калийных удобрений путем структурообразования в динамических условиях смешанных солевых и сфлуктурированных полимером глинистых дисперсий. Технология открывает возможности широкого варьирования состава удобрений и использования глинодержащих побочных продуктов калийного производства.

Выводы. Обнаружена экстремальная зависимость пластической вязкости дисперсий хлорида и сульфата калия от влажности, на основании которой предложены условия структурообразования в динамических условиях с получением наиболее прочных гранул. Статическая прочность гранул, полученных из солевых дисперсий, возрастает при введении в дисперсию водного раствора полиакриламида при увеличении его молекулярной массы и концентрации.

Использование добавок каолина в качестве структурообразователя позволяет несколько увеличить эффективность гранулирования, но при этом наблюдается ряд негативных явлений: увеличение оптимальной влажности гранулирования, повышенная пылимость гранул, снижение содержания основного компонента в грануле.

Структурообразование дисперсий хлорида и сульфата калия в присутствии комплексной органо-минеральной добавки, полученной флокуляцией каолина полимером ПЗ (содержание каолина 10 %, флокулянта 0,1 мг/г каолина), позволяет увеличить прочность и гранулометрический состав гранулированного продукта.

Список использованных источников

1. Ребиндер, П. А. Физико-химическая механика / П. А. Ребиндер. – М.: Наука, 1979. – 382 с.
2. Лиштван, И. И. Основные направления развития коллоидной химии / И. И. Лиштван, Н. П. Крутько, Ф. Ф. Можейко // Коллоид. журн. – 1995. – Т. 57, № 4. – С. 516–520.
3. The effect of the amount of binder liquid on the granulation mechanism and structure of granules prepared by high shear granulation / A. M. Bouwman [et al.] // Int. J. of Pharm. – 2005. – Vol. 290, N 1–2. – P. 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.024>
4. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review / S. M. Iveson [et al.] // Powder Technol. – 2001. – Vol. 117, N 1–2. – P. 3–39. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00313-8](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00313-8)
5. Robert, G. Study of alternative binders in agitation pelletizing / G. Robert, A. Hinkle. – Mars Minerals, 2001. – 13 p.
6. Agricultural foam marker compositions and use thereof: pat. US 6369122B1 / R. Subramanyam. – Publ. date 09.04.2002.
7. Ильина, Т. Н. Процессы агломерации в технологиях переработки дисперсных материалов / Т. Н. Ильина. – Белгород: БГТУ, 2009. – 229 с.
8. Чередниченко, Д. В. Влияние связующих реагентов различной природы на прочность гранул хлористого калия / Д. В. Чередниченко, Н. П. Крутько, Е. В. Воробьева // Журн. прикл. химии. – 2007. – № 8. – С. 25–29.
9. Круглицкий, Н. Н. Основы физико-химической механики / Н. Н. Круглицкий. – Киев: Вища школа, 1975. – 268 с.
10. Грунтоведение: учеб. пособие / В. Т. Трофимов [и др.]; под ред. В. Т. Трофимова. – 6-е изд. – М.: МГУ, 2005. – 1024 с.
11. Урьев, Н. Б. Закономерности структурообразования высококонцентрированных дисперсных систем в динамических условиях / Н. Б. Урьев // Коллоид. журн. – 1978. – Т. 60, № 5. – С. 915–922.
12. Zou, R. Evaluation of packing Characteristics of mono-sized non-spherical particles / R. Zou, A. Yu // Powder Technol. – 1996. – N 88, N 1. – P. 71–79. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(96\)03106-3](https://doi.org/10.1016/0032-5910(96)03106-3)
13. Соколов, В. Н. Образование коагуляционных структур. Механизм формирования и факторы, влияющие на образование природных коагуляционных структур // Физико-химическая механика природных дисперсных систем / В. Н. Соколов, В. И. Осипов; под ред. Е. Д. Щукина. – М., 1985. – Гл. 3. – С. 29–44.
14. Сид, Дж. В. Супрамолекулярная химия: в 2 т. / Дж. В. Сид, Дж. Л. Этвуд. – М.: Академкнига, 2007. – 2 т.

References

1. Rebinder P. A. *Physical and chemical mechanics*. Moscow, Nauka Publ., 1979. 382 p. (in Russian).
2. Lishtvan I. I., Krut'ko N. P., Mozheiko F. F. Main directions of development of colloid chemistry. *Kolloidnyi zhurnal = Colloid journal*, 1995, vol. 57, no. 4, pp. 516–520 (in Russian).
3. Bouwman A. M., Henstra M. J., Westerman D., Chung J. T., Zhang Z., Ingram A., Seville J. P., Frijlink H. W. The effect of the amount of binder liquid on the granulation mechanism and structure of granules prepared by high shear granulation. *International journal of pharmaceuticals*, 2005, vol. 290, no. 1–2, pp. 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.024>
4. Iveson S. M., Litster D. J., Hapgood K., Ennis B. J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder technology*, 2001, vol. 117, no. 1–2, pp. 3–39. [https://doi.org/10.1016/S0032-5910\(01\)00313-8](https://doi.org/10.1016/S0032-5910(01)00313-8)
5. Robert G., Hinkle A. *Study of alternative binders in agitation pelletizing*. Mars Minerals, 2001. 13 p.
6. Subramanyam R. *Agricultural foam marker compositions and use thereof*. Patent US, no. 6369122B1, 2002.
7. Plyina T. N. *Agglomeration processes in technologies for processing dispersed materials*. Belgorod, BSTU, 2009. 229 p. (in Russian).
8. Cherednichenko D. V., Krut'ko N. P., Vorobieva E. V. Influence of binding agents of various nature on the strength of potassium chloride granules. *Zhurnal Prikladnoi Khimii = Russian Journal of Applied Chemistry*, 2007, no. 8, pp. 25–29 (in Russian).
9. Kruglitskiy N. N. *Fundamentals of physical and chemical mechanics*. Kiev, Vishcha shkola Publ., 1975. 268 p. (in Russian).
10. Trofimov V. T., Korolev V. A., Voznesensky E. A., Golodkovskaya G. A., Vasilchuk Yu. K., Ziangirov R. S. Ed. V. T. Trofimova. *Soil science*. Moscow, Moscow State University, 2005. 1024 p. (in Russian).
11. Uriev N. B. Patterns of structure formation of highly concentrated dispersed systems in dynamic conditions. *Kolloidnyi zhurnal = Colloid journal*, 1978, vol. 60, no. 5, pp. 915–922 (in Russian).
12. Zou R., Yu A. Evaluation of packing Characteristics of mono-sized non-spherical particles. *Powder technology*, 1996, no. 88, no. 1, pp. 71–79. [https://doi.org/10.1016/0032-5910\(96\)03106-3](https://doi.org/10.1016/0032-5910(96)03106-3)
13. Sokolov V. N., Osipov V. I. Formation of coagulation structures. The formation mechanism and factors affecting the formation of natural coagulation structures. *Physical and chemical mechanics of natural dispersed systems*. Moscow, 1985, Ch. 3, pp. 29–44 (in Russian).
14. Steed J. V., Atwood J. L. *Supramolecular Chemistry*. Wiley, 2009. 970 p. <https://doi.org/10.1002/9780470740880>

Информация об авторах

Чередниченко Денис Викторович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: cherednichenko_dv@tut.by

Воробьев Павел Дмитриевич – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pdvc@tut.by

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

Воробьева Елена Викторовна – д-р хим. наук, профессор, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: evorobieva@igic.bas-net.by

Липай Юлия Владимировна – канд. хим. наук, доцент, ст. науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yuliya.M@tut.by

Стромский Анатолий Сергеевич – нач. отдела переработки твердых полезных ископаемых. ООО «ЕвроХим–Проект» (В.О., 26 линия, д. 15, корп. 2, 199106, Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: anatoly.stromsky@eurochemproject.ru

Information about the authors

Cherednichenko Denis V. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganova str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: cherednichenko_dv@tut.by

Vorobiov Pavel D. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganova str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pdvc@tut.by

Shevchuk Viacheslau V. – Correspondent Member of NAS 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, Sarganova str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ShevchukSlava@rambler.ru

Vorobieva Elena V. – D. Sc. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganova str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: evorobieva@igic.bas-net.by

Lipai Yuliya V. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Sarganova str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yuliya.M@tut.by

Stromsky Anatoly S. – Head of Department of Processing of Solid Minerals. EuroChem-Project (V.I., 26 line, 15, building 2, 199106, Saint-Petersburg, Russia). E-mail: anatoly.stromsky@eurochemproject.ru

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 66.081.63
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-86-93>

Поступила в редакцию 28.12.2021
Received 28.12.2021

Т. А. Глевицкая, А. В. Бильдюкевич

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

ВЫДЕЛЕНИЕ ТРОМБИНА МЕТОДОМ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ

Аннотация. Исследована возможность фракционирования раствора активированного протромбинового комплекса (АПК) методами ультра- и диафильтрации. Для отделения тромбина от высокомолекулярных примесей использовали полволоконную ультрафильтрационную мембрану на основе полиэфирсульфона ПЭС-ПВ-100 (производства ИФОХ НАН Беларуси), последующее концентрирование целевого фильтрата выполняли на мембране из полисульфона ПС-ПВ-20. Установлено, что методы ультрафильтрации подходят для выделения тромбина из АПК. Сравнительный анализ выделенных образцов с коммерческими аналогами коагулологического реагента «Тромбин» показал, что тромбин, выделенный с помощью ультрафильтрации, по своей чистоте не уступает тромбину, выделенному хроматографическим путем.

Ключевые слова: тромбин, ультрафильтрация, диафильтрация, коагулологическая активность, мембрана, полиэфирсульфон

Для цитирования. Глевицкая, Т. А. Выделение тромбина методом ультрафильтрации / Т. А. Глевицкая, А. В. Бильдюкевич // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 86–93. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-86-93>

T. A. Hliavitskaya A. V. Bilydukevich

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

ISOLATION OF THROMBIN BY ULTRAFILTRATION

Abstract. The feasibility of separation of activated prothrombin complex (APC) solution via ultrafiltration was investigated. To separate thrombin from high molecular weight impurities, polyethersulfone hollow fiber ultrafiltration membrane PES-HF-100 (manufactured by Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus) was used, further concentration of the target filtrate of PES-HF-100 was carried out using polysulfone membrane PS-PV-20. It was found that ultrafiltration methods are suitable for isolation of thrombin from APC. Comparative analysis of prepared samples with commercial analogs of the coagulation reagent “Thrombin” established that thrombin isolated via ultrafiltration is not inferior in purity to thrombin isolated by chromatography.

Keywords: thrombin, ultrafiltration, diafiltration, coagulation activity, membrane, polyethersulfone

For citation. Hliavitskaya T. A., Bilydukevich A. V. Isolation of thrombin by ultrafiltration // *Vestsi Natsyyanal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 86–93 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-86-93>

Введение. Тромбин нашел широкое применение в лабораторной практике в качестве реагента для определения времени свертывания плазмы крови, тест «Тромбиновое время» (ТВ). По химической природе бычий тромбин является гликопротеидом с молекулярной массой около 36 000 Да [1, 2]. Тромбин образуется из протромбина при ферментативной активации последнего [3–5]. Протромбин представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой около 72 000 Да, относящийся к классу α -2-глобулинов. Протромбин сохраняется в плазме при хранении, однако в сыворотке отсутствует, так как потребляется в процессе свертывания крови, превращаясь в тромбин. В норме в плазме крови концентрация протромбина составляет 10–20 мг/дл. Протромбин в чистом виде выделить из плазмы крови довольно сложно [6, 7], однако с помощью этанольного фракционирования плазмы (как бычьей, так и человеческой) [8, 9] можно легко получить протромбиновый комплекс (группу гликопротеинов, включающую протромбин, фактор Стюарта, фактор Кристмаса, конвертин) (табл. 1). Также выделенный способом этанольного фракционирования протромбиновый комплекс содержит дополнительные загрязнители: альбумин, другие белки крови, токсины [8, 10]. Для превращения профермента в тромбин протром-

Т а б л и ц а 1. Характеристика белков неактивной и активной формы бычьего протромбинового комплекса [14]
 T a b l e 1. Characterization of proteins included in inactive and active form of the bovine prothrombin complex [14]

Неактивная форма			После активации тромбопластином	
белок	содержание в плазме, мкг/мл	ММ, Да	белок	ММ, Да
Протромбин	100–200	~ 72 000	Тромбин	~ 36 000
Конвертин	0,5–1,0	~ 50 000	Конвертин	~ 50 000
Фактор Стюарта	7,6	~ 55 400	Активированный фактор Стюарта	~ 45 300
Фактор Кристмаса	5,0	~ 55 000	Фактор Кристмаса	~ 55 000

биновый комплекс подвергают активации тромбопластином в присутствии ионов кальция [11], существуют и другие методы активации протромбина без использования тромбопластина [12, 13].

В литературе описано множество примеров выделения тромбина из активированного протромбинового комплекса (АПК) и все с использованием хроматографических методов очистки [15, 16]. Самым распространенным способом выделения тромбина является многостадийная хроматография с использованием анионо- и катионообменных ионитов, например, диэтиламиноэтил Sepharose® в качестве анионообменной среды и CM или S-Sepharose® в качестве катионообменной среды [11, 15, 16]. Хроматографическое разделение связано с большими затратами времени и существенно увеличивает стоимость реагента.

На наш взгляд, альтернативным методом выделения тромбина из АПК может являться ультрафильтрация, что и предопределило тему дальнейшего исследования.

Экспериментальная часть. Выделение тромбина из активированного протромбинового комплекса проводили на полуволоконных мембранах из полиэфирсульфона и полисульфона с различным номинальным молекулярно-массовым пределом задерживания (НММП) 300, 100, 50 и 20 кДа производства ИФОХ НАН Беларуси (ТУ ВУ 100185198.091–2008, изм.1).

Перед проведением эксперимента по ультрафильтрации предварительно осуществляли химическую мойку мембран с использованием 1 %-ного водного раствора Ultrasil 10 (Ecolab, Швеция) в течение 1 ч. Удельную производительность мембран (J , л/м²ч) определяли при комнатной температуре и давлении в 1 атм. Значения удельной производительности вычисляли по формуле:

$$J = V / (S t), \quad (1)$$

где V – объем фильтрата, л; S – площадь рабочей поверхности мембраны, м²; t – время фильтрации, ч.

Коэффициент задерживания вычисляли по формуле:

$$R = \left(1 - \frac{C_{\phi}}{C_{\text{пит}}} \right) 100 \%, \quad (2)$$

где C_{ϕ} – концентрация калибратора в фильтрате, г/л; $C_{\text{пит}}$ – концентрация калибратора в исходном (питающем) растворе, г/л.

В качестве калибраторов использовали 0,3 %-ный водный раствор поливинилпирролидона марки К-30 (Fluka, Германия), растворы тромбина (НПО «Ренам», Российская Федерация) с концентрацией общего белка $C_{\text{общ}} = 0,40$ г/л и альбумина (бычий сывороточный альбумин, $M_w = 69\,000$ г/моль, Merck), с концентрацией $C_{\text{альб}} = 0,55$ г/л в цитратных буферах (рН 6,6).

Протромбиновый комплекс был выделен из бычьей плазмы многоэтапным методом этапного фракционирования и последующей активацией тромбопластином в присутствии ионов кальция согласно методике, описанной в [10]. Концентрацию общего белка в образцах определяли биуретовым методом, используя раствор бычьего сывороточного альбумина для построения калибровочной кривой. Альбумин определяли колориметрическим методом по реакции с бромкрезоловым зеленым [17]. Концентрация общего белка в образце АПК составила 0,95 г/л, концентрация альбумина – 0,55 г/л.

Контрольные исследования специфической свертывающей активности проводили по тесту «Тромбиновое время» (ТВ) [18] на гемоагулометре СТ 2410 (ЗАО СОЛАР, Беларусь). В качестве

субстрата использовалась аттестованная по этому показателю «Плазма крови контрольная нормальная» (ТУ ВУ 100185198.103-2007, производства ИФОХ НАН Беларуси).

Электрофорез белковых фракций осуществляли на системе для электрофореза SolarSE 2120 (ЗАО СОЛАР, Беларусь) в агарозном геле с использованием вероналового буфера pH 8,9. Белковые полосы в геле окрашивали красителем амидовый черный (CORMAY, Польша). Результаты анализа расшифровывались автоматически при помощи сканирующего денситометра ДМ 2120 (ЗАО СОЛАР, Беларусь).

Результаты и их обсуждение. На основании результатов электрофоретического анализа исходного сырья (АПК, выделенного из бычьей плазмы), используемого для получения тромбина, установлено, что в исходном сырье кроме фракций α -1- и α -2-глобулинов (что соответствует электрофоретической подвижности тромбина [19–22]) также присутствует и фракция альбуминов (рис. 1). В связи с этим состав активированного протромбинового комплекса был оценен путем определения концентрации общего белка ($C_{\text{общ}}$), концентрации альбумина ($C_{\text{альб}}$) и коагулологиче-

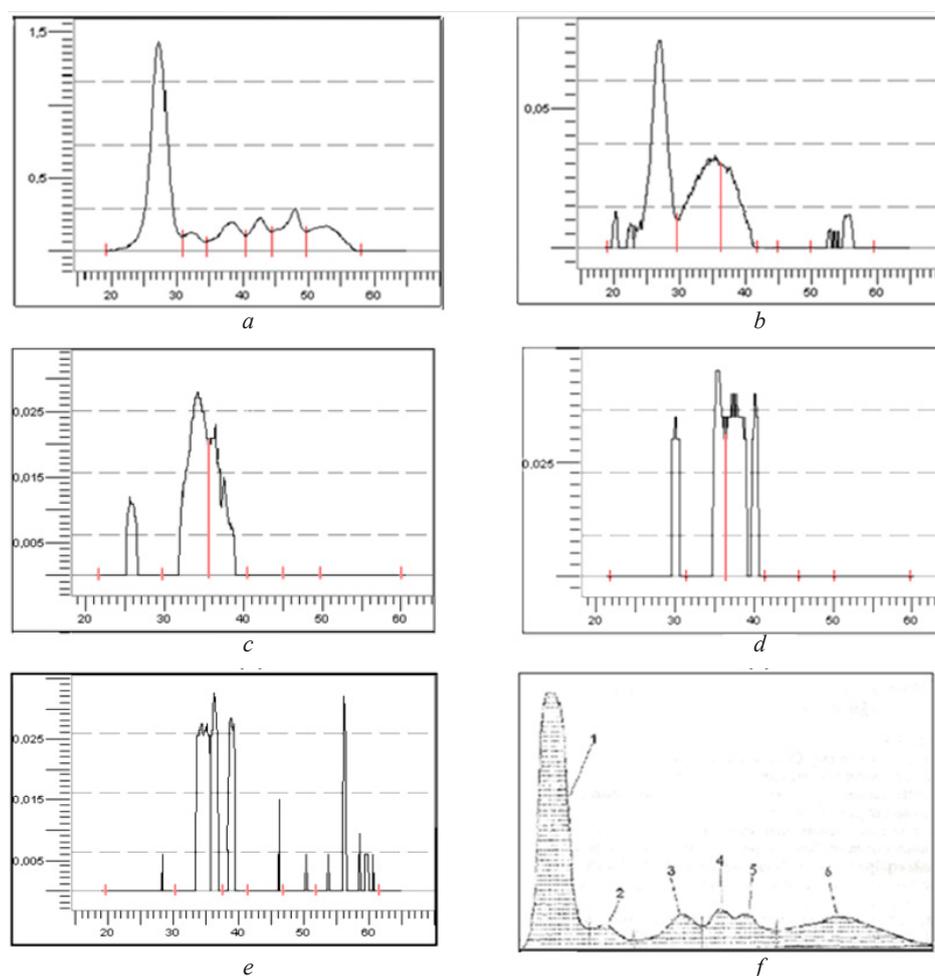


Рис. 1. Результаты электрофоретического анализа бычьей плазмы крови (а), активированного протромбинового комплекса (б), концентратов ПС-ПВ-20, полученных из АПК диафильтрацией в режимах концентрирования/разбавления (с) и при постоянном объеме (д); тромбина, производства НПО «Ренам» (е) в сравнении с литературными данными по электрофоретическому анализу бычьей плазмы крови (ф), где фракции 1 – альбуминов, 2 – α -1-глобулинов, 3 – α -2-глобулинов, 4 – β -1-глобулинов, 5 – β -2-глобулинов, 6 – γ -глобулинов [22]

Fig. 1. Results of electrophoretic analysis of bovine blood plasma (a), activated prothrombin complex (b), PS-HF-20 retentate obtained from APC by diafiltration in the concentration/dilution mode (c) and in the constant volume mode (d); thrombin, manufactured by SPS “Renam” (e) in comparison with literature data on electrophoretic analysis of the bovine blood plasma (f), where fraction 1 – albumin, 2 – α -1-globulins, 3 – α -2-globulins, 4 – β -1-globulins, 5 – β -2-globulins, 6 – γ -globulins [22]

ской активности (КА), за которую и отвечает тромбин. Получены следующие данные: $C_{\text{общ}} = 0,95$ г/л, $C_{\text{альб}} = 0,55$ г/л, $КА = 18,5$ с.

Поскольку в исходном сырье кроме тромбина имеется значительная примесь альбумина, оценку транспортных свойств ультрафильтрационных мембран проводили не только по модельным растворам тромбина ($C_{\text{тр}} = 0,40$ г/л, рН 6,6), но и по модельным растворам альбумина ($C_{\text{альб}} = 0,55$ г/л, рН 6,6). Концентрация альбумина в модельных растворах выбрана на основании результатов определения концентрации альбумина в составе исходного раствора АПК. Концентрация модельного раствора тромбина объясняется предположением, что содержание общего белка ($C_{\text{общ}}$) в исходном сырье может быть представлена суммой концентрации альбумина ($C_{\text{альб}}$) и тромбина ($C_{\text{тр}}$). Значение рН 6,6 буферного раствора выбрано на основании литературных данных [11, 23], в которых указано, что наибольшей стабильностью тромбин обладает в диапазоне рН 6,0–7,0. Результаты определения транспортных свойств мембран приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Основные транспортные характеристики используемых полволоконных мембран

Table 2. Transport properties of hollow fiber membranes

Марка мембраны	НММП, кДа	J_0 , л/м ² ч	$R_{к-30}$, %	$J_{\text{альб}}$, л/м ² ч	$R_{\text{альб}}$, %	$J_{\text{тр}}$, л/м ² ч	$R_{\text{тр}}$, %
ПЭС-ПВ-300	300	645	33 – 35	74	91	93	76
ПЭС-ПВ-100	100	355	45 – 47	72	98	81	78
ПЭС-ПВ-50	50	194	74 – 75	33	>99	57	91
ПС-ПВ-20	20	45	79 – 80	16	>99	20	>99

Выделение тромбина из активированного протромбинового комплекса методом ультрафильтрации сводилось к двум этапам: 1) отделение тромбина (36 000 Да) от высокомолекулярных примесей (альбумин, γ -глобулин); 2) концентрирование фильтрата полученного на первой стадии с частичной очисткой от низкомолекулярных примесей.

Сопоставление данных по калибровке мембран модельными растворами тромбина и альбумина (табл. 2) показало, что на первом этапе фракционирования целесообразно использовать мембрану ПЭС-ПВ-100, поскольку данная мембрана практически полностью задерживает альбумин ($R_{\text{альб}} = 98$ %), в то время как значение коэффициента задерживания по тромбину не превышает 78 %. Более крупнопористая мембрана ПЭС-ПВ-300 имеет меньший коэффициент задерживания альбумина ($R_{\text{альб}} = 91$ %) при соответствующих значениях коэффициента задерживания по тромбину ($R_{\text{тр}} = 76$ % для ПЭС-ПВ-300). Для концентрирования раствора тромбина использовали мембрану ПС-ПВ-20, которая практически полностью задерживает тромбин ($R_{\text{тр}} > 99$ %) и в этом случае потери целевого продукта будут минимальными.

Фракционирование АПК на первом этапе проводили двумя способами: 1) диафильтрацией в режиме концентрирования/разбавления и 2) диафильтрацией при постоянном объеме.

Диафильтрация в режиме концентрирования/разбавления на полволоконных мембранах ПЭС-ПВ-100 проводилась следующим образом. На первой стадии осуществлялась 5-кратное концентрирование исходного раствора АПК. После чего производился отбор проб фильтрата и концентрата для определения коагулогической активности и содержания общего белка и альбумина. Результаты эксперимента показали (табл. 3), что фильтрат обладал более низкой свертывающей активностью по сравнению с исходным раствором, а в концентрате, наоборот, наблюдалась более высокая свертывающая активность. Следовательно, довольно значительная часть тромбина оставалась в концентрате. Далее концентрат разбавляли цитратным буфером (рН 6,6) до первоначального объема (разбавление № 1) и полученный раствор снова 5-кратно концентрировали. Когда объем концентрата составлял порядка 20 % от исходного, выполнялся отбор проб (табл. 3). Полученный на второй стадии концентрат также обладал высокой свертывающей активностью, поэтому процедуру снова повторяли до тех пор, пока в концентрате не переставала наблюдаться коагулогическая активность. Поскольку за свертывающую активность в активированном протромбиновом комплексе по тесту ТВ отвечает лишь тромбин, то считалось, что отсутствие коагулогической активности в концентрате свидетельствует о том, что практически весь тромбин переходит в фильтрат. Коагулогическая активность считалась следовой, если время свертывания плазмы крови по тесту ТВ находилось в диапазоне 120–300 с.

Т а б л и ц а 3. Результаты ультрафильтрации АПК на мембране ПЭС-ПВ-100 в режиме концентрирования

T a b l e 3. Results of ultrafiltration of APC on a PES-HF-100 membrane in the concentration mode

Стадии фильтрации		КА, с	$C_{\text{общ}}$, г/л	$C_{\text{альб}}$, г/л
1	Исходный	18	0,95	0,55
	Фильтрат	34	0,17	–
	Концентрат	11	4,05	2,65
2	Исходный (разбавление № 1)	27	0,95	0,62
	Фильтрат	49	0,17	–
	Концентрат	18	3,49	2,60
3	Исходный (разбавление № 2)	41	0,93	0,69
	Фильтрат	52	0,15	–
	Концентрат	28	3,08	2,55
4	Исходный (разбавление № 3)	58	0,95	0,79
	Фильтрат	86	0,13	–
	Концентрат	46	2,80	2,55
5	Исходный (разбавление № 4)	110	0,70	0,64
	Фильтрат	Следовая	0,05	–
	Концентрат	68	2,65	2,50
6	Исходный (разбавление № 5)	Следовая	0,88	0,83
	Фильтрат	Следовая	0,03	–
	Концентрат	86	2,57	2,45
7	Исходный (разбавление № 6)	Следовая	1,03	0,98
	Фильтрат	Не обнаружена	0,05	–
	Концентрат	118	2,50	2,36
8	Исходный (разбавление № 7)	Не обнаружена	0,83	0,79
	Фильтрат	Не обнаружена	–	–
	Концентрат	Следовая	2,46	2,36
9	Исходный (разбавление № 8)	Не обнаружена	0,98	0,94
	Фильтрат	Не обнаружена	–	–
	Концентрат	Не обнаружена	2,44	2,30

Увеличение времени свертывания плазмы крови по тесту ТВ, уменьшение концентрации общего белка и сохранение концентрации альбумина практически на постоянном уровне для концентратов, полученных с использованием мембраны ПЭС-ПВ-100 на каждой последующей стадии фильтрации по сравнению с предыдущей, свидетельствуют о протекании процесса фракционирования (об отделении тромбина от альбумина и о постепенном переходе первого в фильтрат). После проведения завершающей стадии ультрафильтрации происходило объединение фильтратов, выделенных на всех стадиях процесса и последующее концентрирование раствора на мембране ПЭС-ПВ-20 в 3–3,5 раза, результаты которого будут обсуждены ниже.

При диафильтрации при постоянном объеме убыль объема исходного раствора АПК постоянно компенсируется добавлением чистого растворителя [24]. Поскольку мембрана ПЭС-ПВ-100 лишь частично пропускает тромбин ($R_{\text{тр}} = 78\%$), то применение диафильтрации позволяет неограниченно понижать концентрацию тромбина при практически полном сохранении концентрации более высокомолекулярных примесей. Ультрафильтрация на мембране ПЭС-ПВ-100 проводилась в один этап, при этом объем исходного раствора поддерживался постоянным путем организации непрерывной подачи цитратного буферного раствора. Во время диафильтрации через определенные промежутки времени производился забор проб фильтрата и концентрата для проведения дальнейших испытаний. Основные данные о ходе фильтрации приведены на рис. 2.

Установлено, что с повышением степени отбора фильтрата (соотношение объема раствора, прошедшего в фильтрат, к исходному объему) в питающем растворе регистрировалось постепенное увеличение времени свертывания плазмы крови (снижение коагулологической активности), так для степени отбора фильтрата $\varphi = 1,2$, $KA_{\text{пит}} = 76$ с, для $\varphi = 2,3$ определялась лишь следовая $KA_{\text{пит}}$, а для $\varphi = 2,8$ $KA_{\text{пит}}$ и вовсе не зарегистрирована. Вместе с тем в фильтрате ПЭС-ПВ-10 с ростом

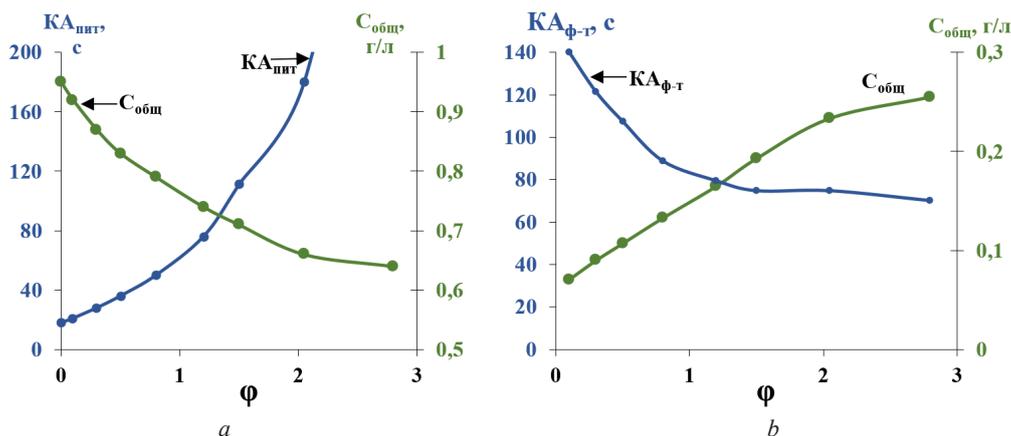


Рис. 2. Зависимости коагулогической активности (КА) и концентрации общего белка ($C_{общ}$) от степени отбора фильтрата (ϕ) для питающего (исходного) раствора (a) и фильтрата ПЭС-ПВ-100 (b)

Fig. 2. Dependences of coagulogic activity (CA) and total protein concentration (C_{total}) on the degree of filtrate selection (ϕ) for feed (initial) solution (a) and PES-HF-100 retentate (b)

ϕ , наоборот, фиксировали рост $KA_{ф-т}$ (снижение времени свертывания плазмы крови) и постепенное увеличение концентрации общего белка, что свидетельствовало об успешном фракционировании АПК и переходе тромбина в фильтрат ПЭС-ПВ-100. Полученный фильтрат также был сконцентрирован на мембране ПС-ПВ-20. Итоговые результаты фракционирования растворов АПК на мембранах ПЭС-ПВ-100 и ПС-ПВ-20 (как в режиме концентрирования/разбавления, так и диафильтрацией при постоянном объеме) приведены в табл. 4.

Таблица 4. Итоговые результаты фракционирования АПК на мембранах ПЭС-ПВ-100 и ПС-ПВ-20

Table 4. Results of fractionation of APC on PES-HF-100 and PS-HF-20 membranes

Раствор	$C_{общ}$, г/л	$C_{альб}$, г/л	КА, с	$\omega_{альб}$, %
Исходный	0,95	0,55	18	58
Концентрат ПС-ПВ-20 (по методу концентрирования/разбавления)	1,55	0,25	11	16
Концентрат ПС-ПВ-20 (диафильтрация при постоянном объеме)	1,40	0,25	13	18

Снижение массовой доли альбумина ($\omega_{альб}$) с 58 % в исходном растворе АПК до 16–18 % в концентратах ПС-ПВ-20 указывает на успешное протекание процесса фракционирования белков. Сравнительный анализ итоговых результатов фильтрации растворов АПК на мембранах ПЭС-ПВ-100 и ПС-ПВ-20 в режиме концентрирования и при постоянном объеме показал, что в обоих случаях концентраты ПС-ПВ-20 обладают сходными значениями $C_{альб}$, $C_{тр}$ и коагулогической активности, но в случае ультрафильтрации в режиме концентрирования на получение конечных растворов расходуется в два раза больший объем буферной смеси, что в свою очередь увеличивает время проведения фильтрации.

Исходный раствор АПК, выделенные концентраты ПС-ПВ-20, а также раствор тромбина производства НПО «Ренам» были подвергнуты электрофоретическому анализу с последующей расшифровкой результатов на сканирующем денситометре (рис. 1, c, d). На электрофореграммах концентратов ПС-ПВ-20 наблюдается значительное уменьшение уровня альбуминов (по сравнению с исходным раствором АПК), практически полное отсутствие фракции α -1-глобулинов и одновременное присутствие фракции α -2-глобулинов, что является еще одним свидетельством успешного протекания процесса фракционирования белков. На электрофореграмме тромбина, производства НПО «Ренам» практически не представлена фракция альбуминов, но четко проявляются фракции α -2- и γ -глобулинов (рис. 1, e). Как уже было отмечено выше, тромбин обладает подвижностью фракций α -1-, α -2-глобулинов, в то время как наличие фракции γ -глобулинов на электрофореграмме коммерческого образца подтверждает наличие посторонних примесей. В то

же время на электрофореграммах концентратов ПС-ПВ-20 фракция γ -глобулинов отсутствует вовсе, хотя последняя и присутствовала в исходном растворе АПК.

Сравнительный анализ коагулогической активности образцов, полученных с использованием ультрафильтрации и растворами тромбина производства НПО «Ренам» (РФ) и «Cormay Diagnostics» (Польша), приведены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5. Сравнительный анализ коагулогической активности образцов тромбина

Table 5. Comparative analysis of the coagulologic activity of thrombin samples

Образец	$C_{\text{общ}}, \text{ г/л}$	КА, с
Тромбин НПО «Ренам»	1,01	17
Тромбин «Cormay Diagnostics»	1,04	21
Тромбин (режим концентрирования/разбавления)	1,02	17
Тромбин (диафильтрация при постоянном объеме)	1,05	18

Как коммерческие образцы тромбина, так и образцы, выделенные методами диа- и ультрафильтрации при сходных концентрациях общего белка, обладают сопоставимыми значениями свертывающей активности, что свидетельствует о том, что тромбин, выделенный с помощью ультрафильтрации, не уступает по своим показателям тромбину, выделенному с помощью хроматографических методов очистки.

Заключение. На основании результатов исследования был разработан метод получения коагулогического реагента «Тромбин» из активированного протромбинового комплекса при помощи ультрафильтрации. Являясь мягким методом разделения, мембранная фильтрация позволила не только существенно удешевить технологию производства, но и в максимальной степени сохранить нативные свойства целевого продукта.

Список использованных источников

1. A safety review of topical bovine thrombin-induced generation of antibodies to bovine proteins / F. A. Ofosu [et al.] // *Clinical therapeutics*. – 2009. – Vol. 31, N 4. – P. 679–691.
2. Mann, K. G. The molecular weights of bovine thrombin and its primary autolysis products / K. G. Mann, C. W. Batt // *Journal of Biological Chemistry*. – 1969. – Vol. 244. – N 23. – P. 6555–6557.
3. Method of activating prothrombin / Assignee: Immuno Aktiengesellschaft; pat. 5393666 USA, Int.Cl. C 12 N 11/00, C 12 N 11/16, C 12 N 9/00, A 61 K 37/547; publ. date: 28.02.1995.
4. Prothrombin activation during carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice // *Thrombosis research*. – 2002. – Vol. 106. – N 4–5. – P. 257–261.
5. Suttie, J. W. Prothrombin structure, activation, and biosynthesis / J. W. Suttie, C. M. Jackson // *Physiological Reviews*. – 1977. – Vol. 57. – N 1. – P. 1–70.
6. Aizawa, P. Large-scale preparation of thrombin from human plasma / P. Aizawa, S. Winge, G. Karlsson // *Thrombosis research*. – 2008. – Vol. 122. – N 4. – P. 560–567.
7. Le Bonniec, B. F. Thrombin / B. F. Le Bonniec // *Handbook of Proteolytic Enzymes*. – Academic Press, 2013. – P. 2915–2932.
8. Blood plasma fractionation: pat. 4067863 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74. / J. G. Watt; publ. date: 14.11.1975.
9. Burnouf, T. An overview of plasma fractionation / T. Burnouf // *Ann Blood*. – 2018. – Vol. 3. – P. 33.
10. Method for activating prothrombin to thrombin: pat. 5677162 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74; C 12 N 7/06; A 61 K 38/48. / J. Zou [et al.]; publ. date: 14.10.1997.
11. Способ крупномасштабного производства устойчивой при хранении композиции тромбина терапевтической степени чистоты: пат. 2144081 РФ. МПК. C 12 N 9/74; A 61 K 35/16 / З. Проба [и др.]; заявл. 21.0.1995; опубл. 10.01.2000.
12. Activation of pure prothrombin to thrombin with about 30 % to about 40% sodium citrate: pat. 6245548 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74; A 61 K 38/48 / H. Ralston [et al.]; publ. date: 12.06.2001.
13. One-stage prothrombin assay and compositions useful therein: pat. 4289498 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74. / Ortho Diagnostics, Inc.; publ. date: 1987.
14. Химическая энциклопедия. – М.: БРЭ, 1992. – 641 с.
15. Process for producing a virus-inactivated thrombin preparation: pat. 5677162 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74. / Connolly C. [et al.]; 22.06.2006; publ. date: 07.05.2013.
16. Allary, M. Isolation of human thrombin by affinity chromatography with silicate to be used in the preparation of biological glue / M. Allary, E. Boschetti, J. L. Lorne // *Annales pharmaceutiques francaises*. – 1990. – Vol. 48. – N 3. – P. 129–135.
17. Справочник биохимика / Р. Досон [и др.]. – М.: Мир, 1991. – 443 с.

18. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 285 с.
19. Мецлер, Д. Биохимия / Д. Мецлер. – М.: Химия, 1980. – Т. 2. – 609 с.
20. Овчинников, Ю. А. Биоорганическая химия / Ю. А. Овчинников. – М.: Просвещение, 1987. – 816 с.
21. Якубке, Х.-Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт. – М.: Мир, 1985. – 457 с.
22. Титов, В. Н. Электрофорез белков сыворотки крови / В. Н. Титов, В. А. Амелюшкина. – М.: Мир, 1994. – 463 с.
23. Suttie, J. W. Prothrombin structure, activation, and biosynthesis / J. W. Suttie, C. M. Jackson // *J. Physiological Rev.* – 1977. – Vol. 57. – N 1. – P. 1–55.
24. Черкасов, А. Н. Мембраны и сорбенты в биотехнологии / А. Н. Черкасов, В. А. Пасечник. – Л.: Химия, 1991. – 240 с.

References

1. Ofosu F. A. [et al.] A safety review of topical bovine thrombin-induced generation of antibodies to bovine proteins. *Clinical therapeutics*, 2009, vol. 31, no. 4, pp. 679–691.
2. Mann K. G., Batt C. W. The molecular weights of bovine thrombin and its primary autolysis products. *Journal of Biological Chemistry*, 1969, vol. 244, no. 23, pp. 6555–6557.
3. *Method of activating prothrombin*. Pat. 5393666 USA, Int.Cl. C 12 N 11/00, C 12 N 11/16, C 12 N 9/00, A 61 K 37/547. Assignee: Immuno Aktiengesellschaft. dec. 19.05.1993; publ. 28.02.1995.
4. Prothrombin activation during carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice // *Thrombosis research*, 2002, vol. 106, no. 4–5, pp. 257–261.
5. Suttie J. W., Jackson C. M. Prothrombin structure, activation, and biosynthesis. *Physiological Reviews*, 1977, vol. 57, no. 1, pp. 1–70.
6. Aizawa P., Winge S., Karlsson G. Large-scale preparation of thrombin from human plasma. *Thrombosis research*, 2008, vol. 122, no. 4, pp. 560–567.
7. Le Bonniec B. F. Thrombin. *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Academic Press, 2013, pp. 2915–2932.
8. Watt J. G. *Blood plasma fractionation* : Pat. 4067863 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74. Publ.: 14.11.1975.
9. Burnouf T. An overview of plasma fractionation. *Ann. Blood*, 2018, vol. 3, pp. 33.
10. Zou J. [et al.]. *Method for activating prothrombin to thrombin* Pat. 5677162 USA. Int.Cl. C 12 N 9/74; C 12 N 7104; C 12 N 7/06; A 61 K 38/48. dec. 19.05.1995; publ. 14.10.1997.
11. Proba Z. [et al.]. Method for Large-Scale Production of a Storage-Stable Therapeutic Grade Thrombin Composition : Pat. 2144081 РФ. Int.Cl. C 12 N 9/74; A 61 K 35/16. dec. 21.0.1995; publ. 10.01.2000 (in Russian).
12. Ralston H. [et al.]. *Activation of pure prothrombin to thrombin with about 30 % to about 40% sodium citrate* Pat. 6245548 США. Int.Cl. C 12 N 9/74; A 61 K 38/48. dec. 09.05.2000; publ.12.06.2001.
13. Baughman D. J., Lytwyn A. *One-stage prothrombin assay and compositions useful therein* / *Ortho Diagnostics, Inc.* : Pat. 4289498 США. Int.Cl. C 12 N 9/74. dec. 1985; publ. 1987.
14. Knunyants I. L. (ed.). *Chemical encyclopedia. Vol. 3. Copper / Polymer*. Moscow, Great Russian encyclopedia, 1992. 641 p. (in Russian).
15. Caroline West Research Office CONNOLLY. *Process for producing a virus-inactivated thrombin preparation*. Patent EP no.1520018B1, 2007.
16. Allary M., Boschetti E., Lorne J. L. Isolation of human thrombin by affinity chromatography with silicate to be used in the preparation of biological glue. *Annales pharmaceutiques francaises*, 1990, vol. 48, no. 3, pp. 129–135.
17. Dawson R. M., Elliott D. C., Elliott W. H., Jones K. M. *Data for biochemical research*. Oxford, Clarendon press, 1986. 580 p.
18. Barkagan Z. S., Momot A. P. *Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders*. Moscow, N'yudiamed Publ., 2001. 285 p. (in Russian).
19. Metzler D. *Biochemistry*. Moscow, Khimiya Publ., 1980. 609 p. (in Russian).
20. Ovchinnikov Yu. A. *Bioorganic chemistry*. Moscow, Prosveshchenie Publ., 1987. 816 p. (in Russian).
21. Jakubke H.-D., Eshkita H. *Amino acids, peptides, proteins*. Moscow, Mir Publ., 1985. 457 p. (in Russian).
22. Titov V. N., Amelyushkin V. A. *Serum protein electrophoresis*. Moscow, Mir Publ., 1994. 463 p. (in Russian).
23. Suttie J. W., Jackson C. M. Prothrombin structure, activation, and biosynthesis. *Physiological Reviews*, 1977, vol. 57, no. 1, pp. 1–55. <https://doi.org/10.1152/physrev.1977.57.1.1>
24. Cherkasov A. N., Pasechnik V. A. *Membranes and sorbents in biotechnology*. Leningrad, Khimiya Publ., 1991. 240 p. (in Russian).

Информация об авторах

Глевицкая Татьяна Александровна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: thliavitskaya@gmail.com

Бильдюкевич Александр Викторович – академик, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: uf@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Hliavitskaya Tatsiana A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: thliavitskaya@gmail.com

Bildyukevich Alexandr V. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: uf@ifoch.bas-net.by

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 620.197.2:620.193.27:621.357.7

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-94-104>

Поступила в редакцию 11.10.2021

Received 11.10.2021

А. В. Тарасевич, В. Г. Матыс, В. В. Поплавский, В. А. Ашуйко, И. М. Жарский*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь***ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА Zr-СОДЕРЖАЩИХ КОНВЕРСИОННЫХ ПОКРЫТИЙ НА ЦИНКЕ**

Аннотация. Цель исследования – разработка экологически безопасной бесхромовой технологии пассивации гальванически оцинкованной стали. Пассивация гальванических цинковых покрытий проводилась осаждением на них конверсионных покрытий из растворов, содержащих $ZrO(NO_3)_2$, Na_2SiF_6 и окислитель H_2O_2 или $K_2S_2O_8$. Изучалось влияние pH раствора, концентрации Na_2SiF_6 и типа окислителя на показатели защитных свойств покрытий методом капли и электрохимическим методом линейной вольтамперометрии в 3 %-ном NaCl с использованием полного факторного эксперимента 2^3 . Рассчитаны главные эффекты и эффекты взаимодействия исследованных факторов для времени потемнения капли и потенциала растворения цинка. Наибольшее влияние на оба показателя оказывает pH раствора в присутствии окислителя $K_2S_2O_8$. Концентрация Na_2SiF_6 оказывает значительное влияние на потенциал растворения цинка и наименьшее влияние на время потемнения капли. Увеличение pH раствора и концентрации Na_2SiF_6 увеличивает показатели защитных свойств покрытий. Измерения потери массы и потенциала разомкнутой цепи в процессе ресурсных испытаний конверсионных покрытий в 3 %-ном NaCl показали возрастание скорости коррозии со временем.

Ключевые слова: цинк, цирконий, пассивация, конверсионное покрытие, коррозия

Для цитирования. Защитные свойства Zr-содержащих конверсионных покрытий на цинке / А. В. Тарасевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 1. – С. 94–104. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-94-104>

A. V. Tarasevich, V. G. Matys, V. V. Poplavskiy, V. A. Ashuiko, I. M. Zharskiy*Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus***PROTECTIVE PROPERTIES OF Zr-CONTAINING CONVERSION COATINGS ON ZINC**

Abstract. The aim of the study is to develop an environmentally friendly chromium-free passivation technology for galvanized steel. Passivation of zinc coatings was carried out by deposition of conversion coatings from solutions containing $ZrO(NO_3)_2$, Na_2SiF_6 and oxidizer H_2O_2 or $K_2S_2O_8$. The effect of the solution pH, the concentration of Na_2SiF_6 and the type of oxidizer on the protective properties of coatings was studied by the drop method and electrochemical method of linear voltammetry in 3 % NaCl using the full factor experiment 2^3 . The main effects and effects of the interaction of the studied factors for the darkening time of the droplet and the dissolution potential of zinc are calculated. The solution pH in the presence of the oxidizing agent $K_2S_2O_8$ influences the both parameters in the most extent. Concentration of Na_2SiF_6 has a significant effect on the dissolution potential of zinc and the least effect on the darkening time of the droplet. An increase in the solution pH and the concentration of Na_2SiF_6 increases the protective properties of the coatings. Measurements of the mass loss and open circuit potential during the resource testing of conversion coatings in 3% NaCl showed an increase in the corrosion rate over time.

Keywords: zinc, zirconium, passivation, conversion coating, corrosion

For citation. Tarasevich A. V., Matys V. G., Poplavskiy V. V., Ashuiko V. A., Zharskiy I. M. Protective properties of Zr-containing conversion coatings on zinc // *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 94–104 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-94-104>

Введение. Конверсионные покрытия на цинке играют большую роль в технологии гальванического цинкования. На оцинкованные детали наносят тонкое покрытие субмикрометровой толщины, которое придает деталям декоративные свойства, сохраняющиеся достаточно длительное время. Поверхность цинка без такого покрытия достаточно быстро покрывается рыхлыми продуктами коррозии белого цвета («белая коррозия»), что портит декоративные свойства детали и в дальнейшем приводит к ускоренному разрушению самого цинкового покрытия и дальнейшей коррозии детали. До недавнего времени практически все защитно-декоративные покрытия на цинке получали обработкой изделий в хромсодержащих растворах. Такие покрытия для галь-

ванически оцинкованных деталей наносили погружением их в концентрированный раствор хромовой кислоты, в результате чего на поверхности цинка быстро формировалась пленка, состоящая из оксидных и гидроксидных соединений цинка, Cr(III) и Cr(VI). Наличие в составе пленки соединений Cr(VI) и связанной воды обеспечивает высокие защитные свойства с эффектом «самозалечивания». Также хроматы в составе пленки придают ей характерный желтый яркий цвет.

Однако начиная с 2000-х годов во многих странах вводятся запреты на использование соединений Cr(VI) в продукции машиностроения и электроники в связи с высокой токсичностью этих соединений. К настоящему времени разработаны технологии нанесения на гальванически оцинкованные детали финишных покрытий, которые не содержат в составе соединений Cr(VI). Эти покрытия наносят из достаточно разбавленных многокомпонентных растворов на основе соединений Cr(III). Такие покрытия уже определенно можно назвать конверсионными, поскольку основным компонентом их являются соединения цинка. Однако они значительно уступают по защитным свойствам хроматным покрытиям.

В связи с ужесточающимися экологическими требованиями к продукции машиностроения предполагается ограничение использования токсичных соединений таких металлов, как никель, кобальт, хром при формировании защитно-декоративных покрытий на гальванически оцинкованных деталях. Поэтому разработка способов получения на цинке конверсионных покрытий, не содержащих соединений этих металлов, является актуальной задачей.

Для замены хроматов при получении защитно-декоративных покрытий на гальваническом цинке предлагалось использовать молибдаты [1–16] или ванадаты [17–20]. Но получаемые покрытия значительно уступают по защитной способности хроматным и пока не получили распространения на практике [21, 22].

Предлагается для формирования конверсионных покрытий на цинке использовать в растворах соединения титана и циркония [23–30]. Соединения этих металлов в виде фторидных комплексов использовались для замены хроматов при получении конверсионных покрытий на алюминиевых сплавах перед их окрашиванием [31]. Для получения конверсионных покрытий на гальваническом цинке использование соединений титана и циркония мало изучено. Преимущественно исследования были направлены на изучение Ti(Zr)-содержащих конверсионных покрытий на горячеоцинкованной стали. Такие покрытия используются как подслои для окрашивания [23, 25, 28, 29, 32–35], способствующий лучшей адгезии лакокрасочного покрытия и повышению защитных свойств.

Использование Ti(Zr)-содержащих конверсионных покрытий в качестве самостоятельных защитно-декоративных покрытий на гальванически оцинкованной стали изучали в работах [26, 27, 36–39]. Растворы для получения Ti/Zr-содержащих конверсионных покрытий имеют кислую среду и содержат фторид-ионы, а Ti и Zr находятся в растворах в виде фторидных комплексов, чаще всего TiF_6^{2-} и ZrF_6^{2-} соответственно. Механизм формирования конверсионных покрытий из таких растворов изучен достаточно хорошо [24, 28, 30, 35], особенно на поверхности алюминия и его сплавов. Этот механизм можно представить следующим образом. Фторид-ионы растворяют оксидную пленку на поверхности металла. Затем происходит растворение самого металла преимущественно под действием ионов водорода, что сопровождается выделением молекулярного водорода и подщелачиванием раствора вблизи поверхности. В результате подщелачивания у поверхности начинают осаждаться гидроксиды металлов. Преимущественно будет осаждаться гидроксид цинка, а также оксиды титана и циркония, образующиеся в результате гидролиза фторидных комплексов.

Толщина конверсионных покрытий получаемых на цинке их растворов, содержащих фторокомплексы титана и циркония невелика. Изучение профиля распределения элементов по толщине Zr-содержащего покрытия методом РФЭС [28, 30, 32] показало, что толщина составляет 10–30 нм и содержание Ti и Zr в поверхностном слое находится в пределах 5–10 ат.%. Исследование профиля распределения элементов по толщине покрытия методом оптической эмиссионной спектроскопии тлеющего разряда [29] показало, что толщина конверсионных Zr-содержащих покрытий может достигать 100 нм.

В патентах [38, 39] для пассивации гальванического цинка предлагается использовать растворы, содержащие три компонента: соединения оксокатионов TiO^{2+} , ZrO^{2+} или VO^{2+} ; соединения, содержащие гексафторокомплексы SiF_6^{2-} , TiF_6^{2-} или ZrF_6^{2-} ; окислитель H_2O_2 . Утверждается [39], что защитные свойства получаемых покрытий в камере соляного тумана могут достигать более 160 ч до белой коррозии, что сравнимо с хроматными покрытиями.

Задачами данной работы было получение на гальваническом цинке конверсионных покрытий из растворов на основе соединений циркония, исследование защитных свойств полученных покрытий, оптимизация состава растворов по защитным свойствам покрытий и ресурсные испытания покрытий, полученных из раствора оптимального состава. В качестве основы растворов для получения конверсионных покрытий на гальваническом цинке использовался трехкомпонентный состав, подобный составу в патенте [39], где в качестве окислителя использовался пероксид водорода. В данной работе для приготовления растворов пассивации использовали следующие компоненты: нитрат оксоциркония, гексафторосиликат натрия и окислитель пероксид водорода или пероксодисульфат калия. Защитные свойства покрытий исследованы в зависимости от концентраций компонентов, pH раствора и времени пассивации.

Методика эксперимента. Объектами исследования служили гальванические цинковые покрытия на углеродистой стали 08кп. Цинковые покрытия наносили электрохимически на зачищенные наждачной бумагой и обезжиренные ацетоном стальные пластины из листовой углеродистой стали марки 08кп размером 20×20 мм. Для осаждения покрытий использовали электролит цинкования с блескообразующими добавками Zylite 290 («Atotech», «Химметалтрейд», Беларусь) следующего состава: 65 г/л – ZnCl_2 ; 180 г/л – NH_4Cl ; 50 мл/л – Zylite 290 CA; 1 мл/л – Zylite 290 Mix. Процесс осаждения цинка проводили при температуре 21 ± 2 °С с цинковыми анодами марки Ц0. Покрытия наносили при плотности тока 2 А/дм² толщиной 9 мкм (время осаждения 16 мин). После цинкования выполнялось осветление полученного цинкового покрытия погружением образцов в раствор HNO_3 (10 г/л) на 3–5 с. Сразу же после осветления проводилось получение конверсионного покрытия. После каждой операции (активации, цинкования, осветления, пассивации) образцы промывали ~1 мин в проточной водопроводной воде и затем ополаскивали в дистиллированной воде в течение ~20–30 с.

Конверсионные покрытия получали при комнатной температуре (~18 °С) погружением образцов в растворы пассивации. Время выдержки образцов в растворе пассивации составляло 90 с. Растворы пассивации содержали в составе оксонитрат циркония (IV) с концентрацией 0,01 моль/л. Кислотность всех растворов доводили до требуемой величины pH добавлением HNO_3 (конц) или 20 %-ным NaOH. Для приготовления всех растворов использовали реактивы марки «х. ч.» или «ч. д. а.».

В качестве варьируемых факторов процесса получения конверсионного покрытия было выбрано 3 фактора: концентрация Na_2SiF_6 ; pH раствора и тип окислителя (H_2O_2 или $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$). Факторы варьировались на двух уровнях в соответствии с табл. 1. Значения факторов для концентраций компонентов, времени пассивации и pH растворов выбраны на основе анализа литературных данных. Согласно [39], хорошие конверсионные покрытия получаются, если раствор включает в себя: 0,001–0,01 моль/л оксокатионов ZrO^{2+} ; 0,001–0,02 моль/л анионов SiF_6^{2-} и 0,7 моль/л H_2O_2 . В нашей работе концентрация H_2O_2 составляла 0,7 моль/л, а концентрация $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ – 0,07 моль/л. Более низкие концентрации пероксодисульфата было решено использовать в работе, поскольку для практического применения 0,7 М раствор $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ слишком концентрированный, что негативно скажется на очистке сточных вод.

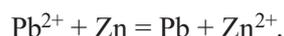
Т а б л и ц а 1. Варьируемые факторы и их уровни в эксперименте 2³

Table 1. Varied factors and their levels in the experiment 2³

Факторы		Значения	
условные обозначения	название	верхний уровень (+1)	нижний уровень (-1)
x_1	pH	4	2
x_2	Тип окислителя	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	H_2O_2
x_3	Конц. Na_2SiF_6 , моль/л	0,05	0,01

Для изучения влияния выбранных факторов на защитные свойства получаемых покрытий использовали полный факторный эксперимент 2^3 с матрицей планирования в кодированных значениях факторов, представленной в табл. 2. Для оценки значимости получаемых эффектов факторов каждый опыт проводился 2 раза, т. е. было получено по 2 образца с конверсионными покрытиями из растворов, соответствующих опытам № 1–8.

Испытания защитных свойств методом капли осуществляли с применением раствора ацетата свинца с концентрацией 50 г/дм^3 (ГОСТ 9.302–88). Каплю раствора помещали на поверхность образца и отмечалось время (τ) до полного потемнения основания капли. Потемнение происходит вследствие образования частиц металлического свинца в результате реакции ионов свинца с поверхностью металлического цинка:



Для протекания реакции ионам свинца необходимо проникнуть через конверсионное покрытие к поверхности цинка. Время τ характеризует таким образом пористость или блокирующие свойства покрытия. Чем больше это время, тем меньше пористость и выше блокирующие свойства полученного покрытия. Для каждого образца проводилось по 9 параллельных определений τ .

Методом линейной вольтамперометрии получали поляризационные кривые в растворе NaCl с массовой долей соли $\omega = 3 \%$. Из кривых определяли потенциалы и токи коррозии образцов. Поляризационные кривые получены в трехэлектродной ячейке. Вспомогательный электрод – платина, электрод сравнения – насыщенный хлорсеребряный электрод (нхсэ). Перед снятием поляризационных кривых образец выдерживался в растворе 10 мин до установления постоянного значения потенциала. Затем проводился 1 цикл поляризации образца методом линейной вольтамперометрии от начального потенциала равного -1300 мВ со скоростью 1 мВ/с в анодном направлении до достижения анодной плотности тока $1,5\text{--}2,5 \text{ А/см}^2$. Поляризацию рабочего электрода и регистрацию поляризационных кривых проводили с использованием потенциостата IPC-PRO MF, подключенного к персональному компьютеру с программным обеспечением «IPC2000». Для каждого опыта (табл. 2) было получено по 2 образца и 2 поляризационные кривые.

Ресурсные испытания массовым методом проводили путем выдержки восьми образцов, полученных в растворе № 7 (табл. 2) в 3 %-ном растворе NaCl. Также в качестве эталонов в раствор были погружены два идентичных образца после хроматирования. Для хроматирования использовали стандартный раствор хромовой пассивации с концентрацией хромового ангидрида, равной 250 г/л . Перед погружением в соляной раствор все образцы были взвешены. Взвешивание образцов осуществлялось на аналитических весах марки Ohaus PA 213 C с точностью $\pm 0,001 \text{ г}$. В процессе испытаний фиксировали потенциалы образцов относительно хлорсеребряного электрода сравнения. Образцы извлекали из соляного раствора через 48, 72, 150 и 250 ч. Для каждого времени выдержки было по два образца, что позволило оценить воспроизводимость измерений. Эталонные хроматированные образцы извлекали по прошествии 250 ч. После извлечения образцы промывали, высушивали и с их поверхности удаляли продукты коррозии путем погружения образцов в 10 %-ный раствор хлористого аммония, предварительно нагретый до $70 \text{ }^\circ\text{C}$ на 3–4 мин. После удаления продуктов коррозии образцы снова промывали дистиллированной водой, протирали фильтровальной бумагой, сушили на воздухе в течение 5–10 мин и взвешивали.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения показателей защитных свойств покрытий методами капли и линейной вольтамперометрии представлены в табл. 2 вместе с кодированными значениями варьируемых факторов полного факторного эксперимента 2^3 .

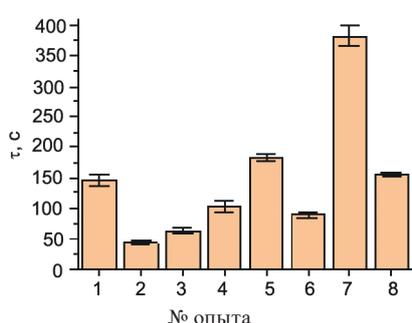
Время потемнения капли τ усреднялось по результатам девяти измерений на поверхности одного образца. Случайная ошибка измерения τ , рассчитанная как 90 %-ный доверительный интервал, оказалась невелика (рис. 1) и варьировалась от 2,5 до 16 с для различных образцов.

Для оценки влияния исследуемых факторов на показатель защитной способности τ строили линейную модель с учетом эффектов взаимодействия факторов [40]. Значимость коэффициентов модели определяли по критерию Стьюдента при уровне значимости 0,1. Модель для τ имеет вид:

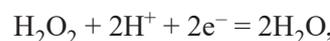
$$\tau = 145 + 58x_1 + 34x_2 + 30x_3 + 46x_1x_2 + 48x_1x_2x_3.$$

Т а б л и ц а 2. Матрица планирования эксперимента 2^3 с показателями защитной способности исследуемых конверсионных покрытийT a b l e 2. The planning matrix of experiment 2^3 with indicators of the protective ability of the investigated conversion coatings

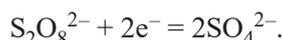
Номер опыта	x_1	x_2	x_3	τ , с	$\lg i_{\text{кор}}$	$E_{\text{кор}}$, мВ	E_p , мВ
1	+1	-1	-1	146	-4,89	-1170	-1030
2	-1	-1	-1	42	-4,545	-1180	-1040
3	-1	+1	+1	62	-3,84	-1190	-1020
4	+1	-1	+1	102	-3,69	-1140	-1010
5	+1	+1	-1	182	-4,60	-1130	-970
6	-1	+1	-1	88	-4,30	-1090	-1020
7	+1	+1	+1	383	-4,87	-1060	-930
8	-1	-1	+1	154	-4,85	-1080	-900

Рис. 1. Результаты метода капли для покрытий, полученных в полном факторном эксперименте 2^3 (табл. 1, 2)Fig. 1. The results of the drop method for coatings obtained in full factor experiment 2^3 (Tables 1, 2)

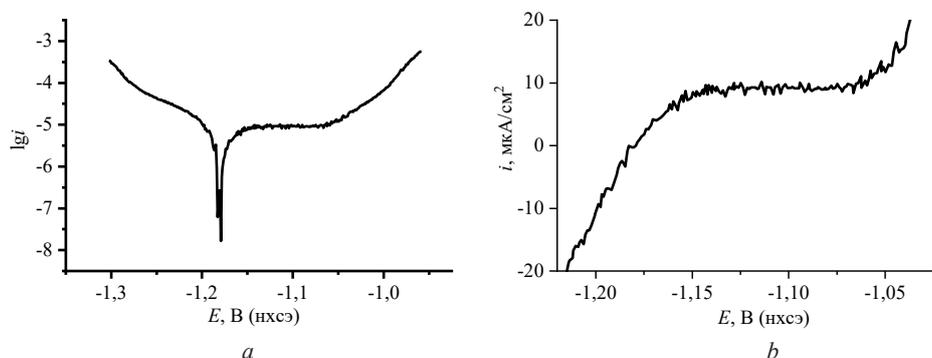
В данной модели представлены только значимые коэффициенты. Из полученной модели можно заключить, что наибольшее влияние на τ оказывает фактор x_1 (рН раствора). С увеличением рН раствора τ и значит блокирующие свойства конверсионных покрытий увеличиваются. Наименьшее влияние оказывает фактор x_3 (концентрация Na_2SiF_6) в растворе. Также следует отметить значительное влияние взаимодействий факторов x_1x_2 и $x_1x_2x_3$ на время τ . Это значит, что влияние рН раствора и типа окислителя (фактор x_2) не являются независимыми, т.е., например, рН раствора может по-разному влиять на показатель защитной способности τ в зависимости от типа окислителя, H_2O_2 или $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Возможно, такое поведение связано с тем, что восстановление H_2O_2 протекает с участием ионов водорода в суммарной реакции:



а при восстановлении персульфат-анионов в формальной реакции ионы H^+ не участвуют:



Широко используемые в исследованиях электрохимические показатели защитной способности, такие как плотность тока коррозии (или логарифм, $\lg i_{\text{кор}}$) и потенциал коррозии ($E_{\text{кор}}$), проявляли слабую зависимость от варьируемых факторов и при уровне значимости 0,1 ни один из коэффициентов при факторах и их взаимодействиях не оказался значимым. Это может быть связано с низкой релевантностью данных показателей к защитным свойствам покрытий. Так, на поляризационных кривых многих образцов при малых токах (рис. 2) отмечаются перегибы, ко-

Рис. 2. Типичная поляризационная кривая образцов в полулогарифмических координатах (a) и в координатах I - E (b)Fig. 2. Typical polarization curve of the samples in semilogarithmic coordinates (a) and in I - E coordinates (b)

торые можно связать с редокс-процессами на поверхности электрода. Эти перегибы особенно выделяются на анодных ветвях поляризационных кривых в координатах $I-E$ (рис. 2, *b*). Редокс-процессами, вызывающими эти перегибы, могут быть процессы окисления компонентов конверсионного покрытия, предварительно восстановленных в процессе получения кривой при катодной поляризации. Как вариант, это может быть окисление цинка, восстановленного из какой-то лабильной формы оксида цинка на поверхности. Токи и потенциалы коррозии, определяемые по пересечению анодных и катодных ветвей поляризационных кривых в полулогарифмических координатах, не соответствовали току коррозии цинкового покрытия, поскольку анодный ток не связан с анодным растворением цинка, входящего в состав покрытия. Анодное растворение цинка происходит при резком росте анодного тока на поляризационных кривых, а это происходит при более высоких потенциалах, чем потенциал, при котором плотность тока равна нулю.

В качестве электрохимического показателя, характеризующего защитные свойства конверсионных покрытий на цинке, выбран показатель из анодного участка поляризационной кривой, который можно связать с анодным растворением цинка. Этот участок характеризуется резким экспоненциальным ростом анодного тока. Для поляризационных кривых всех образцов этот участок отмечался примерно при плотностях тока от 10^{-5} до 10^{-3} А/см². В качестве электрохимического показателя релевантно характеризующего коррозию цинка выбран потенциал при плотности анодного тока 10^{-4} А/см², который обозначен в табл. 2 как E_i . Чем больше E_i , тем труднее протекает коррозия цинка и значит, тем выше защитные свойства конверсионного покрытия. Построение линейной модели с учетом взаимодействия факторов для показателя E_i дает два значимых коэффициента:

$$E_i = -990 + 24x_3 + 30x_1x_2.$$

Из данного выражения видно, что наибольший эффект на защитные свойства оказывает взаимное влияние факторов x_1 и x_2 , т.е. pH раствора и тип используемого окислителя. Значимое влияние на коррозионную стойкость покрытия оказывает также содержание Na_2SiF_6 в растворе: с увеличением содержания Na_2SiF_6 в растворе коррозионная стойкость конверсионных покрытий увеличивается.

Ресурсные испытания выдержкой в 3 %-ном NaCl проводили для покрытий, полученных из раствора, соответствующего опыту № 7 (табл. 2, рис. 1). В данном растворе показатели защитной способности покрытий были наибольшими среди исследованных. Ресурсные испытания проведены для сравнения с хроматными покрытиями. После 250 ч выдержки в растворе 3 %-ного NaCl на поверхности образцов с Zr-содержащими конверсионными покрытиями отмечались достаточно четкие очаги коррозии (рис. 3, *a*) особенно по краям образца. Образцы с хроматным покрытием визуально подверглись значительно меньшей коррозии (рис. 3, *b*).

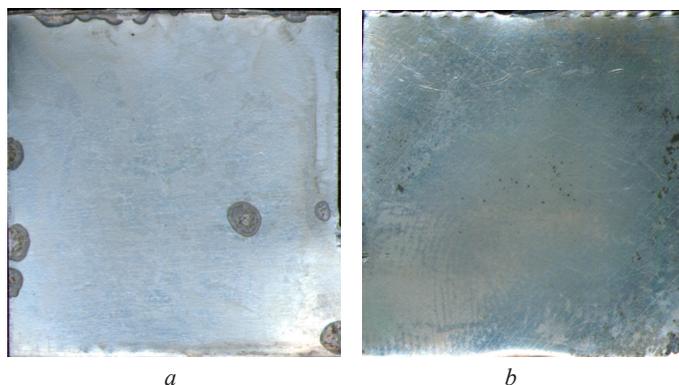


Рис. 3. Изображения образцов с Zr-содержащим конверсионным покрытием (*a*) и хроматным покрытием (*b*) после 250 ч выдержки в 3 %-ном растворе NaCl

Fig. 3. Images of samples with Zr-containing conversion coating (*a*) and chromate coating (*b*) after 250 h of exposure in 3 % NaCl solution

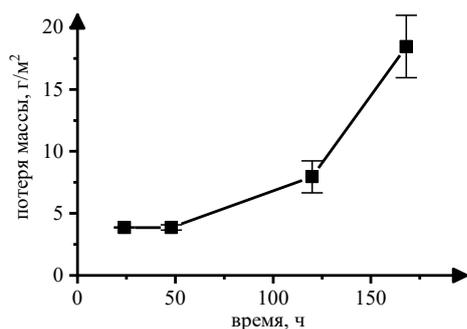


Рис. 4. Изменение потери массы образцов с Zr-содержащими конверсионными покрытиями со временем при выдержке в 3 %-ном растворе NaCl

Fig. 4. Change in weight loss of samples with Zr-containing conversion coatings over time during exposure in 3 % NaCl solution

Результаты измерения потери массы образцов во времени приведены на рис. 4. Потеря массы усреднялась по двум параллельным опытам для каждого времени выдержки. Погрешность измерения представлена как средняя по всем измерениям в виде 90 %-ного доверительно-го интервала.

Как можно видеть из графика на рис. 4, скорость коррозии цинка со временем возрастает. Причем возрастание отмечается после 100 ч выдержки в растворе NaCl. Результаты измерений $E_{p.c.}$ также указывают на возрастание скорости коррозии цинка со временем. Причем заметное уменьшение $E_{p.c.}$ отмечалось также после ~100 ч выдержки (рис. 5, *a*). Возрастание скорости коррозии цинка со временем после ~100 ч выдержки может быть связано с полным растворением цинкового покрытия на некоторых участках (например, ребрах образцов) и образованием коррозионного гальванического элемента с железом.

Следует отметить, что разброс значений $E_{p.c.}$ для разных образцов с Zr-содержащими покрытиями, полученными в одном растворе очень большой и достигает 200 мВ (рис. 1, *a*). Тогда как для образцов с хроматным покрытием разброс $E_{p.c.}$ значительно меньше (рис. 5, *b*), что указывает на стабильность формируемых покрытий. Вместе с тем неизменность ($E_{p.c.}$) для хроматных покрытий указывает на их высокую коррозионную стойкость, что подтверждается низким значением потери массы ($1,06 \text{ г/м}^2$) после 250 ч выдержки в 3 %-ном растворе NaCl.

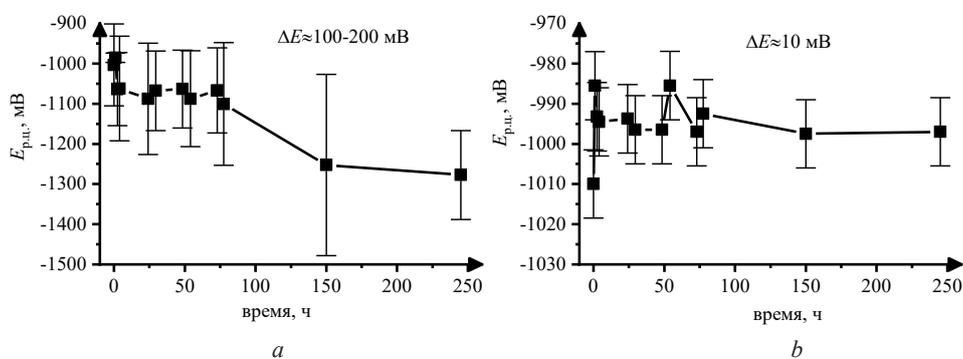


Рис. 5. Изменение потенциала разомкнутой цепи ($E_{p.c.}$) со временем Zr-содержащих конверсионных покрытий (*a*) и хроматных покрытий (*b*) при выдержке в 3 %-ном растворе NaCl

Fig. 5. Change in the open-circuit potential ($E_{p.c.}$) of Zr-containing conversion coatings (*a*) and chromate coatings (*b*) upon exposure in a 3 % NaCl solution over time

Заключение. С использованием двух независимых методов определения защитных свойств конверсионных покрытий в рамках полного факторного эксперимента 2^3 показано, что большое значимое влияние на защитные свойства покрытий оказывает pH раствора и тип окислителя. Наибольший эффект на блокирующие свойства покрытий (время потемнения капли, τ) оказывает pH раствора, а на электрохимический показатель защитных свойств (потенциал растворения цинка, E_i) – концентрация Na_2SiF_6 в растворе. Влияние pH раствора наиболее сильно проявляется при окислителе $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Увеличение pH раствора и концентрации Na_2SiF_6 приводит к возрастанию защитных свойств получаемых конверсионных покрытий. Ресурсные испытания Zr-содержащих конверсионных покрытий в 3 %-ном NaCl показали возрастание скорости коррозии цинка со временем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Матыс, В. Г. Конверсионные покрытия на цинке, полученные из молибдат-фосфатных растворов с добавками ионов переходных металлов / В. Г. Матыс, В. А. Ашуйко, Л. Н. Новикова // Труды БГТУ. Сер. 2. Хим. технологии, биотехнологии, геоэкология. – 2019. – № 2. – С. 127–136.
2. Защитные свойства конверсионных покрытий, полученных на цинке в молибдатно-фосфатном и молибдатно-ванадатном растворах / В. Г. Матыс [и др.] // Труды БГТУ. Сер. 2. Хим. технологии, биотехнологии, геоэкология. – 2019. – № 1. – С. 90–102.
3. Walker, D. E. Molybdate based conversion coatings for zinc and zinc alloy surfaces: a review / D. E. Walker, G. D. Wilcox // Transactions of the Institute of Metal Finishing. – 2008. – Vol. 86, N 5. – P. 251–259. <https://doi.org/10.1179/174591908X345022>
4. Rout, T. K. Effect of molybdate coating for white rusting resistance on galvanized steel / T. K. Rout, N. Bandyopadhyay // Anti-Corrosion Methods and Materials. – 2007. – Vol. 54, N 1. – P. 16–20. <https://doi.org/10.1108/00035590710717348>
5. Song, Y. K. Development of a Molybdate – Phosphate – Silane – Silicate (MPSS) coating process for electrogalvanized steel / Y. K. Song, F. Mansfeld // Corrosion Science. – 2006. – Vol. 48, N 1. – P. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2004.11.028>
6. SVET investigation into use of simple molybdate passivation treatments on electrodeposited zinc coatings / O. D. Lewis [et al.] // Transactions of the Institute of Metal Finishing. – 2006. – Vol. 84, N 4. – P. 188–195. <https://doi.org/10.1179/174591906X124038>
7. Magalhaes, A. A. O. Molybdate conversion coatings on zinc surfaces / A. A. O. Magalhaes, I. C. P. Margarit, O. R. Mattos // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2004. – Vol. 572, N 2. – P. 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2004.07.016>
8. An EXAFS investigation of molybdate-based conversion coatings / J. A. Wharton [et al.] // Journal of Applied Electrochemistry. – 2003. – Vol. 33, N 7. – P. 553–561. <https://doi.org/10.1023/A:102491119051>
9. Properties of zinc coatings electrochemically passivated in sodium molybdate / N. E. Akulich [et al.] // Surface and Interface Analysis. – 2018. – Vol. 50, N 12–13. – P. 1310–1318. <https://doi.org/10.1002/sia.6525>
10. Акулич, Н. Е. Коррозионные свойства и защитная способность конверсионных покрытий на основе молибдата натрия / Н. Е. Акулич, И. М. Жарский, Н. П. Иванова // Свиридовские чтения: сб. ст. – Минск : БГУ, 2016. – Вып. 12. – С. 32–39.
11. Fachikov, L. Surface treatment of zinc coatings by molybdate solutions / L. Fachikov, D. Ivanova // Applied Surface Science. – 2012. – Vol. 258, N 24. – P. 10160–10167. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.06.098>
12. Conversion coatings for zinc electrodeposits from modified molybdate solutions / O. D. Lewis [et al.] // Transactions of the Institute of Metal Finishing. – 2010. – Vol. 88, N 2. – P. 107–116. <https://doi.org/10.1179/174591910X12646062076760>
13. Synthesis and evaluation of corrosion resistance of molybdate-based conversion coatings on electroplated zinc / D. Liu [et al.] // Surface and Coatings Technology. – 2010. – Vol. 205, N 7. – P. 2328–2334. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2010.09.018>
14. The molybdate-zinc conversion process / C. G. Da Silva [et al.] // Corrosion Science. – 2009. – Vol. 51, N 1. – P. 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.10.019>
15. Hamlaoui, Y. Corrosion behaviour of molybdate-phosphate-silicate coatings on galvanized steel / Y. Hamlaoui, L. Tifouti, F. Pedraza // Corrosion Science. – 2009. – Vol. 51, N 10. – P. 2455–2462. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.06.037>
16. Singh, D. D. N. Molybdenum-phosphorus compounds based passivator to control corrosion of hot dip galvanized coated rebars exposed in simulated concrete pore solution / D. D. N. Singh, R. Ghosh // Surface and Coatings Technology. – 2008. – Vol. 202, N 19. – P. 4687–4701. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2008.03.038>
17. Защитные свойства конверсионных покрытий, полученных на цинке в ванадатном растворе пассивации с добавками ионов Zn^{2+} и Fe^{2+} / Г. Вейсага [и др.] // Труды БГТУ. Сер. 2. Хим. технологии, биотехнологии, геоэкология. – 2018. – № 1. – С. 104–113.
18. Akulich, N. E. A study of conversion coatings on vanadium/galvanic zinc / N. E. Akulich, I. M. Zharskii, N. P. Ivanova // Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces. – 2017. – Vol. 53, N 3. P. 503–510. <https://doi.org/10.1134/S2070205117020034>
19. A vanadium-based conversion coating as chromate replacement for electrogalvanized steel substrates / Z. Zou [et al.] // Journal of Alloys and Compounds. – 2011. – Vol. 509, N 2. – P. 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2010.09.080>
20. Zou, Z. Corrosion protection properties of vanadium films formed on zinc surfaces / Z. Zou, N. Li, D. Li // Rare Metals. – 2011. – Vol. 30, N 2. – P. 146–149. <https://doi.org/10.1007/s12598-011-0214-8>
21. Tang, P. T. Molybdate based passivation of zinc / P. T. Tang, G. BechNielsen, P. Moller // Transactions of the Institute of Metal Finishing. – 1997. – Vol. 75, N 4. – P. 144–148. <https://doi.org/10.1080/00202967.1997.11871161>
22. Self-repairing oxides to protect zinc: Review, discussion and prospects / S. Thomas [et al.] // Corrosion Science. – 2013. – Vol. 69. – P. 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2013.01.011>
23. A comparative study of the corrosion protective properties of chromium and chromium free passivation methods / R. Berger [et al.] // Surface and Coatings Technology. – 2007. – Vol. 202, N 2. – P. 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2007.06.001>
24. Wilson, B. Formation of ultra-thin amorphous conversion films on zinc alloy coatings: Part 2: Nucleation, growth and properties of inorganic-organic ultra-thin hybrid films / B. Wilson, N. Fink, G. Grundmeier // Electrochimica Acta. – 2006. – Vol. 51, N 15. – P. 3066–3075. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.08.041>
25. Study of a chromium-free treatment on Hot-Dip Galvanized steel: Electrochemical behaviour and performance in a saline medium / S. Le Manchet [et al.] // Surface and Coatings Technology. – 2010. – Vol. 205, N 2. – P. 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2010.07.009>

26. Szczygieł, B. Effect of deposition time on morphology, corrosion resistance and mechanical properties of Ti-containing conversion coatings on zinc / B. Szczygieł, J. Winiarski, W. Tylus // *Materials Chemistry and Physics*. – 2011. – Vol. 129, N 3. – P. 1126–1131. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.05.074>
27. Winiarski, J. Corrosion resistance of chromium-free conversion coatings deposited on electrogalvanized steel from potassium hexafluorotitanate(IV) containing bath / J. Winiarski, J. Masalski, B. Szczygieł // *Surface and Coatings Technology*. – 2013. – Vol. 236, N 3. – P. 252–261. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2013.09.056>
28. Effect of Hot Dip Galvanized Steel Surface Chemistry and Morphology on Titanium Hexafluoride Pretreatment / V. Saarimaa [et al.] // *Advances in Materials Physics and Chemistry*. – 2017. – Vol. 07, N 2. – P. 28–41. <https://doi.org/10.4236/amc.2017.72004>
29. Optimization of commercial zirconic acid based pretreatment on hot-dip galvanized and Galfan coated steel / P. Puomi [et al.] // *Surface and Coatings Technology*. – 1999. – Vol. 115, N 1. – P. 79–86. [https://doi.org/10.1016/S0257-8972\(99\)00171-1](https://doi.org/10.1016/S0257-8972(99)00171-1)
30. Zirconium-based conversion film formation on zinc, aluminium and magnesium oxides and their interactions with functionalized molecules / L. I. Fockaert [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2017. – Vol. 423. – P. 817–828. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.06.174>
31. Knudsen O. O., Forsgren A. Corrosion control through organic coatings. Second Edition / O. O. Knudsen, A. Forsgren. – London: CRC Press, 2017. – 255 p. <https://doi.org/10.1201/9781315153186>
32. Organosilane modified Zr-based conversion layer on Zn–Al alloy coated steel sheets / T. Lostak [et al.] // *Surface and Coatings Technology*. – 2016. – Vol. 305. – P. 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.08.030>
33. Le Manchet, S. Effects of organic and inorganic treatment agents on the formation of conversion layer on hot-dip galvanized steel: An X-ray photoelectron spectroscopy study / S. Le Manchet, D. Verchère, J. Landoulsi // *Thin Solid Films*. – 2012. – Vol. 520, N 6. – P. 2009–2016. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2011.09.064>
34. Barbucci, A. Study of chromate-free pretreatments and primers for the protection of galvanised steel sheets / A. Barbucci, M. Delucchi, G. Cerisola // *Progress in Organic Coatings*. – 1998. – Vol. 33, N 2. – P. 131–138. [https://doi.org/10.1016/S0300-9440\(98\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S0300-9440(98)00046-0)
35. An in situ study of zirconium-based conversion treatment on zinc surfaces / P. Taheri [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2015. – Vol. 356. – P. 837–843. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.08.205>
36. Phosphate-Free Protective Nanoceramic Coatings for Galvanized Steel Sheet with H₂O₂ Additive / A. Payami-Golhin [et al.] // *Advanced Materials Research*. – 2013. – Vol. 829. – P. 436–440. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.829.436>
37. Zhu, L. Q. Investigation of formation process of the chrome-free passivation film of electrodeposited zinc / L. Q. Zhu, F. Yang, H. J. Huang // *Chinese Journal of Aeronautics*. – 2007. – Vol. 20, N 2. – P. 129–133. [https://doi.org/10.1016/S1000-9361\(07\)60019-3](https://doi.org/10.1016/S1000-9361(07)60019-3)
38. Treatment solution for producing chrome and cobalt-free black conversion coatings: pat. US 9005373B2 / Z. Starkbaum, L. Bedrnik, K. Schwarz, B. Dingwerth. – Publ. date 14.04.2015.
39. Agent for the production of anti-corrosion layers on metal surfaces: pat. US 8764916B2 / H. Donsbach, U. Hofmann, J. Unger. – Publ. date 01.07.2014.
40. Адлер, Ю. П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю. П. Адлер, Е. В. Маркова, Ю. В. Грановский. – 2-е изд. – М.: Наука, 1976. – 279 с.

References

1. Matys V. G., Ashuiko V. A., Novikova L. N. Conversion coatings on zinc, prepared from molybdenum-phosphate solutions with additives of transient metal ions. *Trudy BGTU. Ser. 2. Khim. tekhnologii, biotekhnologii, geoekologiya = Proceedings of BSTU. Series 2. Chemical Technologies, Biotechnologies and Geoecology*, 2019, no. 2, pp. 127–136 (in Russian).
2. Matys V. G., Ivanova N. P., Ashuyko V. A., Novikova L. N. Protection properties of conversion coatings prepared on zinc in the molybdate-phosphate and molybdate-vanadate solutions. *Trudy BGTU. Ser. 2. Khim. tekhnologii, biotekhnologii, geoekologiya = Proceedings of BSTU. Series 2. Chemical Technologies, Biotechnologies and Geoecology*, 2019, no. 1, pp. 90–102 (in Russian).
3. Walker D. E., Wilcox G. D. Molybdate based conversion coatings for zinc and zinc alloy surfaces: a review. *Transactions of the Institute of Metal Finishing*, 2008, vol. 86, no. 5, pp. 251–259. <https://doi.org/10.1179/174591908X345022>
4. Rout T. K., Bandyopadhyay N. Effect of molybdate coating for white rusting resistance on galvanized steel. *Anti-Corrosion Methods and Materials*, 2007, vol. 54, no. 1, pp. 16–20. <https://doi.org/10.1108/00035590710717348>
5. Song Y. K., Mansfeld F. Development of a Molybdate – Phosphate – Silane – Silicate (MPSS) coating process for electrogalvanized steel. *Corrosion Science*, 2006, vol. 48, no. 1, pp. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2004.11.028>
6. Lewis O. D. [et al.] SVET investigation into use of simple molybdate passivation treatments on electrodeposited zinc coatings. *Transactions of the Institute of Metal Finishing*, 2006, vol. 84, no. 4, pp. 188–195. <https://doi.org/10.1179/174591906X124038>
7. Magalhaes A. A. O., Margarit I. C. P., Mattos O. R. Molybdate conversion coatings on zinc surfaces. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2004, vol. 572, no 2, pp. 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2004.07.016>
8. Wharton J. A. [et al.] An EXAFS investigation of molybdate-based conversion coatings. *Journal of Applied Electrochemistry*, 2003, vol. 33, no. 7, pp. 553–561. <https://doi.org/10.1023/A:102491119051>
9. Akulich N. E., Ivanova N., Zharskii I., Jönsson-Niedziółka M. Properties of zinc coatings electrochemically passivated in sodium molybdate. *Surface and Interface Analysis*, 2018, vol. 50, no. 12–13, pp. 1310–1318. <https://doi.org/10.1002/sia.6525>

10. Akulich N. E., Zharskii I. M., Ivanova N. P. Corrosion properties and protective capabilities of the conversion coatings based on the sodium molybdate. *Sviridovskie chteniya: sb. st. = Sviridov Readings: A Collection of Papers*. Minsk, BSU, 2016, issue 12, pp. 32–39 (in Russian).
11. Fachikov L., Ivanova D. Surface treatment of zinc coatings by molybdate solutions. *Applied Surface Science*, 2012, vol. 258, no 24, pp. 10160–10167. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.06.098>
12. Lewis O. D. [et al.] Conversion coatings for zinc electrodeposits from modified molybdate solutions. *Transactions of the Institute of Metal Finishing*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 107–116. <https://doi.org/10.1179/174591910X12646062076760>
13. Liu D., Yang Z., Wang Z., Zhang C. Synthesis and evaluation of corrosion resistance of molybdate-based conversion coatings on electroplated zinc. *Surface and Coatings Technology*, 2010, vol. 205, no. 7, pp. 2328–2334. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2010.09.018>
14. Da Silva C. G., Margarit-Mattos I.C.P., Mattos O.R., Perrot H., Tribollet B., Vivier V. The molybdate-zinc conversion process. *Corrosion Science*, 2009, vol. 51, no. 1, pp. 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2008.10.019>
15. Hamlaoui Y., Tifouti L., Pedraza F. Corrosion behaviour of molybdate-phosphate-silicate coatings on galvanized steel. *Corrosion Science*, 2009, vol. 51, no. 10, pp. 2455–2462. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2009.06.037>
16. Singh D. D. N., Ghosh R. Molybdenum–phosphorus compounds based passivator to control corrosion of hot dip galvanized coated rebars exposed in simulated concrete pore solution. *Surface and Coatings Technology*, 2008, vol. 202, no. 19, pp. 4687–4701. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2008.03.038>
17. Veysaga Il'yanes G. T., Matys V. G., Ashuyko V. A., Akulich N. E., Jonsson-Niedziolka M. Protection properties of conversion coatings prepared on zinc in the vanadate passivation solution with addition of Zn^{2+} - and Fe^{2+} -ions. *Trudy BGTU. Ser. 2. Khim. tekhnologii, biotekhnologii, geoekologiya = Proceedings of BSTU. Series 2. Chemical Technologies, Biotechnologies and Geoecology*, 2018, no. 1, pp. 104–113 (in Russian).
18. Akulich N. E., Zharskii I. M., Ivanova N. P. A study of conversion coatings on vanadium/galvanic zinc. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, 2017, vol. 53, no. 3, pp. 503–510. <https://doi.org/10.1134/S2070205117020034>
19. Zou Z., Li N., Li D., Liu H., Mu S. A vanadium-based conversion coating as chromate replacement for electrogalvanized steel substrates. *Journal of Alloys and Compounds*, 2011, vol. 509, no. 2, pp. 503–507. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2010.09.080>
20. Zou Z., Li N., Li D. Corrosion protection properties of vanadium films formed on zinc surfaces. *Rare Metals*, 2011, vol. 30, no. 2, pp. 146–149. <https://doi.org/10.1007/s12598-011-0214-8>
21. Tang P. T., BechNielsen G., Moller P. Molybdate based passivation of zinc. *Transactions of the Institute of Metal Finishing*, 1997, vol. 75, no. 4, pp. 144–148. <https://doi.org/10.1080/00202967.1997.11871161>
22. Thomas S., Birbilis N., Venkatraman M. S., Cole I. S. Self-repairing oxides to protect zinc: Review, discussion and prospects. *Corrosion Science*, 2013, vol. 69, pp. 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.corsci.2013.01.011>
23. Berger R. [et al.] A comparative study of the corrosion protective properties of chromium and chromium free passivation methods. *Surface and Coatings Technology*, 2007, vol. 202, no. 2, pp. 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2007.06.001>
24. Wilson B., Fink N., Grundmeier G. Formation of ultra-thin amorphous conversion films on zinc alloy coatings: Part 2: Nucleation, growth and properties of inorganic-organic ultra-thin hybrid films. *Electrochimica Acta.*, 2006, vol. 51, no. 15, pp. 3066–3075. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.08.041>
25. Le Manchet S., Landoulsi J., Richard C., Verchère D. Study of a chromium-free treatment on Hot-Dip Galvanized steel: Electrochemical behaviour and performance in a saline medium. *Surface and Coatings Technology*, 2010, vol. 205, no. 2, pp. 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2010.07.009>
26. Szczygieł B., Winiarski J., Tylus W. Effect of deposition time on morphology, corrosion resistance and mechanical properties of Ti-containing conversion coatings on zinc. *Materials Chemistry and Physics*, 2011, vol. 129, no. 3, pp. 1126–1131. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.05.074>
27. Winiarski J., Masalski J., Szczygieł B. Corrosion resistance of chromium-free conversion coatings deposited on electrogalvanized steel from potassium hexafluorotitanate(IV) containing bath. *Surface and Coatings Technology*, 2013, vol. 236, no. 3, pp. 252–261. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2013.09.056>
28. Saarimaa V., Markkula A., Arstila K., Manni J., Juhanoja J. Effect of Hot Dip Galvanized Steel Surface Chemistry and Morphology on Titanium Hexafluoride Pretreatment. *Advances in Materials Physics and Chemistry*, 2017, vol. 07, no. 2, pp. 28–41. <https://doi.org/10.4236/ampc.2017.72004>
29. Puomi P., Fagerholm H. M., Rosenholm J. B., Sipilä R. Optimization of commercial zirconic acid based pretreatment on hot-dip galvanized and Galfan coated steel. *Surface and Coatings Technology*, 1999, vol. 115, no. 1, pp. 79–86. [https://doi.org/10.1016/S0257-8972\(99\)00171-1](https://doi.org/10.1016/S0257-8972(99)00171-1)
30. Fockaert L. I., Taheri P., Abrahami S. T., Boelen B., Terryn H., Mol J.M.C. Zirconium-based conversion film formation on zinc, aluminium and magnesium oxides and their interactions with functionalized molecules. *Applied Surface Science*, 2017, vol. 423, pp. 817–828. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.06.174>
31. Knudsen O. O., Forsgren A. *Corrosion control through organic coatings*. Second Edition. London: CRC Press, 2017. 255 p. <https://doi.org/10.1201/9781315153186>
32. Lostak T., Timma C., Krebs S., Flock J., Schulz S. Organosilane modified Zr-based conversion layer on Zn–Al alloy coated steel sheets. *Surface and Coatings Technology*, 2016, vol. 305, pp. 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.08.030>
33. Le Manchet S., Verchère D., Landoulsi J. Effects of organic and inorganic treatment agents on the formation of conversion layer on hot-dip galvanized steel: An X-ray photoelectron spectroscopy study. *Thin Solid Films*, 2012, vol. 520, no. 6, pp. 2009–2016. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2011.09.064>
34. Barbucci A., Delucchi M., Cerisola G. Study of chromate-free pretreatments and primers for the protection of galvanized steel sheets. *Progress in Organic Coatings*, 1998, vol. 33, no. 2, pp. 131–138. [https://doi.org/10.1016/S0300-9440\(98\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S0300-9440(98)00046-0)

35. Taheri P., Laha P., Terryn H., Mol J. M. C. An in situ study of zirconium-based conversion treatment on zinc surfaces. *Applied Surface Science*, 2015, vol. 356, pp. 837–843. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.08.205>
36. Payami-Golhin A., Amrooni Hossaini M., Eslami-Farsani R., Khorsand H. Phosphate-Free Protective Nanoceramic Coatings for Galvanized Steel Sheet with H₂O₂ Additive. *Advanced Materials Research*, 2013, vol. 829, pp. 436–440. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.829.436>
37. Zhu L. Q., Yang F., Huang H. J. Investigation of formation process of the chrome-free passivation film of electrodeposited zinc. *Chinese Journal of Aeronautics*, 2007, vol. 20, no. 2, pp. 129–133. [https://doi.org/10.1016/S1000-9361\(07\)60019-3](https://doi.org/10.1016/S1000-9361(07)60019-3)
38. Starkbaum Z., Bedrnik L., Schwarz K., Dingwerth B. *Treatment solution for producing chrome and cobalt-free black conversion coatings*. Patent USA, no. 9005373B2, 2015
39. Donsbach H., Hofmann U., Unger J. *Agent for the production of anti-corrosion layers on metal surfaces*. Patent USA, no. 8764916B2, 2014.
40. Adler Yu. P., Markova E. V., Granovskiy Yu. V. *Planning an experiment while looking for the best conditions*. Moscow, Nauka Publ., 1976. 279 p. (in Russian).

Информация об авторах

Тарасевич Александр Васильевич – аспирант. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: altava98@mail.ru

Матыс Владимир Генрихович – канд. хим. наук, доцент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vmatys@belstu.by

Поплавский Василий Владимирович – канд. физ.-мат. наук, доцент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vpoplav@yandex.by

Ашуйко Валерий Аркадьевич – канд. хим. наук, доцент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ashuiko@belstu.by

Жарский Иван Михайлович – канд. хим. наук, профессор. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ter@belstu.by

Information about the authors

Tarasevich Aleksandr V. – student. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: altava98@mail.ru

Matys Vladimir G. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vmatys@belstu.by

Poplavskiy Vasily V. – Ph. D. (Physics), Associate Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vpoplav@yandex.by

Ashuiko Valeriy A. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ashuiko@belstu.by

Zharskiy Ivan M. – Ph. D. (Chemistry), Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ter@belstu.by

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 577.152.3
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-105-128>

Поступила в редакцию 21.12.2021
Received 21.12.2021

Н. М. Литвинко

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**РОЛЬ ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
В РЕАКЦИЯХ, КАТАЛИЗИРУЕМЫХ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ФОСФОЛИПАЗОЙ A₂**

Аннотация. Представлен обзор результатов изучения взаимосвязи в системе «нуклеозиды–фосфолипаза A₂», которая играет определяющую роль в метаболизме фосфолипидов и их производных – простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов как важнейших внутриклеточных мессенджеров. Рассмотрено влияние нуклеозидов на активность секреторной ФЛА₂ и метаболизм липонуклеозидов, представляющих интерес в качестве специфических средств доставки нуклеозидных лекарств. Результаты этих исследований рассмотрены с точки зрения фармакологического потенциала липонуклеозидов как новых форм известных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: нуклеозиды, фосфолипазы A₂, липонуклеозиды, гидролиз фосфолипидов

Для цитирования. Литвинко, Н. М. Роль пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов и их производных в реакциях, катализируемых панкреатической фосфолипазой A₂ / Н. М. Литвинко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 58, № 1. – С. 105–128. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-105-128>

N. M. Litvinko

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

**ROLE OF PURINE AND PYRIMIDINE NUCLEOSIDES AND THEIR DERIVATIVES
IN REACTIONS CATALYZED BY PANCREATIC PHOSPHOLIPASE A₂**

Abstract. A review of the results of studying the relationship in the system “nucleosides–phospholipase A₂”, which plays a decisive role in the metabolism of phospholipids and their derivatives – prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes as the most important intracellular messengers, is presented. The review considers the effect of nucleosides on the activity of secretory PLA₂ and the metabolism of liponucleosides, which are of interest as specific delivery vehicles for nucleoside drugs. The results of these studies are considered from the point of view of the pharmacological potential of liponucleosides as new forms of known drugs.

Keywords: nucleosides, phospholipases A₂, liponucleosides, hydrolysis of phospholipids

For citation. Litvinko N. M. Role of purine and pyrimidine nucleosides and their derivatives in reactions catalyzed by pancreatic phospholipase A₂. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2022, vol. 58, no. 1, pp. 105–128 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-1-105-128>

Введение. Фосфолиполитические реакции лежат в основе метаболизма фосфолипидов. Они происходят на границе раздела фаз липид–вода под действием ряда специфических гидролаз, осуществляющих межфазный катализ [1, 2]. К этому классу гидролаз относят ряд ферментов: липаза (КФ 3.1.1.3), холестерол-эстераза (КФ 3.1.1.13), фосфолипазы A₁ и A₂ (КФ 3.1.1.4), лизофосфолипаза (КФ 3.1.1.5), фосфатидат-фосфогидролаза (КФ 3.1.3.4), фосфолипаза C (КФ 3.1.4.3), сфингомиелиназа (КФ 3.1.4.12), фосфолипаза D (КФ 3.1.4.4), N-ацилсфингозин-ацилгидролаза или церамидаза (КФ 3.1.5). Среди этих ферментов наиболее изучены фосфолипазы A₂ (ФЛА₂) [1, 2], изофермент из поджелудочной железы которой представляет предмет данного обзора.

На основе структурных особенностей молекулы фермента суперсемейство ФЛА₂ подразделяют на несколько семейств: секреторную ФЛА₂ (сФЛА₂), цитозольную ФЛА₂ (цФЛА₂), внутриклеточную Ca²⁺-независимую ФЛА₂ (вФЛА₂), также называемую пататин-подобную фосфоли-

пазу), тромбоцит активирующий фактор – ацетилгидролазу (ФАТ-АГ), лизосомные семейства ФЛА₂ (ЛФЛА₂), ФЛА₂/ацилтрансфераза (ФЛААТ) и α/β -гидролаза (АВНД). В настоящее время описано шестнадцать групп сФЛА₂ (IA, IB, IIA, IIB, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, IX, X, XIA, XIB, XII, XIV), которые различаются по первичной структуре и расположению дисульфидных связей. Все типы секреторных фосфолипаз представляют собой глобулярные белки, богатые остатками цистеина, образующими 6–8 дисульфидных связей, что обеспечивает стабильность фермента, устойчивость к протеолизу и денатурации.

Ранее отмечалось, что АТФ или УТФ равнозначно стимулируют высвобождение из фосфолипидов [³H]-арахидоновой кислоты (АК), предположительно через воздействие на рецепторы P2X₂R и P2Y₂R. С биологической точки зрения модулирование нуклеозидтрифосфатами (НТФ) этих рецепторов инициирует повышение уровня Ca²⁺ в цитозоле и соответственно активности сФЛА₂, кофактором которой является кальций при выполнении гидролитической функции. Активация сФЛА₂ впоследствии вызывает каскад реакций, приводящий к синтезу таких вторичных мессенджеров как простагландины, лейкотриены и тромбоксаны при действии циклооксигеназ на освободившуюся АК [3].

Использование нуклеозидных и нуклеотидных лекарственных препаратов в виде конъюгатов с липидами привлекает внимание исследователей в качестве способа снижения токсичности и повышения терапевтической эффективности этих соединений [4–6]. Фосфолипидный «якорь» способствует проникновению биологически активного нуклеозида через клеточную мембрану. Липонуклеозиды полностью ассоциированы с внутренней средой организма человека и доставляют лекарственное вещество в клетки назначения, в том числе такие труднодоступные участки тела человека, как лимфатические узлы. ФЛА₂ играет ключевую роль в реализации этого подхода, поскольку первая стадия превращений липонуклеозидов в организме человека заключается в гидролизе молекулы под действием панкреатической ФЛА₂ при пищеварении, либо при активации внутриклеточной ФЛА₂ вблизи опухолевой клетки, где также функционирует упомянутый фермент [7–9].

При прохождении таких конъюгатов к органу-мишени через желудочно-кишечный тракт возможно изменение их устойчивости вследствие разрушительного действия на фосфолипидный «якорь» липолитических ферментов. Это подтверждается данными о том, что синтезированные химическим способом 1,2-липонуклеотидные конъюгаты (например, на основе рибавирина и флударабина) являются хорошими субстратами панкреатической ФЛА₂ [5, 6]. Лизолипидное производное конъюгата, образующееся под действием пищеварительной фосфолипазы А₂, 1) обладает негативными лизирующими свойствами по отношению к биологической мембране, 2) теряет способность внедрения и, наконец 3), теряет способность поступления в кровяное русло и проявлять противовирусное действие, или проникать в опухолевую клетку и ингибировать их пролиферацию.

С другой стороны, данные соединения не встречаются в природе и могут являться эффекторами по отношению к ферментам метаболизма и в первую очередь фосфолиполиза, поскольку представляют собой модифицированные фосфолипиды. Следует отметить, что повышение активности ФЛА₂ сопровождается течением многих опасных для здоровья человека болезней, тогда как снижение активности фермента приводит к недополучению организмом необходимых для жизнедеятельности жирных кислот [2]. Установление связи между структурой нуклеозида (или его производного) и активностью ФЛА₂, а также определение функционально значимых групп, ответственных за ингибирование (активацию) межфазного катализа, может представлять интерес для установления механизма взаимодействия указанных эффекторов с активным центром фермента. Выявление этих взаимосвязей, на наш взгляд, составит основу целенаправленного поиска новых химических соединений нуклеозидной природы [10], модулирующих активность данного фермента.

Цель настоящего обзора: 1) установление влияния нуклеоз(т)идов на активность секреторной ФЛА₂; 2) анализ метаболических превращений липоконъюгатов нуклеозидов как специфически направленного, таргетного метода доставки биологически важных нуклеозидов, в том числе известных лекарств нуклеоз(т)идной природы; 3) оценка фармакологического потенциала липонуклеозидов как новой формы лекарственных препаратов.

Панкреатическая фосфолипаза A_2 и патологические эффекты на организм в условиях гиперактивации. Панкреатическая фосфолипаза A_2 (КФ 3.1.1.4, ФЛА $_2$), которая расщепляет фосфолипиды пищи, в норме находится в неактивном состоянии и активизируется только для участия в пищеварении. При патологии ФЛА $_2$ выделяется ацинарными клетками поджелудочной железы уже в активном состоянии. Активация выше нормы липолитических реакций с участием гидролаз суперсемейства ФЛА $_2$ отражает степень патологического состояния организма человека при многих болезнях, таких как панкреатит, псориаз, ишемический инсульт, ревматоидный артрит и др. [11–19].

Недавно методами липидомики и метаболомики было показано, что патологическое состояние организма, развивающееся при инфицировании SARS-CoV-2, сопровождается большим накоплением продуктов гидролиза фосфолипидов – лизофосфолипидов и жирных кислот, что авторы связывают, как следует из гипотетической схемы, с повышением каталитической активности ФЛА $_2$ [20, 21].

Секреторная ФЛА $_2$ признана маркером острого некротического панкреатита [6], поскольку является основным фактором, ответственным за повреждение клеточных мембран и способствующим проникновению в клетку панкреатических липаз. При этом в организме наблюдается каскад патологических событий: изменение структуры клеточной мембраны, увеличение агрегационной способности тромбоцитов с образованием микротромбов, изменение просвета кровеносных сосудов и их проницаемости, возрастание внутриклеточной активности ионов кальция на фоне образования простагландиновых субстанций. Совокупность этих процессов приводит к полиорганной недостаточности, т.е. к отказу в функционировании всех органов и гибели организма.

В результате поиска эффективных ингибиторов ФЛА $_2$ и изучения механизма их действия в последние 20 лет были получены интересные результаты и их анализ представляет несомненный интерес с целью поиска новых эффективных путей создания фармацевтических препаратов. Предыдущий обзор экспериментальных данных в этой области привлекателен с точки зрения отмеченных перспективных путей развития и современного состояния проблемы [22].

ФЛА $_2$ – фермент, характеризующийся многоточечным связыванием субстрата в активном центре фермента. Методом скрининга с использованием диффузии фермента в субстратосодержащий гель в присутствии соединений, имитирующих фрагменты субстрата и содержащие отрицательно заряженную фосфатную группу (α - и β -глицерофосфаты, фосфохолин), было обнаружено ингибирование фосфолипаз яда змеи и панкреаса [23]. Этот результат подтверждает присутствие катионного сайта (S_{II} , рис. 1) в активном центре фермента, который связывает анионный фрагмент субстрата ($-O-P(O)(HO-)-O-$) и таким образом открывается возможность избирательного ингибирования катионного сайта в активном центре фосфолипаз яда змеи и панкреаса фосфатсодержащими фрагментами субстрата. Кроме того, было показано, что соединения, несущие

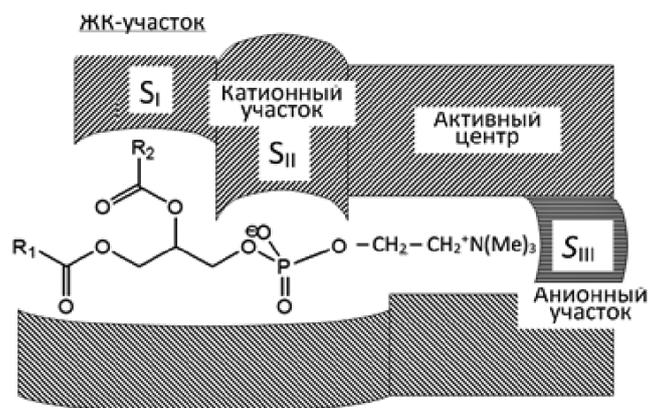


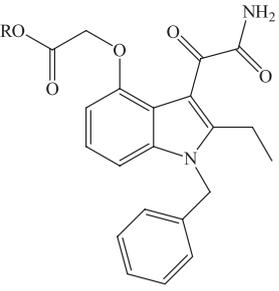
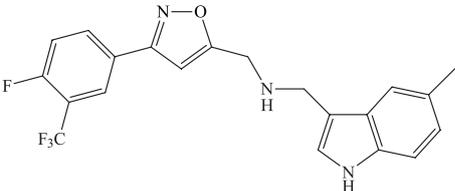
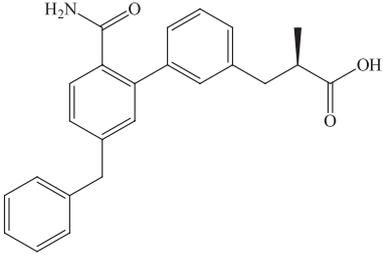
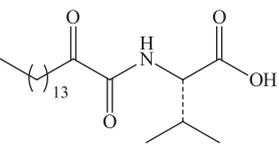
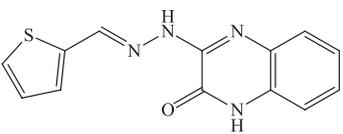
Рис. 1. Гипотетическая схема строения активного центра ФЛА $_2$: S_I – сайт связывания остатков жирных кислот (ЖК), S_{II} – катионный сайт, S_{III} – анионный сайт [23]

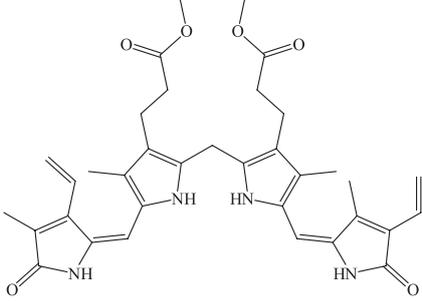
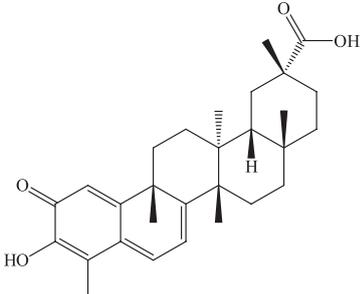
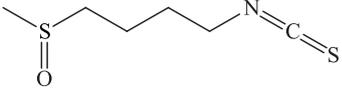
Fig. 1. Hypothetical scheme of the structure of the active center of PLA $_2$: S_I – fatty acid residues (FA) binding site, S_{II} – cationic site, S_{III} – anionic site [23]

щие положительный заряд (амины и их производные, аминокислоты и их производные, амино-эфиры бензойной кислоты), также значительно снижают активность рассматриваемых липолитических ферментов, что предполагает наличие в активном центре фосфолипаз сайта связывания катионной холиновой группы ($^+N(Me)_3$ -) фосфатидилхолина, т.е. анионного центра, (S_{III} , рис. 1), не обнаруженного до этого, и возможность регуляции активности фермента путем его избирательного блокирования [23].

Наиболее известные ингибиторы секреторных ФЛА₂, биологический эффект которых направлен на купирование патологических состояний, вызванных повышением уровня активности фосфолипаз, приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Ингибиторы секреторных ФЛА₂T a b l e 1. Inhibitors of secretory PLA₂

Действующие вещества	Ингибирование активности, дозы (ED ₅₀)/ концентрации (IC ₅₀)	Биологический эффект
 <p>Вареспладиб, R = H Вареспладиб-метил, R = Me</p>	нано- и пикомолярные концентрации против 28 важных с медицинской точки зрения ядов змей, в том числе <i>Deinagkistrodon acutus</i> : IC ₅₀ 0.0037 мкг/мкл, ED ₅₀ 1.14 мкг/г, <i>Agkistrodon halys</i> : IC ₅₀ <i>in vitro</i> , 0,0016 мкг/мкл, ED ₅₀ <i>in vivo</i> 0,45 мкг/г	Противоядие от укуса змей [24]
 <p>Индолсодержащее производное изоксазола</p>	IC ₅₀ 10,23 мкМ <i>in vitro</i> против клеток рака молочной железы MCF-7 и рака предстательной железы DU145.	Антипролиферативное действие [25]
 <p>Производные бифенила</p>	IC ₅₀ 10, 40 и 400 нМ в отношении ГША, GV и GX сФЛА ₂ соответственно; IC _{u,50} 0,1 нМ – в плазме крови; IC _{u,80} 13 нМ в плазме крови обезьян при дозе 30 мг.	Антиишемическое действие [26]
 <p>Производные 2-оксоамида на основе (S)-валина</p>	IC ₅₀ 143 нМ и 68 нМ в отношении сФЛА ₂ ГША человека и мыши соответственно	Подавляющее выброс простагландинов (PGE ₂) действие [27, 28]
 <p>Производные хиноксалинона</p>	IC ₅₀ 2,81, 6,28, 4,43 и 3,81 мкМ в отношении сФЛА ₂ ГША, GV, GX GXIIА человека соответственно	Антидиабетическое действие в комплексе с другими ферментами [29]

Действующие вещества	Ингибирование активности, дозы (ED ₅₀)/ концентрации (IC ₅₀)	Биологический эффект
 <p>Диметилый эфир билирубина</p>	<p>IC₅₀ 4,0 мкМ в отношении GIIA сФЛА₂</p>	<p>Противоотечное действие [30]</p>
 <p>Цетастол, метин-тритерпен-хинина</p>	<p>IC₅₀ 6 мкМ в отношении сФЛА₂ GIIA <i>in vitro</i></p>	<p>Противоотечное и антиоксидантное действие [31]</p>
 <p>Сульфорафан</p>	<p>При 10–30 мМ в отношении сФЛА₂ GIIA</p>	<p>Антивоспалительное действие [32]</p>

Таким образом, среди гетероциклических соединений, в том числе арил(гетерил)содержащих, обнаружен и описан ряд специфических высокоэффективных ингибиторов ФЛА₂, например, на основе индола [24], конъюгированных индолов и изоксазолов [25], производных бифенила [26], 2-оксоамида [27] (табл. 1) и др. [28, 33].

Наличие циклических заместителей – изоксазола и изоксазолина в молекулах 9-Ме-, 10-Ме-, 11-Ме-аналогов простагландинов [34] или арильных радикалов в молекулах 3,5-функционализированных производных тиотетрановой кислоты [35], также существенно увеличивает ингибиторные свойства этих соединений по отношению к ФЛА₂. Значительная роль циклических заместителей в структуре ингибиторов ФЛА₂ для ингибирования фосфолиполиза отмечена позже в патентах [36, 37].

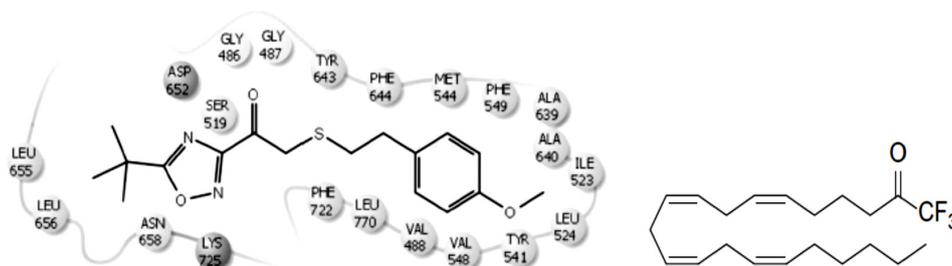


Рис. 2. Связывание кальцийнезависимыми ФЛА₂ (iФЛА₂) ингибитора, содержащего гетероциклическое кольцо (слева) вместо фторметиловой группы арахидоилтрифторкетона (справа) по [38, 40]

Fig. 2. Binding by calcium-independent PLA₂ (iPLA₂) of an inhibitor containing a heterocyclic ring (left) instead of the fluoromethyl group of arachidonoyltrifluoroketone (right) according to [38, 40]

Сначала были идентифицированы фторокетоновые (арахидоилтрифторкетон, рис. 2) ингибиторы как наиболее мощные ингибиторы Ca^{2+} независимой FLA_2 ($i\text{FLA}_2$, группа VIA) [38]. Позже был обнаружен новый класс ингибиторов $i\text{FLA}_2$, который содержит гетероциклическое кольцо вместо фторметиловой группы [39]. Моделирование молекулярной динамики показало, что карбонильная группа ингибитора образует водородные связи с оксианионным отверстием ($\text{Gly}_{486}/\text{Gly}_{487}$) и гетероциклическим кольцом с Asn_{658} (рис. 2, справа). Гидрофобный «хвост» ингибитора связывается в кармане, где обычно связывается *sn*-2 жирная кислота [40].

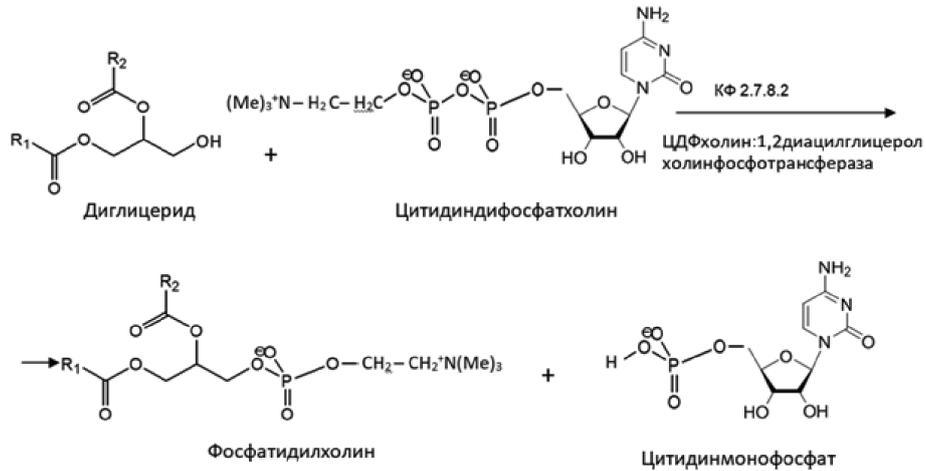
В работе [41] была использована стандартная методика гидролиза липопротеинового комплекса яичного желтка и обнаружено в присутствии нуклеозидного производного (4-нитрофенил) этилфосфата ацикловира снижение степени гидролиза субстрата до 60 % от исходного уровня. Было показано, что активность панкреатической FLA_2 в присутствии конъюгатов компонентов нуклеиновых кислот с фосфолипидами зависит от нуклеозидной компоненты ингибитора [42].

Биохимическая взаимосвязанность путей метаболизма фосфолипидов и компонентов нуклеиновых кислот. Полагают, что имеются множественные точки соприкосновения между метаболическими путями превращения фосфолипидов и компонентами нуклеиновых кислот. При этом известно, что действие нуклеозидов на гидролиз фосфолипидов осуществляется путем влияния на активность фосфолипаз как прямо, так и опосредованно.

Так, одной из основных функций цитозольной FLA_2 в организме является высвобождение из фосфолипидов арахидоновой кислоты, которая затем превращается в важнейшие внутриклеточные мессенджеры передачи внешнего сигнала на внутренний «язык клетки». Установлены аминокислотные остатки, необходимые для осуществления каталитической активности цитозольных FLA_2 – Asp-549, Asp-200, Ser-228, Ser-505. Активацию внутриклеточных (цитозольных) высокомолекулярных фосфолипаз связывают с фосфорилированием остатка серина (Ser-228 или Ser-505) с помощью киназ, которые в свою очередь стимулируются трифосфатами аденозина, гуанозина и цитозина. В частности, Ser-505, как было показано, является сайтом фосфорилирования для агонист-индуцируемого увеличения активности цитозольных фосфолипаз и высвобождения арахидоновой кислоты. Стимулирование АТФ активности FLA_2 также может происходить при фосфорилировании киназами Ser-727, Ser-437, Ser-454 других фосфолипаз [43].

Модулирование нуклеозидтрифосфатами активности внутриклеточной FLA_2 происходит опосредованно путем регуляции притока ионов кальция или активации соответствующих киназ. Полагают [3], что это происходит через нуклеотидные рецепторы, расположенные на поверхности клетки, функционирующие либо как ионотропные рецепторы P2X (P2XRs) или метаботропные рецепторы P2Y (P2YRs), связанные с G-белком. P2XR активируются АТФ и обеспечивают быструю передачу внешних сигналов. Семь субъединиц P2XR (от P2X1 до P2X7) образуют тримерные, часто гетеромерные каналы АТФ, проницаемые для ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Приток Na^+ приводит к деполяризации мембраны, а приток Ca^{2+} может, кроме того, запускать множество внутриклеточных событий, частично за счет активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), протеинкиназы С (РКС) и кальмодулина. Среди рецепторов группы P2XR многофункциональная субъединица P2X7R играет особую роль и, как полагают, является терапевтической мишенью для нескольких заболеваний. P2X7R обладает рядом уникальных конструктивных и функциональных особенностей. При высоких концентрациях АТФ P2X7R ответственна за ряд опосредуемых (пато)физиологических процессов, таких как клеточный стресс или воспаление, которые сопровождаются массивным высвобождением нуклеотидов. Продолжительная или повторяющаяся стимуляция может вызвать расширение пор P2X7R, позволяя молекулам размером до 900 Да диффундировать как внутрь, так и из клеток. Удлиненный С-конец P2X7R несет несколько структурных мотивов, которые, как предполагается, служат в качестве стыковочных сайтов для внутриклеточных белков и в регуляции функции рецепторов и клеточной локализации. Таким образом, P2X7R может запускать многовекторную передачу сигналов, включая активацию каспазы 1, фосфолипаз A_2 и D (ФЛД), МАРК, РКС, Src, киназы-3 гликогенсинтазы (GSK-3) или фосфатаз. При этом внутриклеточные метаболические пути действуют согласованно, стимулируя Ca^{2+} -зависимую цитозольную FLA_2 , что приводит к высвобождению предшественника АА, что является лимитирующей стадией для АТФ-стимулированного биосинтеза PGE2 [3].

Вместе с тем известны примеры непосредственного действия в процессе метаболизма производных нуклеотидов на активность секреторной ФЛА₂. Так, синтез фосфатидилхолина в мозгу идет преимущественно через образование цитидиндифосфатхолина [44, 45]. Заключительная реакция синтеза фосфатидилхолина катализируется цитидиндифосфатхолин:1,2-диацилглицерол холинфосфотрансферазой (КФ 2.7.8.2):



Было показано, что временная закупорка средней церебральной артерии увеличивает активность ФЛА₂, а также количество матричной РНК (м-РНК) секреторной ФЛА₂ увеличивает активность фосфолипазы С (ФЛС), однако не оказывает влияния на экспрессию генов ФЛД [46]. При этой патологии было показано, что лечение с помощью ЦДФ-Х однозначно снижает активность ФЛА₂ и снижает количество м-РНК ФЛА₂. Снижается и активность ФЛС. Значительных изменений не было обнаружено при данном патологическом состоянии по отношению к активности цитозольных и кальцийнезависимых фосфолипаз. Следовательно, ЦДФ-Х снижает частоту возникновения необратимых некротических изменений данной области мозга при указанной патологии путем непосредственного воздействия на активность секреторных ФЛА₂ [46].

Кроме того, установлено, что АТФ увеличивает начальную скорость гидролиза фосфолипидов под действием цитозольной кальцийнезависимой ФЛА₂ миокарда независимо от концентрации, поверхностных свойств и физического состояния агрегированного субстрата [47–49]. В то же время добавление аденозина, гуанозина и инозина не влияет на активность данной изоформы фосфолипазы. Нуклеотид ди- и моно-фосфаты (АДФ, ГДФ, НАД(н), АМФ, ГМФ, сАМФ, сГМФ) а также полифосфаты (РРi) также не оказывают заметного эффекта. Ряд, отражающий степень воздействия некоторых эффекторов на цитозольную кальцийнезависимую ФЛА₂, может быть представлен в следующем виде: нуклеотидтрифосфаты > Mg²⁺ нуклеотидтрифосфаты > нуклеотиддифосфаты, НАД(н) >> нуклеотидмонофосфаты, циклические нуклеотидмонофосфаты. Из макрофагоподобной линии клеток P388D1 была также выделена и очищена изоформа фосфолипазы, активность которой регулируется АТФ [50, 51].

В ряде работ было показано, что ФЛА₂ с фрагментами нуклеиновых кислот образует трудно разделяемый комплекс. Так, при очистке ФЛА₂ на стадии первичной обработки поджелудочной железы свиньи в гомогенате присутствуют компоненты ДНК, в которых каноническое соотношение комплементарных гетероциклических оснований, А/Т и Г/Ц отсутствует. При образовании фрагментов ДНК, содержащих остатки фосфорной кислоты, возможно их взаимодействие с ФЛА₂ с образованием такого комплекса. Данное взаимодействие объясняется связыванием фосфатной группы, имеющейся в молекуле нуклеотида, со специфическим участком в активном центре фермента, предназначенным для связывания фосфатной группы субстрата [52].

Сведения относительно общего влияния нуклеозидов на активность пищеварительной низкомолекулярной ПНМ-ФЛА₂ практически отсутствуют. В связи с этим нами начаты систематические исследования роли пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов и их производных в реакциях, катализируемых ФЛА₂. Зависимость структура–функция на стадии липолиза в мицеллярной фазе, а также от супрамолекулярной организации субстрата (мицеллы, липосомы, природный липопротеиновый комплекс), которые до этих исследований не изучались.

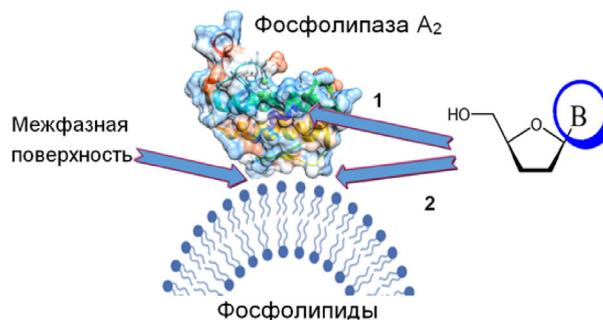


Рис. 3. Схема и участники реакции фосфолиполиза в присутствии нуклеозидов. *B* – гетероциклическое основание, *1* – каталитический центр ФЛА₂, *2* – поверхность раздела липид–вода фосфолипидной липосомы. Структура панкреатической ФЛА₂ приведена с использованием PDB, 4g5i

Fig. 3. Scheme and participants of the phospholipolysis reaction in the presence of nucleosides. *B* – heterocyclic base, *1* – PLA₂ catalytic center, *2* – lipid-water interface of phospholipid liposome. The structure of pancreatic PLA₂ is shown using PDB, 4g5i

Влияние нуклеозидов и их производных на активность ПНМ-ФЛА₂ в условиях изменения структуры ее субстрата. Реакция фосфолиполиза происходит на поверхности раздела фаз липид–вода, которая проходит в две стадии: на первой происходит прикрепление фермента (ФЛА₂) к межфазной поверхности, на второй – собственно катализ – расщепление фосфолипидов. Действие нуклеозидов и/или их производных на фосфолиполиз может идти по пути инактивации самого фермента – прямое действие на активный центр ФЛА₂ (рис. 3, *1*) или путем ограничения его взаимодействия с межфазной поверхностью – опосредованное действие (рис. 3, *2*).

Поскольку фосфолипиды представляют собой не растворимые в воде соединения, активность ФЛА₂ зависит от надмолекулярной структуры субстрата, которая достаточно разнообразна. Так, в смеси органических растворителей с водой субстрат может быть организован в виде монослоя на границе раздела фаз липид–органический растворитель (или вода), а также образовывать обратные мицеллы, в которых внутри везикулы, наполненной водой, находятся гидрофильные части молекулы. В воде могут формироваться прямые однослойные мицеллы, когда гидрофобные компоненты фосфолипида направлены внутрь везикулы, бислойные липосомы, а также ламеллы с перемежающимися водой бислоями и липопротеиновые комплексы. Фосфолипидный матрикс является основой клеточных мембран. Поэтому для выявления механизма воздействия нуклеозидов и их производных на фосфолиполиз целесообразно сравнить активность ФЛА₂ в присутствии и в отсутствие эффекторов нуклеиновой природы в условиях изменения структуры субстрата (липопротеиновый комплекс, мицеллы, липосомы, клеточные мембраны).

Активность ФЛА₂ после преинкубации с компонентами нуклеиновых кислот и их производными в условиях фосфолиполиза липопротеинового комплекса. Удобным способом первичной оценки биологического действия эффекторов нуклеозидной природы на фосфолиполиз является полуколичественный метод диффузии ФЛА₂ в субстратосодержащий гель после преинкубации с модифицированными нуклеозидами, в том числе применяемыми в качестве лекарственных препаратов. В качестве субстрата используется липопротеиновый комплекс яичного желтка в виде эмульсии в буферном растворе с величиной pH, оптимальной для изучаемого фермента. Активность ФЛА₂ определяют по размерам зоны просветления (площади лизиса, *S*), образующейся в ходе реакции вокруг места нанесения фермента в результате продуцирования лизолипида, который придает эмульсии прозрачность. Ингибирование или активацию ФЛА₂ оценивают по относительному изменению зоны лизиса в присутствии эффектора ($S/S_0 = R^2 - r^2/R_0^2 - r^2$, где *R*, *R*₀ – радиусы зон просветления в присутствии исследуемого вещества и без него соответственно; *r* – радиус лунки [53]).

С применением этого подхода среди аналогов модифицированных пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов, используемых в качестве лекарственных препаратов, найдены ингибиторы реакции фосфолиполиза с участием ФЛА₂ (соединения **1–11**, табл. 2).

Обнаружено, что способность ингибировать ФЛА₂ варьирует в широком диапазоне – от отсутствия активности у цитидина (Cyd), тимидина (Thd), рибозид тимина (ribo-Thd), 2'-дезоксиринидина

Т а б л и ц а 2. Скрининг ингибиторного действия некоторых модифицированных нуклеозидов и их природных аналогов, в том числе используемых в качестве лекарственных препаратов

T a b l e 2. Screening of the inhibitory effect of some modified nucleosides and their natural analogues, including those used as drugs

Шифр соединения	Модифицированные нуклеозиды, используемые в качестве лекарственных препаратов	Эффект 1- S/S ₀ , %	Шифр соединения	Природные аналоги модифицированных нуклеозидов	Эффект 1- S/S ₀ , %
1	Контроль	100			100
2	² FUrd (2'-фторуридин)	0	12	dAdo (2'-дезоксаденозин)	21
3	BVDU (бривудин)	36	13	Ado (аденозин)	11
4	⁶ SdGuo (6-тио-2'-дезоксигуанозин)	44	14	dGuo (2'-дезоксигуанозин)	21
5	Кинетинрибозид	51	15	Guo (гуанозин)	11
6	Флударабин	51	16	dCyd (2'-дезоксцитидин)	16
7	Неларабин	58	17	Cyd (цитидин)	0
8	⁵ BrUrd (5-бром-уридин)	75	18	Thd (тимидин)	0
9	Кладрибин	21	19	Ribo-Thd (рибозид тимина)	0
10	² FAdo (2-фтор-аденозин)	21	20	² dUrd (2'-дезоксуридин)	0
11	² ClAdo (2-хлор-аденозин)	39,5	21	Urd (уридин)	11
			22	Ino (инозин)	11

П р и м е ч а н и е. S – площадь зоны лизиса в присутствии ингибитора; S₀ – в его отсутствие; S/S₀ – относительная активность; 1-S/S₀ – ингибиторный эффект.

(dUrd), 2'-фтор-2'-дезоксуридина (²FUrd) до ингибирования в порядке увеличения эффективности в процентах: кладрибин (²FAdo), бривудин (BVDU), 2-хлор-аденозин (²ClAdo), 6-тио-2'-дезоксигуанозин (⁶SdGuo), кинетинрибозид (5) и флударабин (6), неларабин (7) и 5-бром-уридин (⁵BrUrd) на 21, 36, 39,5, 44, 51, 58 и 75 % соответственно. В то же время значительного ингибирующего эффекта модифицированных нуклеозидов не обнаружено (соединения **12–22**, табл. 2) [54].

Первичный скрининг действия ряда гуанозинсодержащих производных на фосфолипоз липопротеинового комплекса яичного желтка показал, что гуанозин (Guo) и 2'-дезоксигуанозин (dGuo) снижали активность ФЛА₂ на 11 и 21 % соответственно. Однако ⁶SdGuo ингибировал активность данного фермента на 44 % [54].

Из приведенных данных следует, что ингибирующая активность исследуемых нуклеозидов и их аналогов зависит от структуры модификации пуринового или пиримидинового основания.

В этой связи проведен скрининг эффекторного действия ряда производных рибавирина [виразола, 1-(β-D-рибофуранозил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, 7] – одного из наиболее известных противовирусных препаратов нуклеозидной природы (рис. 4). Ожидалось, что наличие нескольких различных заместителей в структуре производных виразола, представленных на рис. 4, могло бы способствовать усилению ингибирующего действия данных соединений на фосфолипоз.

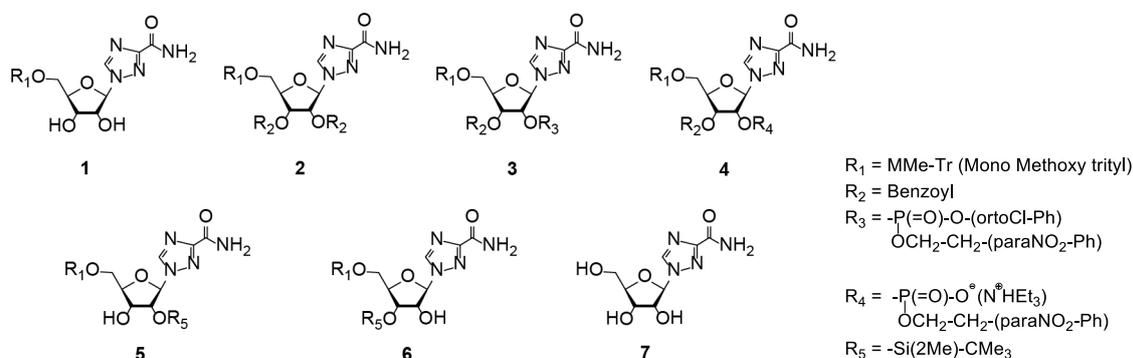


Рис. 4. Производные рибавирина (виразола), испытанные в качестве эффекторов ФЛА₂

Fig. 4. Ribavirin (virazole) derivatives tested as PLA₂ effectors

Наиболее заметный ингибирующий эффект на активность ФЛА₂ наблюдали в присутствии производных рибавирина **4** и **5**, содержащих объемные липофильные заместители в углеводном фрагменте исходного нуклеозида. Так, соединения **4** и **5** снижали гидролиз липидов до 60±5,3 и 68±6,1 % от контроля соответственно [55].

В то же время было установлено, что транс-зеатин-рибозид, структурная формула которого представлена ниже, является активатором ФЛА₂ [56], причем активность фермента увеличивается в 2,25 раза (табл. 3). Возможно, это связано с тем, что транс-зеатин-рибозид является фитогормоном, которые принимают участие в активации различных клеточных процессов растений. Так, известно, что рибозиды цитокининов обладают широким спектром биологической активности [57], в частности, транс-зеатин-рибозид используется в агрохимии как регулятор роста растений [58, 59].

Т а б л и ц а 3. Действие на фосфолиполиз транс-зеатин-рибозид

Table 3. Effect of trans-zeatin-riboside on phospholipolysis

Название вещества	Концентрация мкмоль/лунку	<i>D</i> , мм	<i>S</i> , мм ²	Активность, %	Активирование
Контроль		10	78,5	100	0
Транс-зеатин-рибозид	0,36	15	176,6	225	2,25 раза

П р и м е ч а н и е. *D* – диаметр зоны лизиса; *S* – площадь зоны лизиса.

Активирование фосфолиполиза липопротеинового комплекса яичного желтка в разной степени обнаружено после преинкубации ФЛА₂ с аденозинмонофосфатом (АМФ) и аденозиндифосфатом (АДФ) (на 5 %), аденозинтрифосфатом (АТФ), ацикловирмонофосфатом и гуанозинмонофосфатом (ГМФ) (на 15 %), ацикловиртрифосфатом (на 38 %), структурные формулы которых представлены на рис. 5. Активность ФЛА₂ после взаимодействия с цитозинмонофосфатом (ЦМФ) увеличилась в 1,7 раза (табл. 4).

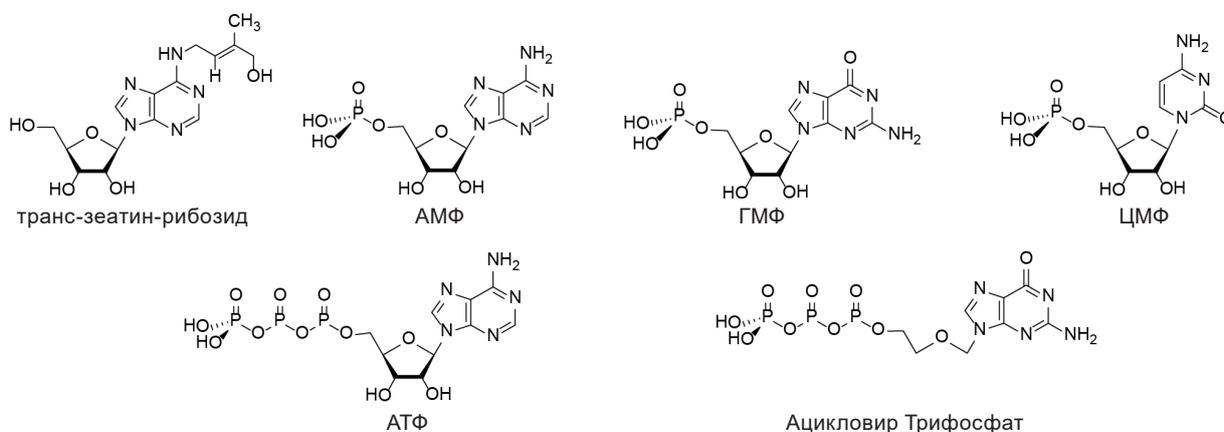


Рис. 5. Компоненты нуклеиновых кислот и их производные – активаторы ФЛА₂ по отношению к липопротеиновому комплексу яичного желтка

Fig. 5. Components of nucleic acids and their derivatives as activators of PLA₂ toward the hydrolysis of the lipoprotein complex of egg yolk

Таким образом, из приведенных данных видно, что липопротеиновый комплекс яичного желтка представляет собой удобную форму организации субстрата при первичном скрининге активности эффекторов, в том числе нуклеиновой природы, на фосфолиполиз с участием ФЛА₂.

Не меньший интерес представляет изучение в модельной системе *in vitro* точек биохимического соприкосновения между метаболическими путями превращения фосфолипидов и компонентами нуклеиновых кислот, как важнейшими регуляторами обмена веществ, в ряду нуклеозиды–фосфолипиды в мицеллярной фазе–активность ФЛА₂, поскольку смешанные мицеллы фосфолипидов с желчными кислотами (мицеллярная фаза) имитируют состояние субстрата при его ферментативном гидролизе в процессе пищеварения.

Т а б л и ц а 4. Сравнительная характеристика эффекта производных нуклеозидов на активность ФЛА₂ в зависимости от надмолекулярной организации субстратаT a b l e 4. Comparative characteristics of the effect of nucleoside derivatives on the PLA₂ activity depending on the supramolecular organization of the substrate

Соединение	Эффект
Ацикловирмонофосфат	S/S_0 , ЛК – активирование 15 %, М, ФХ:ДОХ, активирование в 1,1 раза
Ацикловиртрифосфат	S/S_0 , ЛК – активирование 38 % М, ФХ:ДОХ, активирование в 1,15 раза
Аденозинмонофосфат	S/S_0 , ЛК – активирование 5 % М, ФХ:ДОХ ингибирование 40 % (50 мкМ), активация 15 % (0,5 мкМ) Л – не влияет
Аденозиндифосфат	S/S_0 , ЛК – активирование 5 % М, ФХ:ДОХ, ингибирование 30 % (50 мкМ), не влияет (0,5 мкМ) Л – ингибирование до 40 %
Аденозинтрифосфат	S/S_0 , ЛК – активирование 15 %; М, ФХ:ДОХ, ингибирование 40 % (50 мкМ), активация 20 % (0,5 мкМ) Л – не влияет
Циклический аденозинмонофосфат, переносчик гормонального сигнала внутрь клетки	S/S_0 , ЛК – активирование в 1,3 раза, М, ФХ:ДОХ, ингибирование (50 мкМ) 80 % (2 мин) далее не влияет; Л – ингибирование 40 %
Гуанозинмонофосфат	S/S_0 , ЛК – активирование на 15 %
Цитозинмонофосфат	S/S_0 , ЛК – активирование в 1,7 Л – ингибирование 80 % (до 2 мин)
Фосфорной кислоты 2-(2-амино-6-оксо-3,6-дигидро-пурин-9-илметокси)-этиловый эфир 2-(4-нитрофенил)-этиловый эфир, фосфодиэфирное производное ацикловира	S/S_0 , ЛК, ингибирование, 38 ± 5 %; М, ФХ: ДХ- <i>Na</i> , тип ингибирования конкурентный: увеличение K_m ; снижение K_S , $V_{max} = V_{maxi}$, $K_i = 0,15$ мМ $IC_{50} = 100$ мкМ
Бензойной кислоты 5-(6-бензоиламинопурин-9-ил)-4-{гидрокси-[2-(4-нитрофенил)этокси]-фосфорилокси}-2-[(2-метоксифенил)-дифенилметоксиметил]-тетрагидрофуран-3-илловый эфир	S/S_0 , ЛК, ингибирование 36 ± 5 % М, ФХ: ДХ- <i>Na</i> , тип ингибирования конкурентный: увеличение K_m ; снижение K_S , $V_{max} = V_{maxi}$, $K_i = 0,1$ мМ, $IC_{50} = 50$ мкМ

П р и м е ч а н и е. ЛК – липопротениновый комплекс; М – мицеллы; Л – липосомы.

Катализ ФЛА₂ в присутствии и в отсутствие нуклеозидов и их производных в условиях мицеллярной фазы. Во время прохождения через желудочно-кишечный тракт нуклеозидов с лекарственными свойствами при введении *per os* их взаимодействие с панкреатической ФЛА₂, как сказано выше, может приводить к нежелательным эффектам. С одной стороны, может наблюдаться ингибирование или гиперактивация самого фермента, что может привести соответственно к недополучению организмом необходимых для жизнедеятельности жирных кислот или инициировать некротические процессы. С другой стороны, ФЛА₂ способна разрушить фосфолипидную составляющую липонуклеозидов до достижения ими органа-мишени.

Использование мицеллярной фазы фосфолипидов, сформированной желчными кислотами, моделирует условия отдельного акта пищеварения (рН, температура, физико-химическое состояние субстрата), в котором участвует ФЛА₂. Смешанные мицеллы фосфолипидов с детергентами в исследовании фосфолиполиза имеют дополнительные преимущества. В такой надмолекулярной форме все молекулы субстрата находятся на поверхности мицеллы и полностью доступны для фермента. Мицеллярные растворы фосфолипидов прозрачны и позволяют использовать в модельном эксперименте спектроскопию.

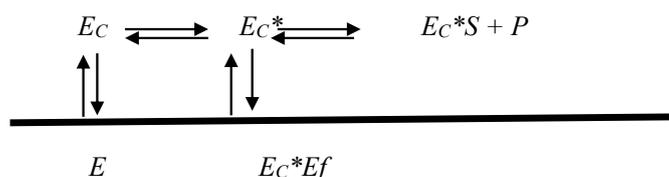
Так, методом дифференциальной спектроскопии (спектофотометр «Specord UV VIS», Германия, в режиме пропускания (Т, 75–125 %) в диапазоне длин волн 360–450 нм) с использованием

гемоглобина в качестве индикатора показано снижение в 1,5 раза активности панкреатической ФЛА₂ по отношению к ФХ в мицеллярной фазе (ФХ:ДОХ 1:3, моль/моль) в присутствии уридина (0,27 ОЕ), чем в его отсутствие (0,41 ОЕ) в аналогичных условиях реакции. В случае тимидина активность ФЛА₂ (20 нг ФЛА₂, 0,5 нмоль Т/мл Нв) в начальный период реакции также снижается в 1,3 раза (с 0,32 до 0,24 ОЕ). Активность фермента выражали как $\Delta D_{405-423}$ (оптических единиц, ОЕ), поскольку количество отщепленной жирной кислоты при фосфолиполизе пропорционально амплитуде дифференциального спектра [60].

Для подтверждения обнаруженного ингибиторного эффекта нуклеозидов продукты гидролиза ФХ в мицеллярной фазе под действием ФЛА₂ также анализировались методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Было показано снижение фосфолиполиза в присутствии фосфопроизводных аденозина на 30–40 %, а для циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), переносчика гормонального сигнала внутрь клетки наблюдается снижение активности фермента на 80 % в аналогичных условиях реакции без цАМФ (табл. 4).

Количественная оценка фосфолиполиза в присутствии эффекторов с определением соответствующих констант реакции и на их основе механизма действия традиционными методами кинетики затруднена. Это связано с нерастворимостью субстрата в водной среде, его способностью образовывать надмолекулярные структуры (липосомы, ламеллы), в которых не все молекулы доступны для фермента. В мицеллярной фазе, сформированной детергентами, все молекулы субстрата максимально доступны ферменту, что с использованием метода Э. Денниса [61] позволяет проводить изучение ингибиторного действия производных нуклеозидов на кинетическом уровне.

Общая модель гидролиза ФЛА₂ субстратов, находящихся на границе раздела фаз, согласно [62], реализуется следующим образом:



Полагают, что фермент (E) из раствора связывается на поверхности раздела фаз и может находиться в конформациях (E_C и E_C^*) с малой и высокой ферментативной активностью. Равновесие между этими двумя формами определяется свойствами как фермента, так и поверхности раздела фаз. Различия в ферментативной активности ФЛА₂ объясняются сдвигом равновесий [61, 62]: $E \rightleftharpoons E_C \rightleftharpoons E_C^*$. Таким образом, в присутствии эффектора (Ef) происходит, вероятнее всего, конкуренция с субстратом за связывание в активном центре фермента и уменьшение образования продукта реакции.

Для изучения типа ингибирования фосфолиполиза скорость реакции рассчитывают, согласно схеме, по уравнению:

$$v = \frac{V_{\max}BA}{K_S K_m + K_m A + BA}, \quad (1)$$

где v – начальная скорость реакции, V_{\max} – максимальная скорость реакции, A – общая концентрация фосфолипида и детергента в объеме (мМ), B – концентрация фосфолипида на поверхности раздела фаз (молярная доля).

Определение кинетических констант при начальных скоростях реакции (до 2 мин) осуществляют в системе, в которой концентрация фосфолипида в составе межфазной поверхности смешанных мицелл в пределах каждой зависимости (кривой) поддерживалась постоянной ($[B] = \text{const}$), тогда как общая концентрация мицеллярных центров связывания фермента ($[A]$) изменяется.

При диффузии фермента в субстратсодержащий гель наибольший ингибирующий эффект (до 68 % от контроля), как было отмечено выше, проявило производное виразола – одного из широкоизвестных противовирусных нуклеозидных препаратов, содержащего две защитные липофильные группы (рис. 4) [55].

В условиях использования субстрата ФЛА₂ в мицеллярной фазе, близких к физиологическим, также обнаружен выраженный ингибирующий эффект соединения **5** (рис. 4). Данное соединение в концентрации 0,5 мкмоль/мл снижает в 1,4 раза скорость гидролиза ФХ в мицеллярной фазе с 14,6 до 10,2 мкмоль·мин⁻¹·мг⁻¹. Применение метода Э. Денниса, адекватно описывающего двух-этапный фосфолиполиз, в результате кинетического анализа показано, что Виразол^{23Г} не влияет на величину K_s , но почти вдвое увеличивает значение K_m при неизменности V_{max} [54]. Кинетические параметры реакции свидетельствуют в пользу конкурентного механизма ингибирования **5** (рис. 3) панкреатической ФЛА₂ ($K_i = 65$ мМ). Таким образом, в присутствии **5** (рис. 4) как эффектора (*Ef*, см. на схеме) происходит, вероятнее всего, конкуренция с субстратом за связывание в активном центре фермента и уменьшение образования продукта реакции [63].

Наиболее эффективными ингибиторами панкреатической ФЛА₂ при гидролизе субстрата в мицеллярной фазе, как следует из данных табл. 4, проявили себя фосфодиэфирное производное ацикловира ($K_i = 0,15$ мМ) и фосфодиэфирное производное аденина (рис. 6) – 5-(6-бензоиламино-пурин-9-ил)-4-{гидрокси-[2-(4-нитрофенил)этокси]-фосфорилокси}-2-[(2-метоксифенил)-дифенилметоксиметил]-тетрагидрофуран-3-иловый эфир бензойной кислоты ($K_i = 0,1$ мМ).

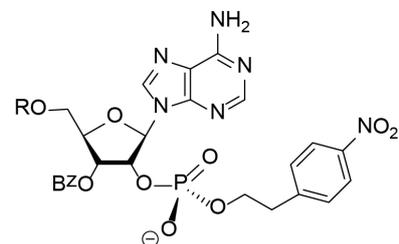
Таким образом, смешанные мицеллы фосфолипида с дезоксихолатом натрия являются наиболее близкой к природным условиям формой субстрата для изучения влияния нуклеозидсодержащих эффекторов на катализ под действием ФЛА₂, что позволяет охарактеризовать фосфолиполиз на кинетическом уровне и с помощью ингибиторного анализа определять механизм действия эффектора.

Полученные результаты говорят о перспективности поиска активных антипанкреатитных соединений в ряду про-лекарств (*pro-drugs*) нуклеозидной природы.

Катализ ФЛА₂ в присутствии и в отсутствие нуклеозидов и их производных в условиях ламеллярной фазы. Бислои (липосомы) являются широко распространенной формой молекулярных липидных ассоциатов в водной среде. Липидный бислои представляет собой термодинамически устойчивую структуру, образованную липидными молекулами в водной среде и состоящую из двух монослоев липидных молекул, ориентированных углеводородными цепями друг к другу, а полярными головками, направленными в сторону водной фазы. По своей структуре липосомы бывают однослойными (мономеллярные – один замкнутый в кольцо бислои с внутренним пространством, заполненным водой) и многослойными (мультиламеллярные – несколько бислоев, перемежающихся водной прослойкой). Липосомы по сравнению с мицеллами фосфолипидов имеют более уплощенную сферу межфазной поверхности и часть липида (до 40 %), находящегося на внутренней стороне бислоя. Поэтому для ФЛА₂ при фосфолиполизе липосом доступна лишь часть субстрата, чем в случае мицелл, когда весь фосфолипид находится на межфазной поверхности.

Липидный бислои – основа молекулярной организации биологических мембран, поэтому липосомы представляют собой удобную модель клеточной мембраны и могут служить индикатором устойчивости к действию пищеварительных ФЛА₂ после их взаимодействия с пролекарствами нуклеотидной природы. Например, в случае активации этих ферментов под действием нуклеозидов и их производных ожидается повышенное разрушение липосом, что подразумевает при экстраполяции на живой организм вероятность возникновения язв в желудочно-кишечном тракте. В случае ингибирования ФЛА₂, как после инкубации с аденозиндифосфатом и циклическим аденозинмонофосфатом (на 40 %, табл. 4) или цитозинмонофосфатом (на 80 %, табл. 4), опасность разрушения клеточной мембраны маловероятна.

Структура липидов в бислое (гелевая или жидкокристаллическая) определяется как ламеллярная липидная бислоиная фаза. Липиды в жидкокристаллическом состоянии



R = mm-Tritil
Bz = Benzoyl
R = моиметокситритил
Bz = бензоил

Рис. 6. Фосфодиэфирное производное аденина – ингибитор панкреатической ФЛА₂

Fig. 6. Phosphodiester derivative of adenine – inhibitor of pancreatic PLA₂

имеют высокую молекулярную мобильность, поэтому бислой представляет собой текучую, жидкую фазу, и липосомы при различных повреждениях сохраняют такую структуру, а их бислой способен к самозалечиванию дефектов, возникающих в нем. При этом текучесть бислоя и его гибкость обеспечивают высокую пластичность липосомам. В связи с этим фосфолипидные везикулы (липосомы) в качестве своеобразных контейнеров для доставки лекарственных средств по сравнению с традиционными лекарственными формами имеют веские преимущества: наименее травматичны, обладают самым высоким сродством к клеточным мембранам, снижают токсичность действующего вещества лекарственного средства.

Эффективность транспортировки лекарственных средств в таких липидных контейнерах зависит от устойчивости липосом к воздействию различных факторов внутренней среды организма, таких, как липолитическая активность плазмы крови или клеточной поверхности, обмен или перенос липидов мембраны липосом на компоненты плазмы или клеточных мембран, воздействие липолитических ферментов лизосом в процессе эндоцитоза и др. При прохождении липосом к органу-мишени через биологическое пространство возможно изменение устойчивости липидной капсулы к действию липолитических ферментов в результате взаимодействия различных белков с заряженной поверхностью фосфолипидов и др.

Установлены важные закономерности трансформации лекарственных средств при участии фосфолипаз и продемонстрирована их функциональная причастность к процессам утилизации лекарственных соединений в организме. В рамках многолетнего изучения исследована чувствительность к липолитической деградации фосфолипидных везикул одно- и двухкомпонентных по липиду, а также в условиях, моделирующих воздействие факторов внешней (воздействие гамма-облучения) и внутренней среды (этанол, интегральные, периферические и растворимые белки). Обнаружена повышенная устойчивость к ферментативной деградации липосом, состав которых представляет собой эквимолярную смесь фосфатидилглицерина и сфингомиелина, как потенциальных переносчиков с целью уменьшения токсичности лекарственных средств, в том числе полученных и на основе компонентов нуклеиновых кислот (липосомальное инкапсулирование лекарств) [64].

Катализ ФЛА₂ бифункциональных субстратов на основе КНК. В развитие представленных выше исследований синтезированы конъюгаты фосфолипидов с компонентами нуклеиновых кислот и охарактеризована их устойчивость к липолитической активности ФЛА₂. В табл. 5 представлены липонуклеозиды на основе фосфатидилхолина и флударабина, которые отличаются положением жирных кислот (1,2- и 1,3-) в углеродном скелете фосфолипида [5].

В экспериментах *in vitro* показано, что как 1,2-, так и 1,3-диацилглицерофосфолипидные производные флударабина (2–5) могут подвергаться гидролизу под действием ФЛА₂ из поджелудочной железы свиньи. В результате гидролиза фосфолипидных конъюгатов флударабина (2–5) панкреатической ФЛА₂ образуется лизопроизводное и выделяется одна молекула жирной кислоты. Показано, что между 1,2- и 1,3-изомерами существуют значительные различия в начальной скорости гидролиза и времени половинного гидролиза. Установлено, что 1,3-фосфолипидные производные флударабина гидролизуются медленнее их 1,2-изомеров [5].

Также установлено, что 5'-(*rac*-1-гексадецил-2-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфо)-3'-азидо-3'-дезокситимидин (**I**, рис. 7) и 5'-(*rac*-1-гексадецил-2-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфо)-2',3'-диде-

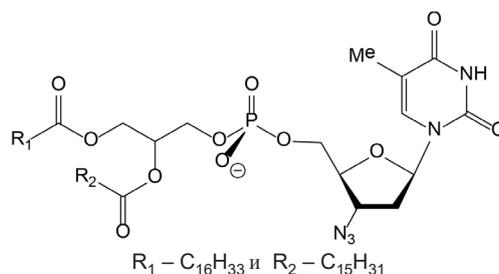
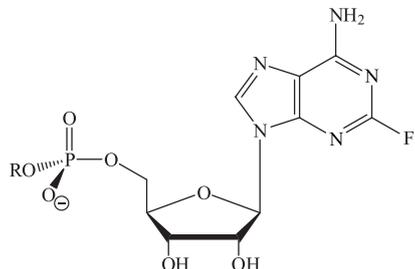


Рис. 7. Липонуклеозид, являющийся наиболее приемлемым субстратом для ФЛА₂ пчелы и ФЛД [65]

Fig. 7. Liponucleoside, which is the most acceptable substrate for bee PLA₂ and PLD [65]

Т а б л и ц а 5. Гидролиз липоконъюгатов 9-β-D-арабинофуранозил-2-фтораденина (флударабина, F-ara-A)

Т a b l e 5. Hydrolysis of 9-β-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine lipoconjugates (fludarabine, F-ara-A)

Шифр соединения	Конъюгаты	V , мкмоль мин ⁻¹ мг ⁻¹
1		
2	R = $\left. \begin{array}{l} \text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COO} \\ \text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COO} \end{array} \right\}$	5,9 ± 1,7
3	R = $\left. \begin{array}{l} \text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO} \\ \text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO} \end{array} \right\}$	3,1 ± 1,4
4	R = $\left. \begin{array}{l} \text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COO} \\ \text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{COO} \end{array} \right\}$	0,42 ± 0,07
5	R = $\left. \begin{array}{l} \text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO} \\ \text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO} \end{array} \right\}$	0,38 ± 0,09

гидро-3'-дезокситимидин являлись хорошими субстратами для ФЛА₂ пчелы: за 30 мин их гидролиз достигал 90 и 55 % соответственно [65].

С учетом того что наименее разрушаемым липидом под действием панкреатической ФЛА₂ в мицеллярной фазе является ФЭ, синтезированы конъюгаты последнего (рис. 8) с компонентами нуклеиновых кислот (КНК), которые обладают противовирусным или противоопухолевым действием [42, 66–71].

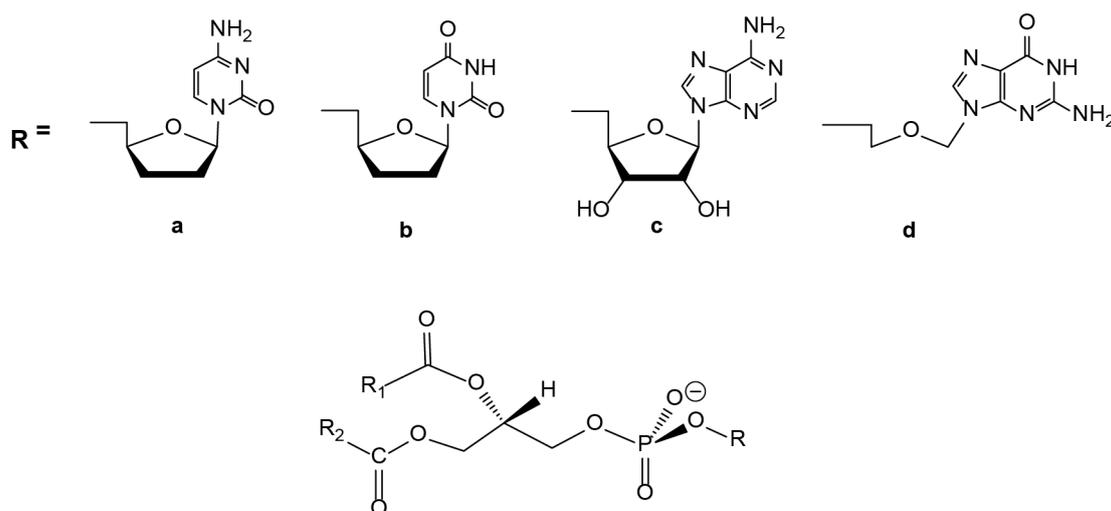


Рис. 8. Конъюгаты ФЭ с компонентами нуклеиновых кислот: *a* – 2',3'-дидезоксицитидил, *b* – 2',3'-дидезоксиуридил, *c* – аденозил, *d* – 9-[[2-гидроксиэтокси)метил]-гуанозил (ацикловир); R_1 , R_2 – остаток жирной кислоты

Fig. 8. PE conjugates with nucleic acid components: *a* – 2',3'-dideoxycytidyl, *b* – 2',3'-dideoxyuridyl, *c* – adenosyl, *d* – 9-[[2-hydroxyethoxy) methyl] -guanosyl (acyclovir); R_1 , R_2 – fatty acid residue

Скорость ферментативного гидролиза химерных субстратов в мицеллярной фазе, в молекулах которых целенаправленно модифицирован этаноламинный или холиновый фрагменты, втрое снижена по сравнению с природными фосфолипидами (табл. 6), что свидетельствует о существовании анионного катионсвязывающего сайта в активном центре ФЛА₂ для электростатических взаимодействий фермента с организованной межфазной поверхностью липид–вода [42, 69].

Т а б л и ц а 6. Характеристика липоконъюгатов на основе фосфатидилэтаноламина (ФЭ)

T a b l e 6. Characteristics of lipoconjugates based on phosphatidylethanolamine (PE)

Конъюгат	Физико-химическая характеристика соединений	Гидролиз, % Скорость, мкмоль·мин ⁻¹ ·мг ⁻¹
5'-O-[N-этил-2-(1,2-диацил- <i>sn</i> -глицеро-3-фосфо)]-фосфоамидат-2',3'-дидезоксицитидин 3a	ТСХ, $R_f = 0,5$ (хлороформ:метанол:вода – 10:6:1), УФ (хлороформ:метанол 2:3), λ нм (ε, рис.1, 2): рН 7, 270 max (7800); рН 3, 283 max (9500)	ФЭА – 80, конъюгата – 30, скорость гидролиза составила соответственно 0,11 и 0,04 (относит. скорость 0,31)
5'-O-[N-этил-2-(1,2-диацил- <i>sn</i> -глицеро-3-фосфо)]-фосфоамидат-2',3'-дидезоксиуридин 3b неустойчив	ТСХ, $R_f = 0,5$ (хлороформ:метанол:вода – 10:6:1), УФ (хлороформ:метанол 2:3), λ нм (ε, рис. 3): 262 max (5700)	ФЭА – 62, конъюгата – 36
2',3'-дидезокси-5'-O-(1,2-диацил- <i>sn</i> -глицеро-3-фосфо)уридин 7	Структура полученного соединения 7 подтверждается совокупностью физико-химических данных: ЯМР РЗ1, УФ-спектров, ПМР	ФЭА – 80, конъюгата – 36, скорость гидролиза конъюгата составила 0,05 (относительная скорость 0,45)
5'-O-[N-этил-2-(1,2-диацил- <i>sn</i> -глицеро-3-фосфо)]-фосфоамидат-аденозин 11	ТСХ, $R_f = 0,5$ (хлороформ:метанол:вода – 10:6:1), УФ (хлороформ), λ нм (ε): рН 7, 260 max (11 000)	ФЭА – 62, конъюгата – 60
5'-O-[N-этил-2-(1,2-диацил- <i>sn</i> -глицеро-3-фосфо)]-фосфоамидат-ацикловир 14	ТСХ, $R_f = 0,5$ (хлороформ:метанол:вода – 10:6:1), УФ (хлороформ:метанол 2:3), λ нм (ε): рН 7, 249 max (8800), рН 3, 275 sh	ФЭА – 44, конъюгата – 25

Кроме того, было обнаружено, что фосфолипидный «якорь» фосфатидилклофарабина [72–74] и фосфатидилбривудина [75], структурные формулы которых представлены ниже (рис. 9), полностью устойчив к действию ФЛА₂ в условиях мицеллярной фазы, моделирующей пищевую эмульсию в желудочно-кишечном тракте, поскольку не было получено соответствующего лизо-производного [72–75].

В качестве одного из возможных подходов практического применения данных результатов получены липосомы с использованием конъюгата ацикловир-5-монофосфата с фосфатидилэтаноламином в виде липосом (рис. 10), которые практически не гидролизуются ФЛА₂ поджелудочной железы в течение 30 мин.

Приведенные в табл. 6 данные свидетельствуют, что конъюгаты производных компонентов нуклеиновых кислот и фосфолипидов в качестве модифицированных бифункциональных фосфолипазных субстратов на основе КНК обладают потенциально повышенной устойчивостью к липолитической активности. Обнаружена наибольшая устойчивость к действию панкреатической ФЛА₂ конъюгатов фосфолипидов с пуриновыми нуклеозидами по сравнению с аналогами, содержащими пиримидиновые нуклеозиды.

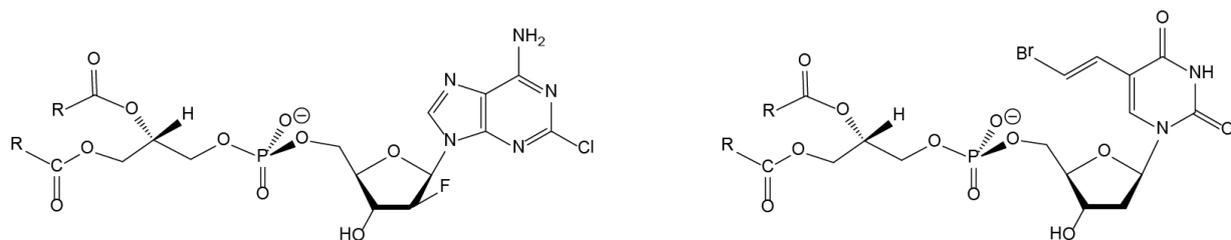


Рис. 9. Конъюгаты фосфатидилхолина с клофарabiном (слева) и бривудином (справа)

Fig. 9. Phosphatidylcholine conjugates with clofarabine (left) and brivudine (right)

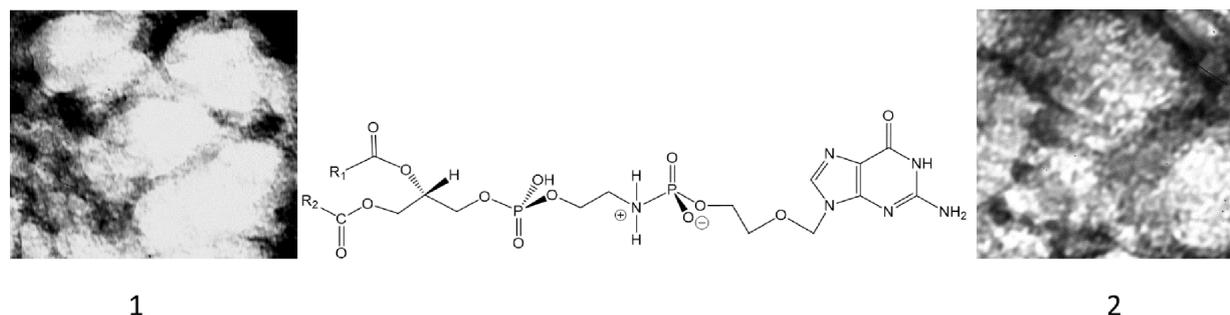


Рис. 10. Электронные микрофотографии липосом, полученных с помощью электронного микроскопа JEM-100CX без контрастного вещества методом нанесения препарата на пленку-подложку форм-вара ($\times 100\,000$, размеры липосом 180–200 нм) из ацикловир-5'-монофосфата с ФЭ (структурная формула приведена в центре) до (1) и после (2) обработки ФЛА₂

Fig. 10. Electron micrographs of liposomes obtained using a JEM-100CX electron microscope without contrast medium by applying the drug to a form-var support film ($\times 100,000$, liposome sizes 180–200 nm) from acyclovir-5'-monophosphate with PE (the structural formula is shown in the center) before (1) and after (2) treatment with PLA₂

Сохранение от разрушения панкреатической ФЛА₂ фосфолипидного «якоря» в липонуклеотидах исключительно важно, поскольку необходимо как для последующего внедрения такого конъюгата в клеточную мембрану, так и при образовании липосомальных «контейнеров». Это обеспечивает также целостную доставку к пораженным органам противоопухолевых и противовирусных лекарственных средств на основе КНК, снижает их токсичность и повышает биодоступность.

Заключение. Проведенный краткий анализ литературных и собственных исследований показал, что биохимическая взаимосвязанность функций в ряду «нуклеозиды–фосфолипаза А₂–фосфолиполиз» играет важную роль в метаболизме фосфолипидов и состоит в регуляторном действии компонентов нуклеиновых кислот. Нуклеозиды оказывают разнонаправленное воздействие на активность ФЛА₂, угнетая или стимулируя гидролиз фосфолипидов как источника необходимых жирных кислот и основы для выработки вторичных мессенджеров (простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов), обуславливающих многие важнейшие процессы жизнедеятельности.

Среди аналогов модифицированных пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов, а также используемых в качестве лекарственных препаратов найдены ингибиторы реакции фосфолиполиза под действием ФЛА₂. Обнаружено, что способность ингибировать ФЛА₂ варьирует в широком диапазоне – от отсутствия эффекта (цитидин, тимидин, рибозид тимина, 2'-дезоксигуанидин, 2'-дезоксигуанидин) до ингибирования в диапазоне от 21 до 75 % (кладрибин, бривудин, 2-хлор-аденозин, 6-тио-2'-дезоксигуанидин, кинетинрибозид, флударабин, неларабин и 5-бром-уридин). Как и следовало ожидать, ингибирующие свойства нуклеозидов зависят от структуры молекулы в широком диапазоне заместителей. Преинкубация *in vitro* ФЛА₂ с АМФ, АДФ, АТФ, ацикловиртрифосфатом, ГМФ, ЦМФ, *транс*-зетин-рибозидом активирует гидролиз липопротеинового комплекса яичного желтка.

Липоконъюгаты также обнаружили различные субстратные свойства по отношению к панкреатической ФЛА₂, являясь либо хорошими субстратами (1,2-, и 1,3-диацилглицерофосфолипидные производные флударабина), либо вообще не гидролизуются (фосфатидильные производные клофарабина и бривудина). Следовательно, активность синтезированных липонуклеозидов в качестве субстратов ФЛА₂ зависит от структуры как пуринового, так и пиримидинового основания.

Установление закономерностей ферментативного гидролиза фосфолипидов в присутствии нуклеозидов и их производных с использованием комплекса природных форм организации субстрата (мицеллы с желчными кислотами, липопротеиновый комплекс яичного желтка, бислойные фосфолипидные мембраны) дает возможность контроля и управления нежелательными побочными эффектами, связанными с сохранностью липоформы пролекарств на основе КНК, при их транспортировке к органу-мишени. Это позволяет также предложить рекомендации по проведению биоиспытаний рассматриваемого класса соединений.

Так, установление устойчивости к действию панкреатической фосфолипазы A_2 фосфолипидного «якоря» синтезированных липонуклеозидов показывает, что биоиспытания фосфатидилклофарабина и конъюгата ацикловир-5-монофосфата с фосфатидилэтаноломином могут быть в дальнейшем проведены при любом способе введения *in vivo* (и *per os*, и внутривенно). Определение оптимальных для применения *in vivo* препаративных липоформ остальных изучаемых нуклеозидных конъюгатов требует дальнейшего изучения *in vitro* их свойств в виде различных надмолекулярных форм организации, как, например, одно- или двухкомпонентные по фосфолипиду липосомы.

Анализ представленных выше результатов позволяет говорить о целесообразности дальнейшего развития этих исследований, в том числе в плане практической реализации результатов для развития энзимопатологии и энзимодиагностики с применением липолитических ферментов – приоритетного направления биохимических исследований, нового для Республики Беларусь.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке исследований в области изучения липоконъюгатов как перспективных форм лекарственных препаратов Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (гранты B04-228, X07-181, X10-096) и Президиума Национальной академии наук Беларуси (ПБП №116-12-032019)

Acknowledgements. The work was funded by the financial support of the research in the field of studying lipocjugates as promising forms of drugs from the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (grants B04-228, X07-181, X10-096) and the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (PBP No. 116-12-032019).

Список использованных источников

1. Брокерхофф, Х. Липолитические ферменты / Х. Брокерхофф, Р. Дженсен. – М.: Мир, 1978. – 330с.
2. Mouchlis, V. D. Phospholipase A_2 catalysis and lipid mediator lipidomics / V. D. Mouchlis, E. A. Dennis // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Biol. Lipids.* – 2019. – Vol. 1864(6). – P. 766–771. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.010>
3. Zimmermann, H. Extracellular ATP and other nucleotides—ubiquitous triggers of intercellular messenger release / H. Zimmermann // *Purinergic. Signal.* – 2016 – Vol. 12(1). – P. 25–57. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9483-2>
4. Nucleoside conjugates. Synthesis and biological activity of anti-HIV7 nucleoside conjugates of ether and thioether phospholipids / C. I. Hong [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, N 9. – P. 1771–1777. <https://doi.org/10.1021/jm950620o>
5. Фармакокинетические свойства и энзиматический гидролиз диацилглицерофосфатных производных флударабина / И. А. Цибульская [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 65–71.
6. Synthesis of phospholipid ribavirin conjugates / I. A. Oleynikova [et al.] // *Helv. Chim. Acta.* – 2013. – Vol. 96, N 3. – P. 463–472. <https://doi.org/10.1002/hlca.201200203>
7. Lipid conjugates of antiretroviral agents. I. Azidothymidine-monophosphate-diglyceride: anti-HIV7 activity, physical properties, and interaction with plasma proteins / J. M. Steim [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 171, N 1. – P.451–457. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91414-n](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91414-n)
8. Hostetler, K. Y Phosphatidylazidothymidine. Mechanism of antiretroviral action in CEM cells / K. Y. Hostetler, D. A. Carlson, D. D. Richman // *Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266, N 18. – P. 11714–11717. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)99015-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)99015-0)
9. Cellular metabolism in lymphocytes of a novel thioether-phospholipid-AZT conjugate with anti-HIV-1 activity / G. L. Kucera [et al.] // *Antiviral Res.* – 2001. – Vol. 50, N 2. – P. 129–137. [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(01\)00137-1](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(01)00137-1)
10. Химико-энзиматическая модификация компонентов нуклеиновых кислот и биохимическое моделирование как научно-практическая основа поиска, создания и производства противовирусных и противоопухолевых лекарственных средств / Е. Н. Калинин [и др.] // Вестн. ФФИ. – 2006. – № 3. – С. 32–57.
11. Владимиров, В. Г. Острый панкреатит. Экспериментально-клинические исследования / В. Г. Владимиров, В. И. Сергиенко. – М.: Медицина, 1986. – 240 с.
12. Various secretory phospholipase A_2 enzymes are expressed in rheumatoid arthritis and augment prostaglandin production in cultured synovial cells / S. Masuda [et al.] // *Febs J.* – 2005. – Vol. 272, N 3. – P. 655–672. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2004.04489.x>
13. Phospholipase A_2 enzymes / I. Kudo [et al.] // *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* – 2002. – Vol. 68–69. – P. 3–58. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00020-5)
14. Identification of a 27 bp 5'-flanking region element responsible for the low level constitutive expression of the human cytosolic phospholipase A_2 gene / A. Miyashita [et al.] // *Nucleic. Acids. Res.* – 1995. – Vol. 23, N 2. – P. 293–301. <https://doi.org/10.1093/nar/23.2.293>
15. Lambeau, G. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A_2 / G. Lambeau, M. Lazdunski // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 1999. – Vol. 20, N 4. – P. 162–170. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01300-0](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01300-0)
16. Studies on a mechanism by which cytosolic phospholipase A_2 regulates the expression and function of type IIA secretory phospholipase A_2 / H. Kuwata [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, N 7. – P. 4024–4031. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.7.4024>
17. Regulation of cytosolic phospholipase A_2 in rat endometrial stromal cells: the role of epidermal growth factor / B. M. Bany [et al.] // *Mol. Reprod. Dev.* – 1999. – Vol. 52, N 4. – P. 335–340. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2795\(199904\)52:4<335::aid-mrd1>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2795(199904)52:4<335::aid-mrd1>3.0.co;2-f)
18. Verheij, H. M. Structure and function of phospholipase A_2 / H. M. Verheij, A. J. Slotboom, G. H. de Haas // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1981. – Vol. 91. – P. 91–203.

19. Group II phospholipase A₂ mRNA synthesis is stimulated by two distinct mechanisms in rat vascular smooth muscle cells / T. Nakano [et al.] // *FEBS Lett.* – 1990. – Vol. 261, N 1. – P. 171–174. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80663-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80663-4)
20. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19 / M. M. Rogero [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2020. – Vol. 156. – P. 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
21. Large-Scale Plasma Analysis Revealed New Mechanisms and Molecules Associated with the Host Response to SARS-CoV-2 / E. Barberis [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 8623–8648. <https://doi.org/10.3390/ijms21228623>
22. Литвинко, Н. М. Ингибирование фосфолипаз A₂ и C / Н. М. Литвинко // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2005. – № 4. – С. 113–124.
23. Литвинко, Н. М. Анионный центр панкреатической фосфолипазы A₂ свиньи / Н. М. Литвинко, Ю. И. Хургин, Е. Д. Каверзнева // *Биохимия.* – 1977. – Т. 42, № 1. – С. 85–94.
24. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A₂ / A. Nikolaou [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, N6. – P. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>
25. Synthesis of new secretory phospholipase A₂-inhibitory indole containing isoxazole derivatives as anti-inflammatory and anticancer agents / S. R. Pedada [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 112 – P. 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.025>
26. Discovery of AZD2716: a novel secreted phospholipase A₂ (sPLA₂) inhibitor for the treatment of coronary artery disease / F. Giordanetto [et al.] // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 7, N 10. – P. 884–889. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.6b00188>
27. Development of a potent 2-oxoamide inhibitor of secreted phospholipase A₂ guided by molecular docking calculations and molecular dynamics simulations / S. Vasilakaki [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. Vol. 24, N. 8. – P. 1683–1695. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.040>
28. Inhibitors of secreted phospholipase A₂ suppress the release of PGE₂ in renal mesangial cells / S. Vasilakaki [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. Vol. 24, N 13. – P. 3029–3034. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.017>
29. New quinoxalinone inhibitors targeting secreted phospholipase A₂ and α-glucosidase / F. Alasmay [et al.] // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 32, N 1. – P. 1143–1151. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1363743>
30. Dimethyl ester of bilirubin exhibits anti-inflammatory activity through inhibition of secretory phospholipase A₂, lipoxygenase and cyclooxygenase / V. Joshi [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – Vol. 598. – P. 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.04.003>
31. Celastrol modulates inflammation through inhibition of the catalytic activity of mediators of arachidonic acid pathway: secretory phospholipase A₂ group IIA, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 / V. Joshi [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 113. – P. 265–275. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.035>
32. Inhibitory effect of sulforaphane on secretory group IIA phospholipase A₂ / Y. Lee [et al.] // *Int. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 187–193. <https://doi.org/10.3923/ijp.2018.187.193>
33. Inhibition of secretory phospholipase A₂. 1-Design, synthesis and structure–activity relationship studies starting from 4-tetradecyloxybenzamidate to obtain specific inhibitors of group II sPLA₂s / L. Assogbaa [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2005. – Vol. 40, N 9. – P. 850–861. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.03.027>
34. Взаимосвязь между действием аналогов простагландинов на активность фосфолипазы A₂ и их биологической активностью / Н. М. Литвинко [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 1998. – № 4. С. 101–113.
35. 3,5-дизамещенные производные тиотетровой кислоты – новые ингибиторы секреторных фосфолипаз A₂ / С. В. Кучуро [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларусі.* – 2004. – Т. 48, № 1. – С. 65–69.
36. Compositions and methods for inhibition of phospholipase A₂ mediated inflammation: Pat. US 7745489B2 / E. Dennis, T. Yaksh, K. K. Lucas, C. Svensson, D. A. Six, G. Kokotos, V. Constantinou-Kokotou. – Publ. date 29.06.2010.
37. Inhibitors of phospholipase enzymes: Pat. US20030153751A1 / J. Seehra, N. Kaila, J. Mckew, F. Lovering, J. Bemis, Y. Xiang. – Publ. date 14.08.2003.
38. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipase A₂ / A. Nicolaou [et al.] // *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids.* – 2019. – Vol. 1864, N 6. – P. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>
39. Development of potent and selective inhibitors for group VIA calcium-independent phospholipase A₂ guided by molecular dynamics and structure-activity relationships / V. D. Mouchlis [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2016. Vol. 59, N. 9. – P. 4403–4414. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00377>
40. Mouchlis, V. D. Phospholipase A₂ catalysis and lipid mediator lipidomics / V. D. Mouchlis, E. A. Dennis // *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids.* – 2018. – Vol. 1864, N. 6. – P. 766–771. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.010>
41. Скрининг действия фосфатных аналогов ацикловира на реакцию липолиза с участием панкреатической ФЛА₂ / Н. М. Литвинко [и др.] // *Современное состояние и перспективы развития микробиологии и биотехнологии : сб. материалов междунар. науч. конф.* – Минск, 2008. – Т. 2. – С. 17–19.
42. Действие фосфолипаз на химерные субстраты, созданные на основе фосфолипидов и компонентов нуклеиновых кислот / Н. М. Литвинко [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларусі.* – 2005. – Т. 49, № 4, – С. 70–73.
43. Nuclear translocation of cytosolic phospholipase A₂ is induced by ATP depletion / A. M. Sheridan [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 32. – P. 29899–29905. <https://doi.org/10.1074/jbc.m103758200>
44. Lykidis, A. Distribution of CTP:phosphocholine cytidyltransferase (CCT) isoforms. Identification of a new CCTbeta splice variant / A. Lykidis, I. Baburina, S. Jackowski // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. – 274, N 38. – P. 26992–27001. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.38.26992>
45. Baburina, I. Cellular responses to excess phospholipids / I. Baburina, S. Jackowski // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274, N 14. – P. 9400–9408. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.14.9400>
46. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase A₂ and CTP:phosphocholine cytidyltransferase after stroke / R. M. Adibhatla [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, N 10. – P. 6718–6725. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512112200>

47. McHowat, J. Thrombin activates a membrane-associated calcium-independent PLA₂ in ventricular myocytes / J. McHowat, M. H. Creer // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, N 2, Pt 1. – P. 447–454. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1998.274.2.C447>
48. Hazen, S. L. ATP-dependent regulation of rabbit myocardial cytosolic calcium-independent phospholipase A₂ / S. L. Hazen, R. W. Gross // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266, N 22. – P. 14526–14534. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)98718-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)98718-1)
49. Hazen, S. L. Human myocardial cytosolic Ca²⁺-independent phospholipase A₂ is modulated by ATP. Concordant ATP-induced alterations in enzyme kinetics and mechanism-based inhibition / S. L. Hazen, R. W. Gross // *Biochem. J.* – 1991. – Vol. 280, N. 3. – P. 581–587. <https://doi.org/10.1042/bj2800581>
50. Ackermann, E. J. Inhibition of macrophage Ca²⁺-independent phospholipase A₂ by bromoenol lactone and trifluoromethyl ketones / E. J. Ackermann, K. Conde-Frieboes, E. A. Dennis // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, N 1. – P. 445–450. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.1.445>
51. Ackermann, E. J. Ca²⁺-independent cytosolic phospholipase A₂ from macrophage-like P388D1 cells. Isolation and characterization / E. J. Ackermann, E. S. Kempner, E. A. Dennis // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, N 12. – P. 9227–9233. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)37098-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)37098-9)
52. Литвинко, Н. М. Комплексообразование фосфолипазы A₂ с фрагментами нуклеиновых кислот и способы их устранения / Н. М. Литвинко, А. П. Дрожженюк // *Прикладная биохимия и микробиология.* – 1996. – Т. 32, № 6. – С. 650–655.
53. Способ определения эффекторных свойств физиологически активных соединений: пат. ВУ 5752 / Н. М. Литвинко, С. В. Кучуро, Т. А. Желдакова, Е. Р. Филич. – Опубл. 07.01.2004.
54. Активность ФЛА₂ в присутствии модифицированных аналогов нуклеозидов / А. В. Лях [и др.] // *Биотехнологии микроорганизмов: материалы междунар. науч.-практ. конф. посвящ. Ю. К. Фомичеву, Минск, 27–29 ноября 2019 г.* – Минск, 2019. – С. 368–370.
55. Влияние производных рибавирина на катализ липолитических реакций / Н. М. Литвинко [и др.] // *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. науч. тр. IX съезда Бел. общ. объедин. фотобиологов и биофизиков, 23–25 июня 2010 г.* – Минск, 2010. – С. 240–242.
56. Ремеева, Е. А. Ферментативный синтез транс-зеатин рибозидов и определение его эффекторных свойств в отношении фосфолипазы A₂ / Е. А. Ремеева, Ю. Н. Артемьева // *Молодежь в науке – 2020: тез. докл. XVII Междунар. конф. молодых ученых.* – Минск, 2020. – С. 542–545.
57. Drenichev, M. S. Cytokinin nucleosides-natural compounds with a unique spectrum of biological activities / M. S. Drenichev, V. E. Oslovsky, S. N. Mikhailov // *Current topics in medicinal chemistry.* – 2016. – Vol. 16, N 23. – P. 2562–2576. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160414123717>
58. Возможное участие цианобактерий в формировании гормональной системы растений / Г. В. Шевченко [и др.] // *Физиология растений.* – 2014. – Т. 96, № 3. – С. 170–176.
59. Натуральный транс-зеатин-рибозид 98 % Мин Цитокинин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://offer.alibaba.com/product>. – Дата доступа: 08.06.2020.
60. Изучение действия уридина на панкреатическую ФЛА₂ методом дифференциальной спектроскопии / Л. А. Скоростецкая [и др.] // *Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. тр. XIV съезда Бел. общ. объедин. фотобиологов и биофизиков.* – Минск: БГУ, 2019. – С. 43.
61. Deems, R. A. Kinetic analysis of phospholipase A₂ activity toward mixed micelles and its implications for the study of lipolytic enzymes / R. A. Deems, B. R. Eaton, E. A. Dennis // *J. Biol. Chem.* – 1975. – Vol. 250, N 23. – P. 9013–9020. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)40687-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)40687-X)
62. Chemical Modification of the alpha-Amino Group in Snake Venom Phospholipases A₂. A Comparison of the Interaction of Pancreatic and Venom Phospholipases with Lipid-Water Interfaces / H. M. Verheij [et al.] // *J. Biochemistry.* – 1981. – Vol. 20, N 3. – P. 94–99. <https://doi.org/10.1021/bi00504a016>
63. Литвинко, Н. М. Ингибирование фосфолипазы A₂ производными виразола / Н. М. Литвинко // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси.* – 2021. – Т. 65, № 3. – С. 309–319. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-3-309-319>
64. Литвинко, Н. М. Активность фосфолипазы A₂ и C при биохимическом моделировании / Н. М. Литвинко. – Минск: Технопринт, 2003. – 350 с.
65. Расщепление фосфатидилнуклеозидов под действием фосфолипаз / Т. И. Новожилова [и др.] // *Биоорганическая химия.* – 2000. – Т. 26, № 3. – С. 238–240.
66. Синтез конъюгатов фосфатидовой кислоты с модифицированными компонентами нуклеиновых кислот и их чувствительность к действию фосфолипазы A₂ / Е. В. Жерносек [и др.] // *Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: XVIII Междунар. науч.-технич. конф.* – Минск, 2005. – С. 33.
67. Синтез 2',3'-дидезоксицитидин-5'-монофосфат-фосфатидилэтаноламина – фосфорамидата и его взаимодействие с фосфолипазой A₂ / Е. Н. Калиниченко [и др.] // *Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов: сб. тр. 3-й междунар. конф.* – Черноголовка, 2006. – С.
68. Лекарственные формы новых поколений и их устойчивость / Н. М. Литвинко [и др.] // *Сахаровские чтения 2006 г.: экологические проблемы XXI века; сб. тр. 6-й междунар. науч. конф.* – Минск, 2006. – С.
69. Влияние модификации этаноламинового фрагмента субстрата на активность панкреатической фосфолипазы A₂ / Н. М. Литвинко [и др.] // *Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2006. – № 3. – С. 79–82.
70. Модифицированный 2',3'-дидезоксиуридином фосфолипид, фармацевтическая композиция и противоядие к действию яда кобры: пат. ВУ 11904 / Н. М. Литвинко, Е. Н. Калиниченко, Е. В. Жерносек, С. В. Кучуро. – Опубл. 30.06.2009.
71. Конъюгат фосфолипида с модифицированным нуклеозидом, фармацевтическая композиция и средство, повышающее устойчивость к действию панкреатической фосфолипазы A₂: пат. ВУ 11905 / Н. М. Литвинко, Е. Н. Калиниченко, Е. В. Жерносек, С. В. Кучуро. – Опубл. 30.06.2009.
72. Устойчивость диацилглицерофосфатных производных нуклеозидов по отношению к панкреатической ФЛА₂ / Д. О. Герловский [и др.] // *Белорусские лекарства: материалы конф.* – Минск, 2019. – С. 38–41.

73. Активность фосфолипазы A_2 по отношению к фосфолипидным конъюгатам / Е. А. Ремеева [и др.] // Молодежь в науке – 2019: тез. докл. XVI Междунар. конф. молодых ученых, г. Минск, 14-17 октября 2019 г. – Минск: НАН Беларуси. – 2019. – С. 556–558.

74. The enzymatic synthesis of Phospholipide-Nucleoside conjugates and study of their substrate activity for the digestive phospholipase A_2 / N. M. Litvinko [et al.] // Journal of Nanotechnology: Nanomedicine & Nanobiotechnology. – 2020. – Vol. 7. – P. 55–56.

75. Гидролиз фосфатидилбривудина под действием панкреатической ФЛА $_2$ / Д. О. Герловский [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : тез. докл. междунар. науч. конф., Четырнадцатого съезда Белорус. обществ. об-ния фотобиологов и биофизиков, Беларусь, Минск, 17–19 июня 2020 г. – Минск: БГУ, 2019. – С. 207.

References

1. Brockerhoff H., Jensen R. G. *Lipolytic enzymes*. New York, Academic Press, 1974. 330 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-134550-1.X5001-1>
2. Mouchlis V. D., Dennis E. A. Phospholipase A_2 catalysis and lipid mediator lipidomics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2019, vol. 1864, no. 6, pp. 766–771. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.010>
3. Zimmermann H. Extracellular ATP and other nucleotides—ubiquitous triggers of intercellular messenger release. *Purinergic. Signal*, 2016, vol. 12, no. 1, pp. 25–57. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9483-2>
4. Hong C. I., Nechaev A., Kirisits A. J., Vig R., West C. R., Manouilov K. K., Chu C. K. Nucleoside conjugates. Synthesis and biological activity of anti-HIV7 nucleoside conjugates of ether and thioether phospholipids. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996, vol. 39, no. 9, pp. 1771–1777. <https://doi.org/10.1021/jm950620o>
5. Tsybulskaya I. A., Kulak T. I., Buravskaya T. N., Golubeva M. B., Shabunya P. S., Fatykhova S. A., Kurman P. V., Kalinichenko E. N. Pharmacokinetic properties and the enzymatic hydrolysis of diacylglycerophosphate fludarabine derivatives. *Doklady Natsional'noi akademii nauk belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2016, vol. 60, no. 1, pp. 65–71 (in Russian).
6. Oleynikova I. A., Kulak T. I., Bolibruch D. A., Kalinichenko E. N. Synthesis of phospholipid_ribavirin conjugates. *Helvetica Chimica Acta*, 2013, vol. 96, no. 3, pp. 463–472. <https://doi.org/10.1002/hlca.201200203>
7. Steim J. M., Neto C. C., Sarin P. S., Sun D. K., Sehgal R. K., Turcotte J. G. Lipid conjugates of antiretroviral agents. I. Azidothymidine-monophosphate-diglyceride: anti-HIV7 activity, physical properties, and interaction with plasma proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1990, vol. 171, no. 1, pp. 451–457. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91414-n](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91414-n)
8. Hostetler K. Y., Carson D. A., Richman D. D. Phosphatidylazidothymidine. Mechanism of antiretroviral action in CEM cells. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, vol. 266, no. 18, pp. 11714–11717. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)99015-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)99015-0)
9. Kucera G. L., Goff C., Iyer N., Morrisnatschke S., Ishaq K., Wyrick S., Fleming R., Kucera L. Cellular metabolism in lymphocytes of a novel thioether-phospholipid-AZT conjugate with anti-HIV-1 activity. *Antiviral Research*, 2001, vol. 50, no. 2, pp. 129–137. [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(01\)00137-1](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(01)00137-1)
10. Kalinichenko E. N., Mikhailopulo I. A., Litvinko N. M., Zinchenko A. I., Petrov P. T. Chemical-enzymatic modification of nucleic acid components and biochemical modeling as a scientific and practical basis for the search, creation and production of antiviral and antitumor drugs. *Vestnik Fonda fundamental'nykh issledovaniy = Bulletin of the foundation for fundamental research*, 2006, no. 3, pp. 32–57 (in Russian).
11. Vladimirov V. G., Sergienko V. I. *Acute pancreatitis. Experimental clinical research*. Moscow, Meditsina Publ., 1986. 240 p. (in Russian).
12. Masuda S., Murakami M., Komiyama K., Ishihara M., Ishikawa Y., Ishii T., Kudo I. Various secretory phospholipase A_2 enzymes are expressed in rheumatoid arthritis and augment prostaglandin production in cultured synovial cells. *FEBS Journal*, 2005, vol. 272, no. 3, pp. 655–672. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2004.04489.x>
13. Kudo I., Murakami M. Phospholipase A_2 enzymes. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2002, vol. 68–69, pp. 3–58. [https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(02\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(02)00020-5)
14. Miyashita A., Crystal R. G., Hay J. G. Identification of a 27 bp 5'-flanking region element responsible for the low level constitutive expression of the human cytosolic phospholipase A_2 gene. *Nucleic Acids Research*, 1995, vol. 23, no. 2, pp. 293–301. <https://doi.org/10.1093/nar/23.2.293>
15. Lambeau G., Lazdunski M. Receptors for a growing family of secreted phospholipases A_2 . *Trends in Pharmacological Sciences*, 1999, vol. 20, no. 4, pp. 162–170. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01300-0](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01300-0)
16. Kuwata H., Yamamoto S., Miyazaki Y., Shimbara S., Nakatani Y., Suzuki H., Ueda N., Yamamoto S., Murakami M., Kudo I. Studies on a mechanism by which cytosolic phospholipase A_2 regulates the expression and function of type IIA secretory phospholipase A_2 . *The Journal of Immunology*, 2000, vol. 165, no. 7, pp. 4024–4031. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.7.4024>
17. Bany B. M., Schultz G. A., Kennedy T. G. Regulation of cytosolic phospholipase A_2 in rat endometrial stromal cells: the role of epidermal growth factor. *Molecular Reproduction and Development*, 1999, vol. 52, no. 4, pp. 335–340. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2795\(199904\)52:4<335::aid-mrd1>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2795(199904)52:4<335::aid-mrd1>3.0.co;2-f)
18. Verheij H. M., Slotboom A. J., de Haas G. H. Structure and function of phospholipase A_2 . *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 1981, vol. 91, pp. 91–203.
19. Nakano T., Ohara O., Teraoka H., Arita H. Group II phospholipase A_2 mRNA synthesis is stimulated by two distinct mechanisms in rat vascular smooth muscle cells. *FEBS Letters*, 1990, vol. 261, no. 1, pp. 171–174. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80663-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80663-4)

20. Rogero M. M., de C. Leão M., Santana T. M., de M. B. Pimentel M. B., Carlini G. C. G., da Silveira T. F. F., Gonçalves R. C., Castro I. A. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*, 2020, vol. 156, pp. 190–199. <http://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>
21. Barberis E., Timo S., Amede E., Vanella V. V., Puricelli Ch., Cappellano G., Raineri D., Cittone M. G., Rizzi E., Pedrinelli A. R., Vassia V., Casciaro F. G., Priora S., Nericì I., Galbiati A., Hayden E., Falasca M., Vaschetto R., Sainaghi P. P., Dianzani U., Rolla R., Chiochetti A., Baldanzi G., Marengo E., Manfredi M. Large-Scale Plasma Analysis Revealed New Mechanisms and Molecules Associated with the Host Response to SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, pp. 8623–8648. <https://doi.org/10.3390/ijms21228623>
22. Litvinko N. M. Inhibition of phospholipases A₂ and C. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2005, no. 4, pp. 113–124 (in Russian).
23. Litvinko N. M., Khurgin Yu. I., Kaverzneva E. D. Anionic center of porcine pancreatic phospholipase A₂. *Biochemistry (Moscow)*, 1977, vol. 42, no. 1, pp. 85–94 (in Russian).
24. Nikolaou A., Kokotou M. G., Vasilakaki S., Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipases A₂. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2019, vol. 1864, no. 6, pp. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>
25. Pedada S. R., Yarla N. S., Tambade P. J., Dhananjaya B. L., Bishayee A., Arunasree K. M., Philip G. H., Dharmapuri G., Aliev G., Putta S., Rangaiah G. Synthesis of new secretory phospholipase A₂-inhibitory indole containing isoxazole derivatives as anti-inflammatory and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 112, pp. 289–297. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.025>
26. Giordanetto F., Pettersen D., Starke I., Nordberg P., Dahlström M., Knerr L., Selmi N., Rosengren B., Larsson L.-O., Sandmark J., Castaldo M., Dekker N., Karlsson U., Hurt-Camejo E. Discovery of AZD2716: a novel secreted phospholipase A₂ (sPLA₂) inhibitor for the treatment of coronary artery disease. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2016, vol. 7, no. 10, pp. 884–889. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00188>
27. Vasilakaki S., Barbayianni E., Leonis G., Papadopoulou M. G., Mavromoustakos T., Gelb M. H., Kokotos G. Development of a potent 2-oxamide inhibitor of secreted phospholipase A₂ guided by molecular docking calculations and molecular dynamics simulations. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 24, no. 8, pp. 1683–1695. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.02.040>
28. Vasilakaki S., Barbayianni E., Magriot, V., Pastukhov O., Constantinou-Kokotou V., Huwiler A., Kokotos G. Inhibitors of secreted phospholipase A₂ suppress the release of PGE₂ in renal mesangial cells. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2016, vol. 24, no. 13, pp. 3029–3034. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.05.017>
29. Alasmary F., Alnahdi F. S., Ben Bacha A., El-Araby A. M., Moubayed N., Alafeefy A. M., El-Araby M. E. New quinoxalinone inhibitors targeting secreted phospholipase A₂ and α -glucosidase. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2017, vol. 32, no. 1, pp. 1143–1151. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1363743>
30. Joshi V., Umashankara M., Ramakrishnan C., Nanjaraj Urs A. N., Suvilesh K. N., Velmurugan D., Rangappa K. S., Vishwanath B. S. Dimethyl ester of bilirubin exhibits anti-inflammatory activity through inhibition of secretory phospholipase A₂, lipoxygenase and cyclooxygenase. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2016, vol. 598, pp. 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.04.003>
31. Joshi V., Venkatesha S. H., Ramakrishnan C., Nanjaraj Urs A. N., Hiremath V., Moudgil K. D., Velmurugan D., Vishwanath B. S. Celastrol modulates inflammation through inhibition of the catalytic activity of mediators of arachidonic acid pathway: secretory phospholipase A₂ group IIA, 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2. *Pharmacological Research*, 2016, vol. 113, pp. 265–275. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.035>
32. Lee Y., Lee W., Kim J., Bae J.-S. Inhibitory effect of sulforaphane on secretory group IIA phospholipase A₂. *International Journal of Pharmacology*, 2018, vol. 14, pp. 187–193. <https://doi.org/10.3923/ijp.2018.187.193>
33. Assogbaa L., Ahamada-Himidia A., Meddad-Bel Habicha N., Aouna D., Bouklia L., Massicota F., Mounier C. M., Hueta J., Lamouri A., Ombetta J.-E., Godfroid J.-J., Donga, C.-Z., Heymans F. Inhibition of secretory phospholipase A₂. 1-Design, synthesis and structure–activity relationship studies starting from 4-tetradecyloxybenzamidinium to obtain specific inhibitors of group II sPLA₂s. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, vol. 40, no. 9, pp. 850–861. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.03.027>
34. Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Zheldakova T. A., Lis L. G., Filich E. R., Kuzmitskii B. B., Shulyak V. N. A correlation between prostaglandin analogs effect on phospholipase A₂ and their biological activity. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 1998, no. 4, pp. 101–113 (in Russian).
35. 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 secretor phospholipases A₂. *Doklady Natsional'noi akademii nauk belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2004, vol. 48, no. 1, pp. 65–69 (in Russian).
36. Dennis E., Yaksh T., Lucas K. K., Svensson C., Six D. A., Kokotos G., Constantinou-Kokotou V. *Compositions and methods for inhibition of phospholipase A₂ mediated inflammation*. Patent USA, no. 7745489B2, 2010.
37. Seehra J. S., Kaila N., Mckew J. S., Lovering F., Bemis J. E., Xiang Y. *Phospholipase inhibitors*. Patent USA, no. 20030153751A1, 2003.
38. Nicolaou A., Kokotou M. G., Vasilakaki S. G., Kokotos G. Small-molecule inhibitors as potential therapeutics and as tools to understand the role of phospholipase A₂. *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2019, vol. 1864, no. 6, pp. 941–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.009>
39. Mouchlis V. D., Limnios D., Kokotou M. G., Barbayianni E., Kokotos G., McCammon J. A., Dennis E. A. Development of potent and selective inhibitors for group VIA calcium-independent phospholipase A₂ guided by molecular dynamics and structure-activity relationships. *Journal of medicinal chemistry*, 2016, vol. 59, no. 9, pp. 4403–4414. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00377>

40. Mouchlis V. D., Dennis E. A. Phospholipase A₂ catalysis and lipid mediator lipidomics. *BBA – Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2018, vol. 1864, no. 6, pp. 766–771. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.010>
41. Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Gerlovsky D. O., Kalinichenko E. N., Farina A. V. Screening of the effect of acyclovir phosphate analogues on the lipolytic reaction with pancreatic PLA₂ participation. *Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya mikrobiologii i biotekhnologii: sb. materialov mezhdunar. nauch. konf.* [Current state and prospects for the development of microbiology and biotechnology: collection of materials of the international scientific conf.]. Minsk, 2008, vol. 2, pp. 17–19 (in Russian).
42. Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Rakhuba G. N., Skorostetskaya L. A., Kalinichenko E. N., Zhernosek E. V. Effect of phospholipases on chimeric substrates based on phospholipids and nucleic acid components. *Doklady Natsional'noi akademii nauk belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2005, vol. 49, no. 4, pp. 70–73 (in Russian).
43. Sheridan A. M., Sapirstein A., Lemieux N., Martin B. D., Kim D. K., Bonventre, J. V. Nuclear translocation of cytosolic phospholipase A₂ is induced by ATP depletion. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 276, no. 32, pp. 29899–29905. <https://doi.org/10.1074/jbc.m103758200>
44. Lykidis A., Baburina I., Jackowski S. Distribution of CTP: phosphocholine cytidyltransferase (CCT) isoforms. Identification of a new CCTbeta splice variant. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, vol. 274, no. 38, pp. 26992–27001. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.38.26992>
45. Baburina I., Jackowski S. Cellular responses to excess phospholipids. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, vol. 274, no. 14, pp. 9400–9408. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.14.9400>
46. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Larsen E. C., Chen X., Sun D., Tsao F. H. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase A₂ and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after stroke. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, vol. 281, no. 10, pp. 6718–6725. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512112200>
47. McHowat J., Creer M. H. Thrombin activates a membrane-associated calcium-independent PLA₂ in ventricular myocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 1998, vol. 274, no. 2, pt 1, pp. 447–454. <https://doi.org/10.1152/ajp-cell.1998.274.2.C447>
48. Hazen S. L., Gross R. W. ATP-dependent regulation of rabbit myocardial cytosolic calcium-independent phospholipase A₂. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, vol. 266, no. 22, pp. 14526–14534. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)98718-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)98718-1)
49. Hazen S. L., Gross R. W. Human myocardial cytosolic Ca⁽²⁺⁾-independent phospholipase A₂ is modulated by ATP. Concordant ATP-induced alterations in enzyme kinetics and mechanism-based inhibition. *Biochemical Journal*, 1991, vol. 28, no. 3, pp. 581–587. <https://doi.org/10.1042/bj2800581>
50. Ackermann E. J., Conde-Frieboes K., Dennis E. A. Inhibition of macrophage Ca⁽²⁺⁾-independent phospholipase A₂ by bromoenol lactone and trifluoromethyl ketones. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, vol. 270, no. 1, pp. 445–450. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.1.445>
51. Ackermann E. J., Kempner E. S., Dennis E. A. Ca⁽²⁺⁾-independent cytosolic phospholipase A₂ from macrophage-like P388D1 cells. Isolation and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, vol. 269, no. 12, pp. 9227–9233. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)37098-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)37098-9)
52. Litvinko N. M., Drozhdzenok A. P. Complexation of phospholipase A₂ with nucleic acid fragments and methods for their elimination. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya* [Applied Biochemistry and Microbiology], 1996, vol. 32, no. 6, pp. 650–655 (in Russian).
53. Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Zheldakova T. A., Filich E. R. *Method for determining the effector properties of physiologically active compounds*. Patent BY, no. 5752, 2004 (in Russian).
54. Lyakh A. V., Litvinko N. M., Mikhailopulo I. A., Gerlovsky D. O. PLA₂ Activity in the Presence of Modified Nucleoside Analogs. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Biotekhnologii mikroorganizmov», posvyashchennoi professoru Yu. K. Fomichevu (1929–2015)* [Materials of the International Scientific and Practical Conference “Biotechnology of Microorganisms” dedicated to Professor Yu. K. Fomichev (1929–2015)]. Minsk, 2019, pp. 368–370 (in Russian).
55. Litvinko N. M., Gerlovsky D. O., Kuchuro S. V., Kalinichenko E. N., Kulak T. I., Oleinikova I. A. Effect of ribavirin derivatives on catalysis of lipolytic reactions. *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya biosistem: sbornik nauchnykh trudov IX s'ezda Belorusskogo obshchestvennogo ob'edineniya fotobiologov i biofizikov, 23–25 iyunya 2010 g.* [Molecular, membrane and cellular bases of the functioning of biosystems: collection of scientific papers of the IX Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists, June 23–25, 2010]. Minsk, 2010, pp. 240–242 (in Russian).
56. Remeeva E. A., Artsemyeva J. N. Enzymatic synthesis of trans-zeatin riboside and determination of its effector properties in relation to phospholipase A₂. *Molodezh' v nauke – 2020: tez. dokl. XVII Mezhdunar. konf. molodykh uchenykh* [Youth in science: Book of abstracts, XVII Int. conf. young scientists]. Minsk, 2020, pp. 542–545 (in Russian).
57. Drenichev M. S., Oslovsky V. E., Mikhailov S. N. Cytokinin nucleosides-natural compounds with a unique spectrum of biological activities. *Current topics in medicinal chemistry*, 2016, vol. 16, no. 23, pp. 2562–2576. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160414123717>
58. Shevchenko G. V., Karavaiko N. N., Selivankina S. Y., Zubkova N. K., Kupriyanova E. V., Los D. A., Kusnetsov V. V., Kulaeva O. N. Possible involvement of cyanobacteria in the formation of plant hormonal system. *Fiziologiya rastenii = Russian Journal of Plant Physiology*, 2014, vol. 61, no. 2, pp. 170–176 (in Russian).
59. *Natural trans-zeatin-riboside 98% Min Cytokinin*. Available at: <https://offer.alibaba.com/product>. (accessed 08 June 2020) (in Russian).
60. Skorostetskaya L. A., Gerlovsky D. O., Remeeva E. A., Artsemyeva J. N., Vasilevskaya E. D., Biričevskaya L. L., Vinter M. A., Zinchenko A. I., Mikhailopulo I. A., Litvinko N. M. Study of the action of uridine on pancreatic PLA₂ by differential spectroscopy. *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya biosistem: sb. tr. XIV s'ezda Bel. obshch. ob'ed. fotobiologov i biofizikov* [Molecular, membrane and cellular bases of the functioning of biosystems: collection of articles. XIV Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists]. Minsk, Belarusian State University, 2020, pp. 43 (in Russian).

61. Deems R. A., Eaton B. R., Dennis E. A. Kinetic analysis of phospholipase A₂ activity toward mixed micelles and its implications for the study of lipolytic enzymes. *Journal of Biological Chemistry*, 1975, vol. 250, no. 23, pp. 9013–9020. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)40687-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)40687-X)
62. Verheij H. M., Egmond M. R., De Haas G. H. Chemical Modification of the alpha-Amino Group in Snake Venom Phospholipases A₂. A Comparison of the Interaction of Pancreatic and Venom Phospholipases with Lipid-Water Interfaces. *Biochemistry*, 1981, vol. 20, no. 3, pp. 94–99. <https://doi.org/10.1021/bi00504a016>
63. Litvinko N. M. Inhibition of phospholipase A₂ by virazole derivatives. *Doklady Natsional'noi akademii nauk belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 3, pp. 309–319 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-3-309-319>
64. Litvinko N. M. *Activity of phospholipases A₂ and C in biochemical modeling*. Minsk, Technoprint Publ., 2003. 350 p. (in Russian).
65. Novozhilova T. I., Malkin S. I., Kozhukhov V. I., Kruglyak Yu. L., Kurochkin V. K. Decomposition of phosphatidyl-nucleosides under the action of phospholipases. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 3, pp. 238–240 (in Russian).
66. Zhernosek E. V., Kalinichenko E. N., Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Rakhuba G. N. Synthesis of conjugates of phosphatidic acid with modified components of nucleic acids and their sensitivity to the action of phospholipase A₂. *Khimicheskie reaktivy, reagenty i protsessy malotonnazhnoi khimii: XVIII Mezhdunar. nauch.-tekhnich. konf.* [Chemical reagents, reagents and low-tonnage chemistry processes; XVIII Int. scientific and technical conf.]. Minsk, 2005, pp. 33 (in Russian).
67. Kalinichenko E. N., Zhernosek E. V., Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Rakhuba G. N. Synthesis of 2', 3'-dideoxycytidine-5'-monophosphate-phosphatidylethanolamine – phosphoramidate and its interaction with phospholipase A₂. *Khimiya i biologicheskaya aktivnost' azotsoderzhashchikh geterotsiklov: sb. tr. 3-i mezhdunar. konf.* [Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles: 3rd Intern. conf.]. Chernogolovka, 2006 (in Russian).
68. Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Rakhuba G. N., Kalinichenko E. N., Zhernosek E. V. Pharmaceutical drug forms of new generations and their sustainability. *Sakharovskie chteniya 2006 g.: ekologicheskie problemy KhKhI veka: sb. tr. 6-i mezhdunar. nauch. konf.* [Sakharov Readings 2006: Environmental Problems of the XXI Century: 6th Int. scientific. conf.]. Minsk, 2006 (in Russian).
69. Litvinko N. M., Kuchuro S. V., Rakhuba G. N., Kalinichenko E. N., Zhernosek E. V. Effect of modification of the ethanolamine fragment of the substrate on the activity of pancreatic phospholipase A₂. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2006, no. 3, pp. 79–82 (in Russian).
70. Litvinko N. M., Kalinichenko E. N., Zhernosek E. V., Kuchuro S. V. *Phospholipid modified by 2', 3'-dideoxyuridine, pharmaceutical composition and antidote to the action of cobra venom*. Patent BY, no. 11904, 2009 (in Russian).
71. Litvinko N. M., Kalinichenko E. N., Zhernosek E. V., Kuchuro S. V. *Conjugate of a phospholipid with a modified nucleoside, a pharmaceutical composition and an agent that increases resistance to the action of pancreatic phospholipase A₂*. Patent BY, no. 11905, 2009 (in Russian).
72. Gerlovsky D. O., Remeeva E. A., Artsemyeva J. N., Vasilevskaya E. D., Birichevskaya L. L., Vinter M. A., Zinchenko A. I., Mikhailopulo I. A., Litvinko N. M. Stability of diacylglycerophosphate derivatives of nucleosides in relation to pancreatic PLA₂. *Belorusskie lekarstva: materialy konf.* [Belarusian medicines: conference materials]. Minsk, 2019, pp. 38–41 (in Russian).
73. Remeeva E. A., Artsemyeva J. N., Vasilevskaya E. D., Vinter M. A. Phospholipase A₂ activity towards phospholipid conjugates. *Molodezh' v nauke – 2019: tez. dokl. XVI Mezhdunar. konf. molodykh uchenykh, g. Minsk, 14–17 oktyabrya 2019 g.* [Youth in Science - 2019: Abstracts of the XVI International Conference of Young Scientists, Minsk, October 14–17, 2019]. Minsk, NAS of Belarus, 2019, pp. 556–558 (in Russian).
74. Litvinko N. M., Remeeva E. A., Artsemyeva J. N., Zinchenko A. I., Gerlovsky D. O., Birichevskaya L. L., Pavluchenko N. I., Mikhailopulo I. A. The enzymatic synthesis of Phospholipide-Nucleoside conjugates and study of their substrate activity for the digestive phospholipase A₂. *Journal of Nanotechnology: Nanomedicine & Nanobiotechnology*, 2020, vol. 7, pp. 55–56.
75. Gerlovsky D. O., Remeeva E. A., Artsemyeva J. N., Vasilevskaya E. D., Birichevskaya L. L., Vinter M. A., Zinchenko A. I., Mikhailopulo I. A., Litvinko N. M. Hydrolysis of phosphatidylbrivudine under the action of pancreatic PLA₂. *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya biosistem: tez. dokl. mezhdunar. nauch. konf., Chetyrnadsatogo s'ezda Belarus. obshchestv. ob-niya fotobiologov i biofizikov, Belarus', Minsk, 17–19 iyunya 2020 g.* [Molecular, Membrane and Cellular Basis for the Functioning of Biosystems: abstract. report intl. scientific Conf., Fourteenth Congress Belarus. societies. Society of Photobiologists and Biophysicists, Belarus, Minsk, June 17–19, 2020]. Minsk, Belarusian State University, 2019, pp. 207 (in Russian).

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

Litvinko Natalia M. – 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