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

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2022. Т. 58, № 4

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2022. Т. 58, № 4

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 – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия

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

И. В. Войтов – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
А. А. Гилеп – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. И. Иванец – Министерство образования Республики Беларусь, 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, № 4.
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Я. В. Рощина*
Компьютерная вёрстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 09.11.2022. Выход в свет 29.11.2022. Формат 60×84 $^1/_8$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 52 экз. Заказ 220.
Цена: индивидуальная подписка – 12,66 руб., ведомственная подписка – 29,74 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, 220084, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук, 2022

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

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2022, vol. 58, no. 4

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)

E d i t o r-i n - C h i e f

Sergey A. Usanov – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

E d i t o r i a l b o a r d

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 – Ministry of Education of the Republic 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

E d i t o r i a l C o u n c i l

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, Warsawa, 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. 4.
Printed in Russian, Belarusian and English languages

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

It is sent of the press 09.11.2022. Appearance 29.11.2022. Format 60×84 1/8. Offset paper.
The press digital. Printed pages 10,23. Publisher`s signatures 11,3. Circulation 52 copies. Order 220.
Price: individual subscription – 12,66 byn., departmental subscription – 29,74 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, 220084, Minsk, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series, 2022

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

ЗМЕСТ

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

Мацукевич И. В., Юндель Е. Д., Кулинич Н. В., Егорова Ю. А., Кульбицкая Л. В., Кузнецова Т. Ф. Получение, структура и фотокаталитическая активность нанокомпозитов на основе оксида церия 351

Каранкевич Е. Г., Куваева З. И., Кульбицкая Л. В., Попов А. С. Влияние условий кристаллизации на полиморфизм субстанции модафинил 360

Дикусар Е. А., Пушкарчук А. Л., Безъязычная Т. В., Акишина Е. А., Солдатов А. Г., Кутень С. А., Стёпин С. Г., Низовцев А. П., Килин С. Я., Кульчицкий В. А., Поткин В. И. Квантово-химическое моделирование доксорубицин-фуллереноловых агентов терапии онкологических заболеваний 369

НЕАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Ранішэнка Б. В., Чалнакова І. А., Позняк А. А. Функцыяналізацыя паверхні слюды і алюмінію азіднымі групамі 379

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ

Полоневич А. Г., Лещев С. М., Булгакова О. А., Белышева Л. Л. Разработка и валидация методики определения амитраза в меде высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием 387

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Улащик Е. А., Ахламёнок Т. П., Борищик П. Ю., Шарко О. Л., Шманай В. В. Оптимизация технологии получения направляющих РНК на планшетном автоматическом синтезаторе 398

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

Флейшер В. Л. Влияние амидов смоляных кислот канифоли на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении 407

Ешбаева У. Ж., Джалилов А. А. Композиционная технология получения бумаги и картона, включающая синтетические волокна (на англ. яз.) 418

НАВУКІ АБ ЗЯМЛІ

Какарека С. В., Кухарчик Т. И. Поступление сурьмы в атмосферный воздух на территории Беларуси: источники, уровни и многолетняя динамика 423

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

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

Matsukevich I. V., Yundel E. D., Kulinich N. V., Yahorava Y. A., Kulbitskaya L. V., Kuznetsova T. F. Preparation, structure and photocatalytic activity of nanocomposites based on cerium oxide 351

Karankevich E. G., Kuvaeva Z. I., Kulbitskaya L. V., Popov A. S. Effect of crystallization conditions on modafinil substance polymorphism 360

Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Akishina E. A., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya., Kulchitsky V. A., Potkin V. I. Quantum-chemical modeling of doxorubicino-fullerenol agents of cancer therapy 369

INORGANIC CHEMISTRY

Ranishenka B. V., Chelnokova I. A., Poznyak A. A. Aluminium and mica azide surface functionalization 379

ANALYTICAL CHEMISTRY

Polonevich A. G., Leschev S. M., Bulhakava V. A., Belyshava L. L. Development and validation of the method for determination of amitraz in honey using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection 387

BIOORGANIC CHEMISTRY

Ulashchik E. A., Akhlamionok T. P., Baryshchyk P. Y., Sharko O. L., Shmanai V. V. Optimization of the technology for obtaining guide RNA using plate automatic synthesizer 398

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

Fleisher V. L. Influence of rosin resin acids amides on the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction 407

Eshbaeva U. Ja.,. Djalilov A. A. Composite technology for the production of paper and cardboard including synthetic fibers 418

EARTH SCIENCE

Kakareka S. V., Kukharchyk T. I. The release of antimony into the atmospheric air on the territory of Belarus: sources, levels and long-term dynamics 423

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

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 54.052:544.478-03
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-351-359

Поступила в редакцию 11.08.2022
Received 11.08.2022

И. В. Мацукевич[1], Е. Д. Юндель[2], Н. В. Кулинич[1], Ю. А. Егорова[3], Л. В. Кульбицкая[1], Т. Ф. Кузнецова[1]

[1]Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
[3]Физико-технический институт Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

ПОЛУЧЕНИЕ, СТРУКТУРА И ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НАНОКОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЦЕРИЯ

Аннотация. Методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза синтезированы мезопористые порошки CeO_2, MgO и нанокомпозиты на их основе, исследовано взаимное влияние оксида магния и оксида церия на кристаллическую структуру, микроструктуру и морфологию полученных материалов. Установлено, что CeO_2 формируется на поверхности оксида магния, при этом сохраняется развитая поверхность материала. Установлено, что размеры кристаллитов CeO_2 в составе нанокомпозитов изменяются незначительно и составляют от 6,5 до 7,4 нм, а значения удельной поверхности и среднего диаметра пор исследованных образцов зависят от состава и изменяются в диапазонах 19–41 м^2/г и 11,9–19 нм соответственно. Наибольшая эффективность фотодеградации красителей кислотного телона синего и прямого ярко-голубого наблюдается для образцов MgO–CeO_2 (30 мол.%) и MgO–CeO_2 (50 мол.%) – 98,5 и 92,5 % соответственно с учетом эффекта прямого фотолитического разложения под воздействием ультрафиолетового излучения.

Ключевые слова: оксид церия, оксид магния, фотокатализатор, микроструктура, адсорбционные свойства, мезопористый порошок

Для цитирования. Получение, структура и фотокаталитическая активность нанокомпозитов на основе оксида церия / И. В. Мацукевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 351–359. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-351-359

I. V. Matsukevich[1], E. D. Yundel[2], N. V. Kulinich[1], Y. A. Yahorava[3], L. V. Kulbitskaya[1], T. F. Kuznetsova[1]

[1]Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus
[3]Physical-Technical Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

PREPARATION, STRUCTURE AND PHOTOCATALYTIC ACTIVITY OF NANOCOMPOSITES BASED ON CERIUM OXIDE

Abstract. Mesoporous CeO_2 and MgO powders and nanocomposites based on them were synthesized by the method of self-propagating high-temperature synthesis, and the mutual influence of magnesium oxide and cerium oxide on the crystal structure, microstructure, and morphology of the obtained materials was studied. It has been established that CeO_2 is formed on the surface of magnesium oxide, while the developed surface of the material is preserved. It has been established, that the sizes of CeO_2 crystallites in the composition of nanocomposites change insignificantly and range from 6.5 to 7.4 nm, while the values of the specific surface area and average pore diameter of the studied samples depend on the composition and vary in the ranges of 19–41 m^2/g and 11.9–19 nm, respectively. The highest efficiency of photodegradation of dyes of acid telon blue and direct bright blue is observed for samples of MgO–CeO_2 (30 mol.%) and MgO–CeO_2 (50 mol.%) – 98.5 and 92.5 %, respectively, taking into account the effect of direct photolytic decomposition under the influence of ultraviolet radiation.

Keywords: cerium oxide, magnesium oxide, photocatalyst, microstructure, adsorption properties, mesoporous powder

For citation. Matsukevich I. V., Yundel E. D., Kulinich N. V., Yahorava Y. A., Kulbitskaya L. V., Kuznetsova T. F. Preparation, structure and photocatalytic activity of nanocomposites based on cerium oxide. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 4, pp. 351–359 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-351-359

Введение. Оксид церия – широкозонный полупроводниковый материал с шириной запрещенной зоны около 3,2 эВ, обладающий высокой химической стабильностью, инертностью в различных средах. Для CeO_2 характерна нестабильность кислородной стехиометрии, что обусловливает достаточно свободный переход $Ce^{4+} \leftrightarrow Ce^{3+}$, высокую подвижность ионов кислорода [1, 2], появление в структуре оксида церия кислородных вакансий и квазисвободных локализованных электронов, приводит к проявлению смешанной ионно-электронной проводимости [3]. Способность накапливать и выделять кислород в результате обратимых окислительно-восстановительных переходов валентных состояний Ce^{4+}/Ce^{3+} позволяет рассматривать CeO_2 в качестве перспективного материала в процессах гетерогенного катализа [4–6], в частности, для обезвреживания токсичных выхлопных газов [6]. Кроме того, CeO_2 рассматривается как перспективный материал для твердооксидных топливных элементов [7, 8], для литий-ионных батарей [9, 10], а также как антиоксидант [11, 12].

Концентрация кислородных вакансий увеличивается с уменьшением размера частиц CeO_2, что связано с высокой концентрацией $[Ce^{3+}]$ на границах зерен наноструктурированного оксида церия [1, 2, 13, 14]. Следовательно, каталитическая активность CeO_2 тесно связана с размерами частиц, морфологией и микроструктурными характеристиками. Синтез наноструктурированного CeO_2 с заданной морфологией является трудоемким процессом, включающим несколько этапов – выбор прекурсоров, сорастворителей, структурообразующего агента и оптимальных условий получения. Для синтеза CeO_2 используют золь-гель [4, 15], цитратный [16], гидротермальный [17–20] методы, метод осаждения [21, 22] и самораспространяющийся высокотемпературный синтез (СВС-метод) [23–26]. Среди этих методов СВС-метод имеет особые преимущества, связанные с возможностью получать твердотельный материал с малым размером частиц (до 10 нм) из химически однородных предшественников [4, 23]. В работе [4] для получения композита CeO_2–MgO использовались растворы нитратов церия и магния, моногидрат лимонной кислоты, взятые в количестве, соответствующем молярному соотношению исходных компонентов 1:1:3. Установлено, что композит CeO_2–MgO характеризуется намного меньшей удельной поверхностью (14 $м^2/г$) по сравнению с чистым CeO_2 (51 $м^2/г$), при этом размеры кристаллитов у фазово-неоднородного образца были меньше примерно в 1,5 раза, чем у оксида церия – 8,2 нм [4].

Оксид церия, полученный методом осаждения [22], продемонстрировал более высокую фотокаталитическую активность по сравнению с коммерческим TiO_2 Degussa P25 в процессе фотодеградации азокрасителя кислотного оранжевого, что авторы работы [22] объяснили механизмом, включающим сенсибилизацию красителя, адсорбированного на поверхности катализатора, инжекцию электронов на Ce_{4f}-орбитали и его последующий переход к O_2 с образованием супероксидного анион-радикала.

Цель данной работы – получение нанокомпозитов CeO_2–MgO СВС-методом, изучение взаимного влияния оксидов магния и церия на кристаллическую структуру, микроструктуру и морфологию полученных материалов, исследование фотокаталитической активности оксида церия и фазово-неоднородных нанокомпозитов на основе оксидов магния и церия.

Методика эксперимента. Для получения нанокомпозитов на основе оксидов магния и церия глицин-цитрат-нитратным методом заданное количество 2 М водных растворов нитрата магния и нитрата церия, приготовленных из $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (ч. д. а.) и $Ce(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (ч. д. а.), смешивали с аминоуксусной (ч. д. а.) и лимонной (х. ч.) кислотами при молярном соотношении углерод/азот (C/N), равном 0,25. Растворы упаривали при постоянном перемешивании на магнитной мешалке при температуре около 100 °C. В ходе испарения растворы загустевали и превращались в гель. Гель трансформировался в карамельную массу, которая вспенивалась и, наконец, воспламенялась в отдельной точке. Фронт горения распространялся в течение нескольких секунд практически на всю массу вспененного полупродукта. В результате сгорания геля образовывался светло-коричневый порошок, который после термообработки на воздухе при 550 °C в течение 3 ч превращался в порошок белого цвета.

Идентификацию образцов проводили при помощи рентгенофазового анализа (РФА) (рентгеновский дифрактометр Дрон-3, Cu-K_α-излучение), микроструктуру порошков исследовали при

помощи сканирующего электронного микроскопа JSM-5610 LV (Япония). Размеры кристаллитов (t_1, нм) оценивали по уширениям рентгеновских дифракционных пиков по формуле Дебая–Шеррера. Насыпную плотность измеряли в соответствии с ГОСТ 19440-94.

Адсорбционные свойства образцов изучали на анализаторе площади поверхности и пористости ASAP 2020 MP (Micromeritics, США) из изотерм низкотемпературной (–196 °С) статической физической адсорбции–десорбции азота. Удельную поверхность определяли одно- и многоточечными методами Брунауэра–Эммета–Теллера (A_{sp} и A_{BET}, м^2/г). Удельный объем пор ($V_{sp\ des}$, см^3/г), средний диаметр пор ($D_{sp\ des}$, нм) и распределение пор по размерам в линейной форме определяли методом Барретта–Джойнер–Халенды, используя десорбционную ветвь изотермы и модель цилиндрических пор. Перед анализом образцы вакуумировали в течение 1 ч при температуре 100 °С и остаточном давлении $133{,}3 \cdot 10^{-3}$ Па.

Фотокаталитические свойства полученных образцов исследовали по степени фотодеградации растворов красителей кислотного телона синего ($M(C_{26}H_{16}N_3Na_3O_{10}S_3)$ = 695,59 г/моль) и прямого ярко-голубого СВ ($M(C_{30}H_{18}Cl_2N_4O_8S_2)$ = 697,53 г/моль) с концентрацией 10 мг/л. В растворы красителей помещали навески фотокатализатора с дозой 100 мг/л, суспензия перемешивалась на магнитной мешалке и обрабатывалась УФ-излучением в течение 50 мин. Источником УФ-излучения служила ртутно-кварцевая лампа ДРТ 230-1, помещенная на расстоянии около 15 см от облучаемой поверхности. Изменение оптической плотности растворов красителей фиксировали с интервалом 10 мин на спектрофотометре ПЭ-5300ВИ при длинах волн, соответствующих максимуму поглощения растворов красителей. Отделение раствора от образцов осуществляли с помощью центрифугирования. Прямое фотолитическое разложение кислотного телона синего и прямого ярко-голубого СВ было изучено при указанных выше условиях за исключением добавления в растворы красителей навесок фотокатализаторов (исследуемых образцов). Для сравнения аналогичные измерения были проведены для эталонного образца, в качестве которого использовали коммерческий TiO_2 марки Degussa aeroxide P25 (модификация анатаз).

Для учета сорбционных процессов на поверхности исследуемых фотокатализаторов до начала измерений образцы выдерживали в растворах красителей при постоянном перемешивании и температуре 35 °С в течение 30 мин в темной комнате. Следует заметить, что после этого оптическая плотность изменялась крайне незначительно (до 5 %).

Степень фотодеградации (разрушения) красителя φ под действием УФ-излучения и в присутствии катализатора рассчитывали по формуле:

$$\varphi = (1 - D_n/D_0) \cdot 100\ \%,$$

где D_0 – оптическая плотность исходного раствора красителя; D_n – оптическая плотность раствора красителя после УФ-облучения и отделения от катализатора. Скорость фотодеградации красителей $\Delta\varphi/\Delta t$ оценивали по начальным участкам кинетических зависимостей фотокаталитического окисления красителей.

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам рентгенофазового анализа (рис. 1), образцы оксидов магния и церия после термообработки представляли собой индивидуальные оксиды, нанокомпозиты CeO_2–MgO состояли из двух фаз. Оксид магния имел структуру периклаза [27], а оксид церия характеризовался кубической гранецентрированной решеткой [28] с параметром a = 0,53956–0,54024 нм. Изменения параметров кристаллической решетки CeO_2 и MgO в гетерооксидных системах для многих образцов превышали пределы указанной в табл. 1 погрешности, что может быть связано с повышенной дефектностью кристаллической структуры на границах зерен.

Как видно из табл. 1, при введении MgO размеры кристаллитов t оксида церия в составе нанокомпозитов меняются незначительно и составляют от 6,5 до 7,4 нм, тогда как в случае однофазного CeO_2 размер кристаллитов больше примерно в 4 раза (29 нм). Закономерное увеличение t с повышением содержания оксида церия наблюдается для MgO (табл. 1).

Представленные на рис. 2, *а* изотермы адсорбции–десорбции азота относятся к четвертому типу изотерм, характерному для мезопористых адсорбентов с размером пор $2 \le D \le 50$ нм. Соот-

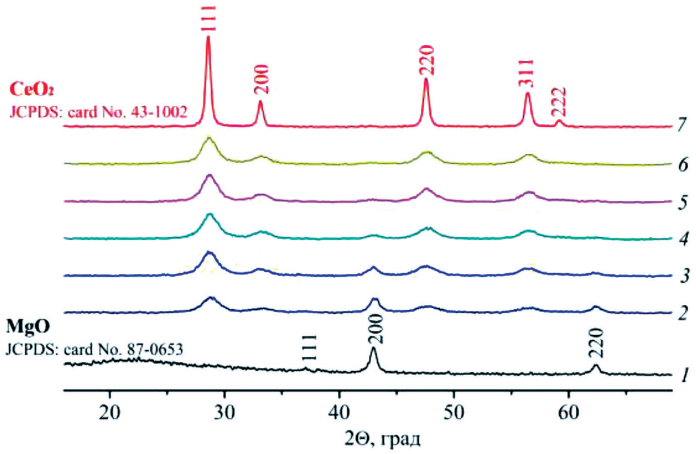


Рис. 1. Рентгеновские дифрактограммы образцов MgO (*1*), CeO_2 (*7*), MgO с добавкой CeO_2, мол.%: 10 (*2*), 20 (*3*), 30 (*4*), 40 (*5*), 50 (*6*)

Fig. 1. X-ray diffractograms of the samples of MgO (*1*), CeO_2 (*7*), MgO with the addition of CeO_2, mol.%: 10 (*2*), 20 (*3*), 30 (*4*), 40 (*5*), 50 (*6*)

Т а б л и ц а 1. **Значения параметров кристаллической структуры (*a*), размеры кристаллитов (*t*) и насыпная плотность (ρ^b) оксидов магния, церия и нанокомпозитов на их основе**

T a b l e 1. **Crystal structure parameters (*a*), crystallite sizes (*t*) and bulk density (ρ^b) of magnesium and cerium oxides and nanocomposites based on them**

Сотав	Фаза	*a*, нм	*V*, нм^3	*t*, нм	ρ^b, г/см^3
MgO	MgO	0,4225(2)	0,7542(7)	12	0,07
MgO–CeO_2 (10 мол.%)	MgO	0,4215(1)	0,7486(3)	13	0,08
	CeO_2	0,5396(1)	0,1571(1)	6,5	
MgO–CeO_2 (20 мол.%)	MgO	0,4196(5)	0,7389(2)	14	0,09
	CeO_2	0,5417(5)	0,1589(3)	7,1	
MgO–CeO_2 (30 мол.%)	MgO	0,4227(5)	0,7553(2)	22	0,11
	CeO_2	0,5397(3)	0,1572(1)	7,2	
MgO–CeO_2 (40 мол.%)	MgO	0,4208(1)	0,7451(6)	–	0,14
	CeO_2	0,5399(1)	0,1574(1)	6,9	
MgO–CeO_2 (50 мол.%)	MgO	–	–	–	0,16
	CeO_2	0,5402(1)	0,1577(1)	7,4	
CeO_2	CeO_2	0,5400(1)	0,1574(7)	29	0,09

ветственно форме петель капиллярно-конденсационного гистерезиса на изотермах в области полимолекулярной адсорбции в образцах присутствуют поры, эквивалентные цилиндрическим и щелеобразным мезопорам. Для петли капиллярно-конденсационного гистерезиса, соответствующей MgO–CeO_2 (50 мол.%), характерно некоторое уширение (рис. 2, *a*, кривая *3*), что может быть связано с более сложной структурой мезопор, высокой связностью между ними, присутствием эффекта блокировки пор. Данное предположение подтверждается результатами электронной микроскопии фазово-неоднородного нанокомпозита MgO–CeO_2 (50 мол.%) (рис. 3, *a*). Наиболее однородно мезопористым из изученных является оксид церия (рис. 2, *b*, кривая *4*). Наибольшие значения объема пор наблюдаются у однофазного оксида магния, который также характеризуется достаточно широким разбросом размеров мезопор на кривой распределения и самым высоким средним диаметром пор (рис. 2, *b*, табл. 2). Для нанокомпозитов характерно увеличение общего объема пор с увеличением содержания CeO_2. Значения удельной поверхности и среднего диаметра пор исследованных образцов зависят от состава и изменяются в диапазонах 19–41 м^2/г и 11,9–19 нм соответственно (табл. 2).

Значения насыпной плотности закономерно увеличиваются с повышением содержания CeO_2 в составе гетерооксидных систем (табл. 1), при этом индивидуальные оксиды MgO и CeO_2

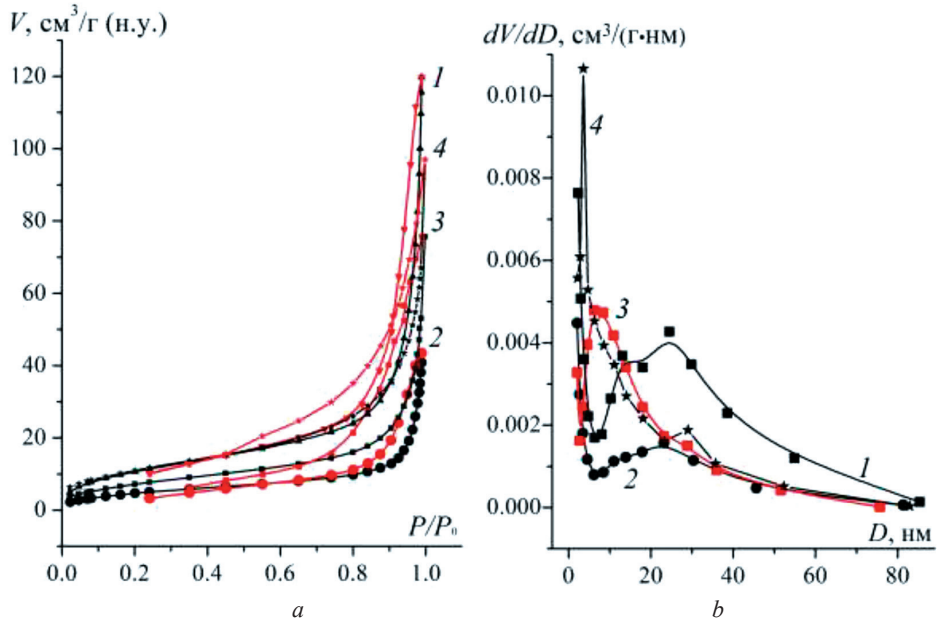


Рис. 2. Изотермы низкотемпературной адсорбции–десорбции азота (*a*) и дифференциальные распределения мезопор по размерам (*b*) порошков оксида магния (*1*), MgO с добавкой CeO_2 10 мол.% (*2*) и 50 мол.% (*3*) и оксида церия (4)

Fig. 2. Low-temperature adsorption-desorption isotherms of nitrogen (*a*) and size distribution of mesopores (*b*) for the powders of magnesium oxide (*1*), MgO with 10 mol.% CeO_2 (*2*) and 50 mol.% CeO_2-added (*3*) and cerium oxide (*4*)

Таблица 2. **Удельная поверхность (A_{BET}), объем пор ($V_{sp\ des}$) и средний диаметр пор ($D_{sp\ des}$) оксидов магния, церия и нанокомпозитов на их основе**

Table 2. **Specific surface area (A_{BET}), pore volume ($V_{sp\ des}$) and average pore diameter ($D_{sp\ des}$) of magnesium and cerium oxides and nanocomposites based on them**

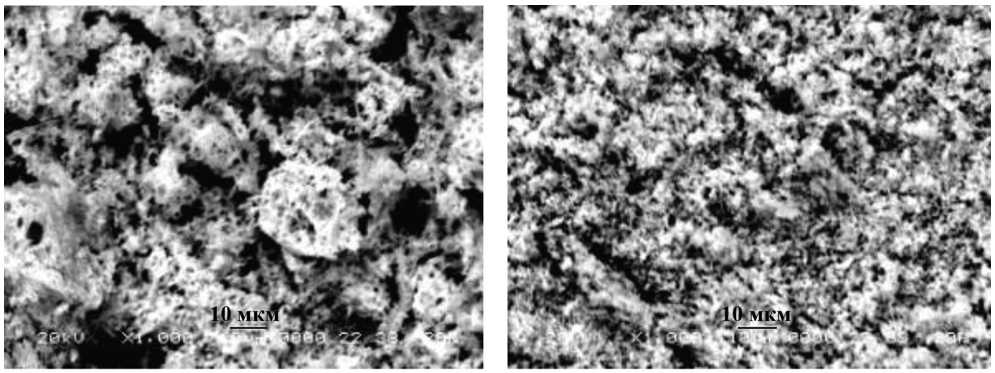
Состав	A_{BET}, м²/г	$V_{sp\ des}$, см³/г	$D_{sp\ des}$, нм
MgO	41	0,17	19,0
$MgO–CeO_2$ (10 мол.%)	19	0,06	13,3
$MgO–CeO_2$ (40 мол.%)	27	0,09	13,0
$MgO–CeO_2$ (50 мол.%)	28	0,11	15,5
CeO_2	41	0,12	11,9

характеризуются близкими значениями – 0,07 и 0,09 г/см³ соответственно, что согласуется с результатами анализа удельной поверхности, значения которой для этих двух образцов равны 41 м²/г.

На рис. 3 видно, что нанокомпозит $MgO–CeO_2$ (50 мол.%) и CeO_2 имеют схожую микроструктуру с развитой системой пор. В соответствии с результатами рентгенофазового анализа, представленными на рис. 1, дифракционные максимумы, соответствующие фазе MgO, на кривых *5* и *6* малозаметны либо отсутствуют, что, вероятно, связано с распределением оксида церия на поверхности оксида магния.

Кинетические зависимости фотокаталитического окисления красителей в присутствии CeO_2, TiO_2 Degussa P25 и нанокомпозитов $CeO_2–MgO$, представленные на рис. 4 *a*, *c*, показывают, что по истечению 10–20 мин степень фотодеградации в случае образца $MgO–CeO_2$ (30 мол.%), содержащего около 65 мас.% оксида церия, демонстрирует наибольшие значения, которые на 20–40 и 5–10 % превосходят значения, полученные в присутствии CeO_2, TiO_2 Degussa P25 соответственно.

С увеличением содержания оксида церия скорость фотодеградации красителей уменьшалась (рис. 4 *a*, *c*). Увеличение скорости в 1,5–2 раза процессов фотодеградации красителей в присут-



a *b*

Рис. 3. Электронные микрофотографии образцов MgO с добавкой CeO_2 50 мол.% (*a*) и оксида церия (*b*)

Fig. 3. Electron microphotographs of the samples of MgO with addition of 50 mol.% CeO_2 (*a*) and cerium oxide (*b*)

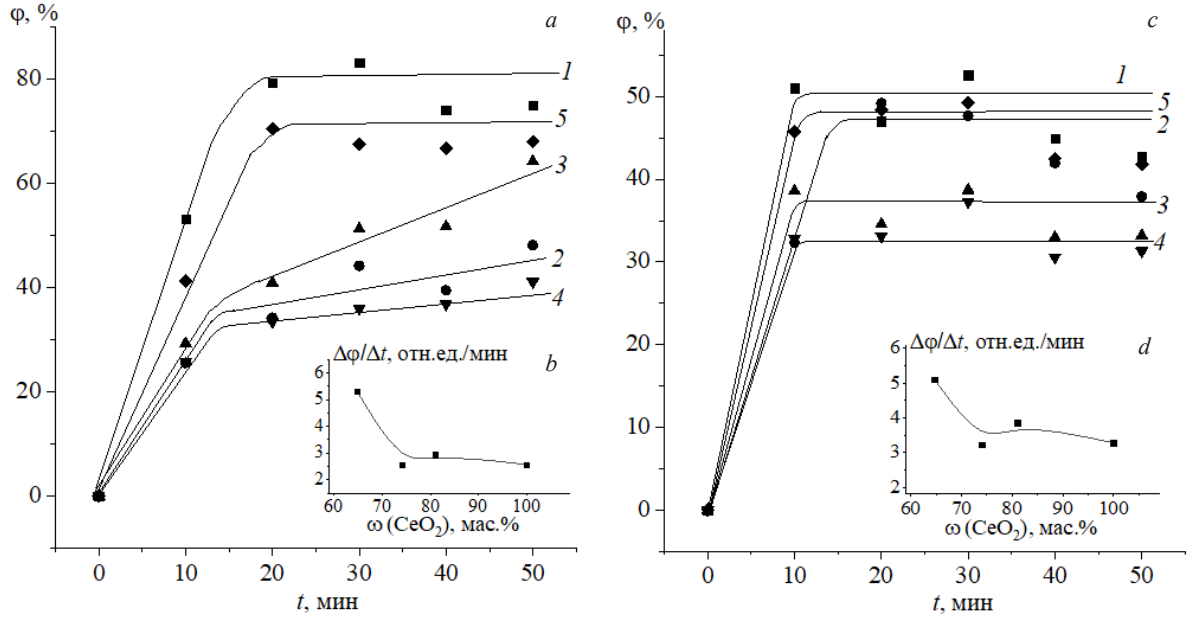


Рис. 4. Кинетические зависимости фотокаталитического окисления красителей за вычетом эффекта прямого фотолитического разложения (*a*, *c*) и зависимости скорости фотодеградации от содержания CeO_2 (*b*, *d*), кислотного телона синего (*a, b*) и прямого ярко-голубого красителя (*c, d*): *1* – MgO–CeO_2 (30 мол.%), *2* – MgO–CeO_2 (40 мол.%), *3* – MgO–CeO_2 (50 мол.%), *4* – CeO_2, *5* – TiO_2 Degussa P25

Fig. 4. Kinetic dependences of the photocatalytic oxidation of dyes minus the effect of direct photolytic decomposition *(a*, *c)* and dependences of photodegradation rate on the content of CeO_2 (*b*, *d*), acid telon blue (*a*, *b*) and direct bright blue dye (*c*, *d*): *1* – MgO–CeO_2 (30 mol.%), *2* – MgO–CeO_2 (40 mol.%), *3* – MgO–CeO_2 (50 mol.%), *4* – CeO_2, *5* – TiO_2 Degussa P25

ствии нанокомпозита MgO–CeO_2 (30 мол.%) по сравнению с оксидом церия (рис. 4 *b*, *d*) может быть связано как с высоким содержанием фазы CeO_2, так и с малыми размерами кристаллитов оксида церия – 7,2 нм (табл. 1). Вероятно, именно дефекты на границе кристаллитов вносят наиболее значимый вклад в фотокаталитическую активность CeO_2, т. е. этот эффект связан с увеличением концентрации [Ce^{3+}] на границах зерен наноструктурированного оксида церия и повышением подвижности ионов кислорода, что согласуется с результатами ряда работ [1, 2, 13].

Заключение. СВС-методом получены нанокомпозиты CeO_2–MgO, изучено влияние оксида магния и оксида церия на кристаллическую структуру, микроструктуру и морфологию мезопористых нанокомпозитов. Установлено, что размеры кристаллитов CeO_2 в составе фазово-неоднородных композитов меняются незначительно и составляют от 6,5 до 7,4 нм. Наибольшая эффективность

фотодеградации красителей наблюдалась для образцов $MgO–CeO_2$ (30 мол.%) и $MgO–CeO_2$ (50 мол.%) – около 98,5 и 92,5 % соответственно с учетом эффекта прямого фотолитического разложения под воздействием ультрафиолетового излучения. Степень фотодеградации красителей в присутствии $MgO–CeO_2$ (30 мол.%) на 5–10 % превосходит ее значения в случае использования в качестве фотокатализатора коммерческого оксида титана Degussa P25, что определяет практическую значимость полученных результатов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность А. В. Поспелову (БГТУ, ИОНХ НАН Беларуси) за изучение образцов с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Работа выполнена в рамках международного белорусско-сербского научно-технического проекта «Разработка и применение для защиты окружающей среды наноструктурных материалов на основе титанатов магния» (2022–2024 гг., договор с БРФФИ № Х22СРГ-010).

Acknowledgements. The authors are grateful to A. V. Pospelov (BSTU, IGIC NAS of Belarus) for the study of the samples by scanning electron microscopy.

The work was carried out within the framework of the international Belarusian-Serbian scientific and technical project “Development and application of nano-structural materials based on magnesium titanates for environmental protection” (2022–2024, contract with BRFFR No X22CPГ-010).

Список использованных источников

1. Oxidation-reduction processes in CeO_{2-x} nanocrystals under UV irradiation / V. K. Klochkov [et al.] // J. Photochem. Photobiol., A: Chemistry. – 2018. – N 364. – P. 1282–287. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.06.025

2. Size dependency variation in lattice parameter and valency states in nanocrystalline cerium oxide / S. Deshpande [et al.] // App. Phys. Lett. – 2005. – N 87. – P. 133113–133113-3. https://doi.org/10.1063/1.2061873

3. Mass diffusion phenomena in cerium oxide/ A. Kabir [et al.] // Cerium Oxide (CeO_2): Synth., Properties Applications. – Elsevier, 2020. – C. 169–210. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815661-2.00005-0

4. Characterization and catalytic performance of Cu/CeO_2 and $Cu/MgO–CeO_2$ catalysts for NO reduction by CO / J. Chen [et al.] // Appl. Catal., A: General Letters. – 2009. – Vol. 363, N 1-2. – P. 208–215. https://doi.org/10.1016/ j.apcata. 2009.05.017

5. Cobalt-modified mesoporous MgO, ZrO_2, and CeO_2 oxides as catalysts for methanol decomposition / T. Tsoncheva [et al.] // J. Colloid Interface Sci. – 2009. – Vol. 333, N 1. – P. 277–284. https:// doi.org/10.1016/ j.jcis.2008.12.070

6. One-pot hydrothermal synthesis of a novel $Pt@CeO_2$ nanocomposite for water-gas shift reaction / H. Chen [et al.] // Catal. Commun. – 2021. – Vol. 149. – P. 106206–106206-6. https:// doi.org/10.1016/j.catcom.2020.106206

7. Нанокомпозиционная керамика на основе оксидов магния, церия и самария / В. В. Вашук [и др.] // Электрохимия. – 2018. – Т. 54, № 12. – С. 1124–1134. https://doi.org/10.1134/S1023193518140100

8. Influences of $Gd_2Ti_2O_7$ sintering aid on the densification, ionic conductivity and thermal expansion of $Gd_{0.1}Ce_{0.9}O_{1.95}$ electrolyte for solid oxide fuel cells / T. Guo [et al.] // J. Power Sources. – 2014. – Vol. 262. – P. 239–244. https://doi. org/10.1016/j.jpowsour.2014.03.07

9. Anion-doped CeO_2 for high-performance lithium-sulfur batteries / J. Chen [et al.] // Appl. Surf. Sci. – 2022. – Vol. 584. – P. 152613–152613-3. https:// doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.152613

10. Improved lithium storage performance of CeO_2-decorated $SrLi_2Ti_6O_{14}$ material as an anode for Li-ion battery / Y. Li [et al.] // J. Ind. Eng. Chem. – 2021. – Vol. 101. – P. 144–152. https:// doi.org/10.1016/j.jiec.2021.06.019

11. Anti-inflammatory and antioxidant effect of cerium dioxide nanoparticles immobilized on the surface of silica nanoparticles in rat experimental pneumonia / Z. Serebrovska [et al.] // Biomed. Pharmacoth. – 2017. – Vol. 92. – P. 69–77. https:// doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.064

12. Novel approach for the voltammetric evaluation of antioxidant activity using DPPH -modified electrode / G. Ziyatdinova [et al.] // Electrochim. Acta. – 2017. – Vol. 247. – P. 97–106. https:// doi.org/10.1016/j.electacta.2017.06.155

13. Synthesis of ceria nanoparticles in pores of SBA-15: Pore size effect and influence of citric acid addition / N. N. Mikheeva [et al.] // Microporous Mesoporous Mater. – 2019. – Vol. 277. – P. 10–16. https:// doi.org/10.1016/j.micromeso.2018.10.013

14. Photocatalytic and photothermocatalytic applications of cerium oxide-based materials. Cerium Oxide (CeO_2) / M. Bellardita [et al.] // Synth., Properties Applications. – Elsevier, 2020 – P. 109–167. https:// doi.org/10.1016/b978-0-12-815661-2.00004-9

15. Synthesis different sizes of cerium oxide CeO_2 nanoparticles by using different concentrations of precursor via sol–gel method / A. Shalaga Fudala [et al.] // Materials Today: Proceedings. – 2022. – Vol. 49. – Part 7. – P. 2786–2792. https:// doi. org/10.1016/j.matpr.2021.09.452

16. Cerium (IV) oxide synthesis and sinterable powders prepared by the polymeric organic complex solution method / P. Duran [et al.] // J. Eur. Ceram. Soc. – 2002. – N 22. – P. 1711–1721. https:// doi.org/10.1016/S0955-2219(01)00483-6

17. Synthesis and characterization of CeO_2 nanoparticles by hydrothermal method / M. Magdalane [et al.] // Mater. Today: Proceedings. – 2020. – Vol. 36. – Part 2. – P. 130–132. https:// doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.283

18. Effect of the CeO_2 synthesis method on the behaviour of Pt/CeO_2 catalysis for the water-gas shift reaction / L. Pastor-Pérez [et al.] // Int. J. Hydrogen Energy. – 2019. – Vol. 44, N 39. – P. 21837–21846. https:// doi.org/10.1016/j.ijhydene.2019.06.206

19. Synthesis, characterization and antibacterial activity of cobalt doped cerium oxide (CeO_2 : Co) nanoparticles by using hydrothermal method / Y. A. Syed Khadar [et al.] // J. Mater. Res. Technol. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 267–274. https:// doi.org/ 10.1016/j.jmrt.2017.12.005

20. Hydrothermal synthesis of CeO_2 nanostructures and their electrochemical properties / A. N. Bugrov [et al.] // Nanosystems: Phys., Chem., Mathem. – 2020. – Vol. 11, N 3. – P. 355–364. https:// doi.org/10.17586/2220-8054-2020-11-3-355-364

21. Effect of preparation methods on the structure and catalytic performance of CeO_2 for toluene combustion / Y. Quan [et al.] // J. Fuel Chem. Technol. – 2021. – Vol. 49, N 2. – P. 211–219. https:// doi.org/10.1016/s1872-5813(21)60014-2

22. Study of adsorption and degradation of acid orange 7 on the surface of CeO_2 under visible light irradiation / P. Ji [et al.] // Appl. Catal., B: Environmental. – 2009 – Vol. 82, N 3-4. – P. 148–154. https:// doi.org/10.1016/j.apcatb.2008.07.004

23. Banerjee, S. Sinter-active nanocrystalline CeO_2 powder prepared by a mixed fuel process: Effect of fuel on particle agglomeration / S. Banerjee, P. S. Devi // J. Nanopart. Res.: Environmental. – 2007. – Vol. 9, N 6. – P. 1097–1107. https:// doi.org/10.1007/s11051-006-9204-4

24. Synthesis, structure, and visible-light-driven activity of o-$YbFeO_3$/h-$YbFeO_3$/CeO_2 photocatalysts / S. M. Tikhanova [et al.] // Chim. Tech. Acta. – 2021. – Vol. 8, N 4.– P. 20218407-1–20218407-11. https://doi.org/10.15826/chimtech.2021.8.4.07

25. Cam, T. S. Catalytic oxidation of CO over CuO/CeO_2 nanocomposites synthesized via solution combustion method: effect of fuels / T. S. Cam, T. A. Vishnievskaia, V. I. Popkov // Rev. Adv. Mater. Sci. – 2020. – Vol. 59. – P. 1-13. https://doi.org/10.1515/rams-2020-0002

26. Zaboeva, E. A. Glycine-Nitrate Combustion Synthesis of $CeFeO_3$-based Nanocrystalline Powders / E. A. Zaboeva, S. G. Izotova, V. I. Popkov // Russ. J. Appl. Chem. – 2016. – Vol. 89, N 8. – P. 1228–1236. https://doi.org/10.1134/S1070427216080036

27. Powder Diffraction File. Swarthmore: Joint Committee on Powder Diffraction Standard: Card № 00-087-0653.

28. Powder Diffraction File. Swarthmore: Joint Committee on Powder Diffraction Standard: Card № 00-043-1002.

References

1. Klochkov V. K., Malyukin Y. V., Grygorova G. V., Sedyh O. O., Kavok N. S., Seminko V. V., Semynozhenko V. P. Oxidation-reduction processes in CeO_{2-x} nanocrystals under UV irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2018, vol. 364, pp. 282–287. https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.06.025

2. Deshpande S., Patil S., Kuchibhatla S. V. N. T., Seal S. Size dependency variation in lattice parameter and valency states in nanocrystalline cerium oxide. *Applied Physics Letters*, 2005, vol. 87, pp.133113–133113-3. https://doi.org/10.1063/1.2061873

3. Kabir A., Zhang H., Esposito V. Mass diffusion phenomena in cerium oxide. *Cerium Oxide (CeO_2): Synthesis, Properties and Applications.* Elsevier, 2020. pp. 169–210. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815661-2.00005-0

4. Chen J., Zhu J., Zhan Y., Lin X., Cai G., Wei K., Zheng Q. Characterization and catalytic performance of Cu/CeO_2 and Cu/MgO–CeO_2 catalysts for NO reduction by CO. *Applied Catalysis A: General*, 2009, vol. 363, no. 1-2, pp. 208–215. https://doi.org/10.1016/j.apcata.2009.05.017

5. Tsoncheva T., Ivanova L., Minchev C., Froba M. Cobalt-modified mesoporous MgO, ZrO_2, and CeO_2 oxides as catalysts for methanol decomposition. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2009, vol. 333, no. 1, pp. 277–284. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.12.070

6. Chen H., Ding Z., Yan J., Hou M., Bi Y. One-pot hydrothermal synthesis of a novel Pt@CeO_2 nanocomposite for water-gas shift reaction. *Catalysis Communications*, 2021, vol. 149, pp.1 06206–106206-6. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2020.106206

7. Vashook V. V., Zozel J., Shel'ter M., Shperling E., Possekrdt U., Vasylechko L. O., Matsukevich I. V., Krutko N. P., Guth U., Mertig M. Nanocomposition ceramics on the basis of magnesium, cerium and samarium oxides. *Russian Journal of Electrochemistry*, 2018, vol. 54, no. 12, pp. 1176–1185 (in Russian). https://doi.org/10.1134/S1023193518140100

8. Guo T., Zhang L., Song X., Dong X., Shirolkar M. M., Wang M., Li M., Wang H. Influences of $Gd_2Ti_2O_7$ sintering aid on the densification, ionic conductivity and thermal expansion of $Gd_{0.1}Ce_{0.9}O_{1.95}$ electrolyte for solid oxide fuel cells. *Journal of Power Sources*, 2014, vol. 262, pp. 239–244. https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2014.03.07

9. Chen J., Feng W., Zhao W. Anion-doped CeO_2 for high-performance lithium-sulfur batteries. *Applied Surface Science,* 2022, vol. 584, pp. 152613–152613-3. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.152613

10. Li Y., Liu H.-Y., Shi L.-N., Zhu Y.-R., Yi T.-F. Improved lithium storage performance of CeO_2-decorated $SrLi_2Ti_6O_{14}$ material as an anode for Li-ion battery. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2021, vol. 101, pp. 144–152. https://doi.org/10.1016/j.jiec.2021.06.019

11. Serebrovska Z., Swanson R. J., Portnichenko V., Shysh A., Pavlovich S., Tumanovska L., Dosenko V. Anti-inflammatory and antioxidant effect of cerium dioxide nanoparticles immobilized on the surface of silica nanoparticles in rat experimental pneumonia. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, vol. 92, pp. 69–77. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.064

12. Ziyatdinova G., Snegureva Y., Budnikov H. Novel approach for the voltammetric evaluation of antioxidant activity using DPPH -modified electrode. *Electrochimica Acta*, 2017, vol. 247, pp. 97–106. https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.06.155

13. Mikheeva N. N., Zaikovskii V. I., Mamontov G. V. Synthesis of ceria nanoparticles in pores of SBA-15: Pore size effect and influence of citric acid addition. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2019, vol. 277, pp. 10–16. https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2018.10.013

14. Bellardita M., Fiorenza R., Palmisano L., Scire S. Photocatalytic and photothermocatalytic applications of cerium oxide-based materials. *Cerium Oxide (CeO_2): Synthesis, Properties and Applications*. Elsevier, 2020. pp. 109–167. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815661-2.00004-9

15. Shalaga Fudala A., Mahdi Salih W., Fadhel Alkazaz F. Synthesis different sizes of cerium oxide CeO_2 nanoparticles by using different concentrations of precursor via sol–gel method. *Materials Today: Proceedings*, 2022, vol. 49, part 7, pp. 2786–2792. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.09.452

16. Duran P., Capel F., Guitierrez D., Tartaj J., Moure C. Cerium (IV) oxide synthesis and sinterable powders prepared by the polymeric organic complex solution method. *Journal of the European Ceramic Society*, 2002, no. 22, pp. 1711–1721. https://doi.org/10.1016/S0955-2219(01)00483-6

17. Maria Magdalane C., Kaviyarasu K., Siddhardha B., Ramalingam G. Synthesis and characterization of CeO_2 nanoparticles by hydrothermal method. *Materials Today: Proceedings,* 2021, vol. 36, part 2, pp. 130–132. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.283

18. Pastor-Pérez L., Ramos-Fernández E. V., Sepúlveda-Escribano A. Effect of the CeO_2 synthesis method on the behaviour of Pt/CeO_2 catalysis for the water-gas shift reaction. *International Journal of Hydrogen Energy,* 2019, vol. 44, no. 39. pp. 21837–21846. https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2019.06.206

19. Syed Khadar Y. A., Balamurugan A., Devarajan V. P., Subramanian R., Dinesh Kumar S. Synthesis, characterization and antibacterial activity of cobalt doped cerium oxide (CeO_2:Co) nanoparticles by using hydrothermal method. *Journal of Materials Research and Technology*, 2018, vol. 8, no.1. pp. 267–274. https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2017.12.005

20. Bugrov A. N., Vorobiov V. K., Sokolova M. P., Kopitsa G. P., Bolshakov S. A., Smirnov M. A. Hydrothermal synthesis of CeO_2 nanostructures and their electrochemical properties. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*, 2020, vol. 11, no. 3, pp. 355–364. https://doi.org/10.17586/2220-8054-2020-11-3-355-364

21. Quan Y., Miao C., Li T., Wang N., Wu M., Zhang N., Zhao J., Ren J., Effect of preparation methods on the structure and catalytic performance of CeO_2 for toluene combustion. *Journal of Fuel Chemistry and Technology*, 2021, vol. 49, no. 2, pp.211–219. https://doi.org/10.1016/s1872-5813(21)60014-2

22. Ji P., Zhang J., Chen F., Anpo M. Study of adsorption and degradation of acid orange 7 on the surface of CeO_2 under visible light irradiation. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2009, vol. 85, no. 3-4, pp. 148–154. https://doi.org 10.1016/j.apcatb.2008.07.004

23. Banerjee S., Devi P. S. Sinter-active nanocrystalline CeO_2 powder prepared by a mixed fuel process: Effect of fuel on particle agglomeration. *Journal of Nanoparticle Research*, 2007, vol. 9, no. 6, pp.1097–1107. https://doi.org/10.1007/s11051-006-9204-4

24. Tikhanova S. M., Lebedev L. A., Kirillova S. A., Tomkovich M. V., Popkov V. I. Synthesis, structure, and visible-light-driven activity of o-$YbFeO_3$/h-$YbFeO_3$/CeO_2 photocatalysts. *Chimica Techno Acta*, 2021, vol. 8, no. 4, pp. 20218407-1–20218407-11. https://doi.org/10.15826/chimtech.2021.8.4.07

25. Cam T. S., Vishnievskaia T. A., Popkov V. I. Catalytic oxidation of CO over CuO/CeO_2 nanocomposites synthesized via solution combustion method: effect of fuels. *Reviews on Advanced Materials Science*, 2020, vol. 59, pp. 1–13. https://doi.org/10.1515/rams-2020-0002

26. Zaboeva E. A., Izotova S. G., Popkov V. I. Glycine-Nitrate Combustion Synthesis of $CeFeO_3$-based Nanocrystalline Powders. *Russian Journal of Applied Chemistry.* 2016, vol. 89, no. 8, pp. 1228–1236. https://doi.org/10.1134/S1070427216080036

27. *Powder Diffraction File.* Swarthmore: Joint Committee on Powder Diffraction Standard: Card № 00-087-0653.

28. *Powder Diffraction File*. Swarthmore: Joint Committee on Powder Diffraction Standard: Card № 00-043-1002.

Информация об авторах

Мацукевич Ирина Васильевна – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irinavas.k1975@gmail.com

Юндель Евгения Дмитриевна – лаборант. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: evgenia.yundel@mail.ru

Кулинич Наталья Владимировна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulinich.55@yandex.by

Егорова Юлия Андреевна – науч. сотрудник. Физико-технический институт НАН Беларуси (ул. Акад. Купревича, 10, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: egorova.y_a@mail.ru

Кульбицкая Людмила Викторовна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anna119@igic.bas-net.by

Кузнецова Татьяна Федоровна – канд. хим. наук, доцент, зав. лаб. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tatyana.fk@gmail.com

Information about the authors

Matsukevich Irina V. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, 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: irinavas.k1975@gmail.com

Yundzel Yauheniya D. – Laboratory Assistant. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: evgenia.yundel@mail.ru

Kulinich Natallia V. – 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: kulinich.55@yandex.by

Yahorava Yuliya A. – Researcher. Physical-Technical Institute of the National Academy of Sciences of Belarus (10, Akad. Kuprevich str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: egorova.y_a@mail.ru

Kulbitskaya Ludmila V. – Research Assistant. 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: anna119@igic.bas-net.by

Kuznetsova Tatyana F. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganova str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tatyana.fk@gmail.com

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

УДК 544.03: 615.011.4
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-360-368

Поступила в редакцию 12.09.2022
Received 12.09.2022

Е. Г. Каранкевич[1], З. И. Куваева[1], Л. В. Кульбицкая[2], А. С. Попов[3]

[1]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[3]Белорусская государственная академия авиации, Минск, Беларусь

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ НА ПОЛИМОРФИЗМ СУБСТАНЦИИ МОДАФИНИЛ

Аннотация. С использованием метода порошковой рентгеновской дифракции изучено влияние условий кристаллизации модафинила из его метанольных растворов на полиморфное состояние полученной субстанции. Показано, что изменения скорости охлаждения и концентрации насыщенных растворов оказывают влияние на получение образцов субстанции модафинила, имеющих отличия дифрактометрических характеристик. Причем скорость охлаждения практически не влияет на выход кристаллического продукта, который находится в зависимости от степени насыщения кристаллизационных растворов. Установлено, что I полиморфная форма модафинила может быть получена из растворов модафинила с концентрацией в диапазоне 0,34–0,44 М при медленном охлаждении растворов, преимущественно с градиентом температур 5–10 ºС/ч до температуры (5 ± 2) ºС. Увеличение скорости охлаждения насыщенных растворов и их концентрация >0,44 М приводит к получению смешанных полиморфных форм кристаллов модафинила.

Ключевые слова: модафинил, полиморфизм, субстанция, кристаллизация, порошковая рентгеновская дифракция

Для цитирования. Влияние условий кристаллизации на полиморфизм субстанции модафинил / Е. Г. Каранкевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 360–368. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-360-368

E. G. Karankevich[1], Z. I. Kuvaeva[1], L. V. Kulbitskaya[2], A. S. Popov[3]

[1]Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[3]Belarusian State Aviation Academy, Minsk, Belarus

EFFECT OF CRYSTALLIZATION CONDITIONS ON MODAFINIL SUBSTANCE POLYMORPHISM

Annotation. The effect of the crystallization conditions of modafinil from its methanol solutions on the polymorphic state of the resulting substance was studied using the X-ray powder diffraction method. It is shown that changes in the cooling rate and the concentration of saturated solutions have an effect on obtaining samples of the modafinil substance with differences in diffractometric characteristics. Moreover, the cooling rate practically does not affect the yield of the crystalline product, which depends on the degree of saturation of crystallization solutions. It was found that the I polymorphic form of modafinil can be obtained from modafinil solutions with a concentration in the range of 0.34–0.44 M with slow cooling of solutions, mainly with a temperature gradient of 5–10 °C/hour to a temperature of 5 ± 2 °C. An increase in the cooling rate of saturated solutions and their concentration >0.44 M leads to the production of mixed polymorphic forms of modafinil crystals.

Keywords: modafinil, polymorphism, substance, crystallization, X-ray powder diffraction

For citation. Karankevich E. G., Kuvaeva Z. I., Kulbitskaya L. V., Popov A. S. Effect of crystallization conditions on modafinil substance polymorphism. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series,* 2022, vol. 58, no. 4, pp. 360–368 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-360-368

Введение. Субстанция модафинил 2-((дифенилметил)сульфинил)ацетамид имеет молекулярную кристаллическую решетку, взаимодействие между структурными элементами которой обусловлено водородными связями и силами Ван-дер-Ваальса. Подобные типы связей характеризуются низкими энергиями межмолекулярных взаимодействий, однако водородная связь является направленной и способна значительно изменять как тип упаковки, так и некоторые физико-химические свойства вещества. Применительно к молекулярным кристаллам, полиморфизм представляет собой способность вещества к образованию кристаллических фаз, различающихся типом упаковки одних и тех же молекул в твердом состоянии [1].

Ввиду разных кристаллических структур полиморфные модификации могут иметь различия физико-химических свойств, например отличия в спектральных характеристиках (УФ, ИК, ЯМР), различия кинетических свойств (скорость растворения, стабильность), термодинамических (температура плавления, растворимость), различную гигроскопичность, мольный объем, плотность и др. [2–4]. Для обладающих полиморфизмом субстанций лекарственных препаратов критическими параметрами являются растворимость и биодоступность, которые оказывают сильное влияние на терапевтическую активность готовой лекарственной формы [5–7].

Субстанция модафинил имеет семь полиморфных форм. Авторами патента[1] приведены порошковые рентгеновские дифрактограммы основных форм модафинила, за исключением нестабильной II формы модафинила, а также простых и смешанных сольватов. Различия в способах получения полиморфных модификаций заключаются в выборе растворителей, условиях кристаллизации и десольватации продукта [8–10]. Установлено, что некоторые полиморфные формы модафинила могут быть получены только из сольватов путем десольватации [11].

Цель работы – изучить влияние условий кристаллизации на полиморфное состояние субстанции модафинил.

Материалы и методы. В работе использовали субстанцию модафинил 2-((дифенилметил) сульфинил)ацетамид производства Института физико-органической химии НАН Беларуси, отвечающую требованиям нормативной документации[2] с содержанием модафинила 99,7 %. Чистота и количественный состав образца установлены с использованием методов ВЭЖХ и стандартного образца модафинила марки CRS (certified reference standard) производства компании LGC standards.

Съемку порошковых дифрактограмм выполняли на дифрактометре ДРОН-3 с использованием CuK_α-излучения со скоростью съемки 0,5 град/мин при напряжении 35 кВ и анодном токе 15 мА. Межплоскостное расстояние (d, Å) рассчитывали согласно уравнению Вульфа–Брэгга $\sin\theta = \lambda n/2d$ для длины волны рентгеновского излучения 1,54 Å. Фазовую идентификацию синтезированнных полиморфных форм модафинила проводили на основании публикаций[1] [12, 13]. Уточнение параметров решетки полученных индивидуальных соединений осуществляли с использованием программы «Cell» в составе программного пакета «WinXpow» (Version 1.04) и реализовывали на основании дифракционных данных проидентифицированных форм модафинила методом наименьших квадратов относительно параметров элементарной ячейки соответствующей формы модафинила с проиндицированными рефлексами hkl и определенной пространственной группой [12]. Увеличение точности определения периодов решетки исследуемых кристаллических соединений по порошковым данным обеспечивали с учетом систематических погрешностей (систематическое смещение дифракционных пиков, обусловленных геометрией съемки), для определения которых параллельно с исследуемыми образцами производили съемку дифрактограммы эталонного образца. В качестве эталона использовали поликристаллический образец алмаза, разница в положении дифракционных максимумов при сопоставлении экспериментально полученной дифрактограммы которого и базового diamond (JCPDS 6-675) фиксировалась и использовалась в дальнейших расчетах параметров ячейки исследуемого полиморфа. Оценкой однозначности индицирования служила величина максимального отклонения $2\theta_{расч}$ от $2\theta_{экп}$, выраженная в процентах, которая при качественных расчетах не превышает 0,05 %. В качестве оценки справедливости индицирования также использовали критерий F_N (Figure-of-Merit) [14]:

$$F_N = (1/\overline{\Delta 2\theta})\ (N/N_{poss.}), \quad (1)$$

где N – количество наблюдаемых линий; N_{poss} – число теоретически возможных линий; $\left|\overline{\Delta 2\theta}\right|$ – средняя абсолютная разница между $2\theta_{расч}$ и $2\theta_{эксп}$.

В общем случае, если число обнаруживаемых экспериментально рефлексов не превышает 30, индицирование считается корректным при $F_N > 15$ [14]. Если же это число равно или выше 30, то индицирование корректно при $F_{30} > 20$.

[1] Патент NZ 537840 A. Modafinil polymorphic forms. Дата публикации 26.01.2007.

[2] Нормативный документ по качеству субстанции модафинил. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь: № регистрационного удостоверения 21/08/2455.

Определение температуры плавления образцов модафинила проводили с использованием столика Бётиуса. Погрешность измерения температур не более ±0,2 ºС.

Результаты и их обсуждение. Синтез модафинила проводили согласно описанному в литературе способу[3]. Получение субстанции модафинил осуществляли путем перекристаллизации модафинила из растворов метанола. Как указывалось выше, субстанция модафинил обладает полиморфизмом и способна существовать в семи кристаллических формах. Полиморфные формы модафинила имеют различающиеся физико-химические характеристики. Температуры плавления ($T_{пл}$, ºС) и межплоскостные расстояния (d, Å) при максимальной относительной интенсивности (I/I_0 = 100 %) спектра рентгеновской дифракции для полиморфных форм модафинила приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Температуры плавления[1, 4], межплоскостные расстояния (d, Å) при I/I_0 = 100 % полиморфных форм модафинила**

Table 1. **Melting point[1, 4], interplane distances (d, Å) at I/I_0 = 100 % of the polymorphic forms of modafinil**

Форма	I	II*	III	IV	V	VI	VII
$T_{пл}$, ºС	164–166	–	159	161	159	159	158
d, Å при I/I_0=100 %	4,35	–	4,36	13,1	4,64	8,47	12,7

*Форма не стабильна.

Идентификацию полиморфных форм проводили на основе порошковых дифрактограмм. В табл. 2 приведены литературные данные значений углов отражения (2θ) дифрактограммы, рассчитанное межплоскостное расстояние (d), относительная интенсивность (I/I_0), характерные для наиболее стабильной I модификации модафинила. Спектр рентгеновской дифракции I полиморфной формы модафинила содержит наиболее интенсивные характерные линии при межплоскостных расстояниях: 9,83; 6,88; 5,63; 4,91; 4,61; 4,35; 3,84.

Таблица 2. **Дифрактометрические характеристики I формы модафинила[1]**

Table 2. **Diffractometric characteristics of the I form of modafinil[1]**

2 Theta, 2θ, град	D, Å	I/I_0, %
8,99	9,83	42
10,16	8,70	18
11,12	7,95	14
12,85	6,88	24
15,14	5,85	13
15,73	5,63	41
16,32	5,43	13
17,71	5,00	11
18,06	4,91	47
19,23	4,61	50
20,38	4,35	100
21,58	4,12	8
21,84	4,07	10
22,39	3,97	7
23,12	3,84	33
23,63	3,76	7
24,44	3,64	20
25,80	3,450	13
26,04	3,419	8
26,55	3,354	12
27,26	3,268	17
27,69	3,219	5
28,59	3,119	6

[3] Патент US 4177290. Acetamide derivatives. 04.12.1979.
[4] Патент EA 200401551. Preparation of a sulfonylamide. 28.04.2005.

Согласно [13], I полиморфная форма модафинила кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/a$ и параметрами элементарной ячейки: *a* –14,517A0, *b* – 9,71A0, *c* – 20,875A0, β – 110,140.

Перекристаллизацию модафинила осуществляли с использованием метанола в качестве растворителя. Поскольку получение различных полиморфных модификаций модафинила возможно путем изменения условий кристаллизации[1], в данной работе в процессе кристаллизации субстанции модафинил изучали влияние двух факторов – скорости охлаждения и концентрации насыщенных растворов на полиморфное состояние продукта.

Кристаллы модафинила, содержащие 99,7 % основного вещества (потеря в массе при высушивании *W* = 0,4 %), растворяли в метиловом спирте при перемешивании и нагревании 60–62 ºС. Получали метанольные растворы с концентрацией модафинила в диапазоне 0,34–0,48 М. Все полученные растворы были разделены на три равные части (I, II, III) и оставлены для кристаллизации. Кристаллизация из растворов I части проходила в условиях медленного охлаждения при градиенте температур 5–10 ºС/ч до температуры 5 ± 2 ºС. Кристаллизация из растворов II части проходила при охлаждении с градиентом температур 20 ºС/ч, для III части применяли быстрое охлаждение растворов, градиент температур > 30 ºС/ч. Эксперименты выполнены в трехкратных повторностях. Все системы после достижения температуры 5 ± 2 ºС термостатировались в течение 48 ч. Выходы кристаллов серии экспериментов и их температуры плавления приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. **Кристаллизация субстанции модафинил**

T a b l e 3. **Crystallization of the modafinil substance**

Номер образца	Концентрация метанольных растворов модафинила *C*, моль/л	Условия кристаллизации	Выход кристаллов, *Y*, %	Температура плавления кристаллов, $T_{пл}$, ºС
A-I	0,34	I	65,6±0,9	164±1
A-II		II	64,7±0,5	164±1
A-III		III	65,8±0,5	163±1
B-I	0,41	I	72,3±0,2	164±1
B-II		II	72,4±0,6	164±1
B-III		III	72,8±0,3	163±1
C-I	0,44	I	76,5±0,5	164±1
C-II		II	76,3±0,4	163±1
C-III		III	77,1±0,6	161±1
D-I	0,48	I	81,7±0,7	163±1
D-II		II	84,2±0,5	161±1
D-III		III	83,6±0,8	161±1

Как видно из приведенных данных, скорость охлаждения не оказывает значительного влияния на выход кристаллов модафинила. Полученные результаты свидетельствуют, что в основном выход кристаллического продукта зависит от концентрации насыщенных растворов. Зависимость концентраций насыщенных растворов (*C*, моль/л) и средних значений выходов кристаллического продукта ($Y_{ср}$, %) приведена на рис. 1.

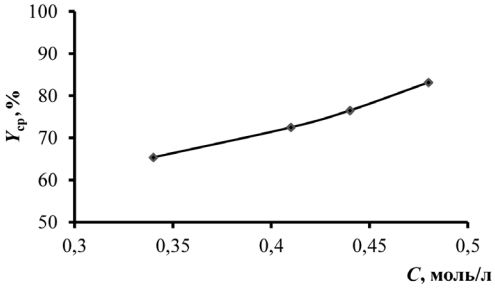


Рис. 1. Выход субстанции модафинил в зависимости от концентрации насыщенных метанольных растворов

Fig. 1. Yield of modafinil substance depending on the concentration of saturated methanol solutions

Изучена температура плавления полученных кристаллов. Установлено незначительное изменение температур плавления полученных образцов субстанции модафинил. Наблюдается тенденция к уменьшению температуры плавления с увеличением концентрации насыщенных растворов, а также при увеличении скорости охлаждения кристаллизационной смеси. Положение

дифракционных максимумов на порошковых дифрактограммах образцов с подобными температурами плавления были аналогичны. Примеры полученных порошковых дифрактограмм кристаллов модафинила приведены на рис. 2–4. В табл. 4 представлены их дифрактометрические характеристики.

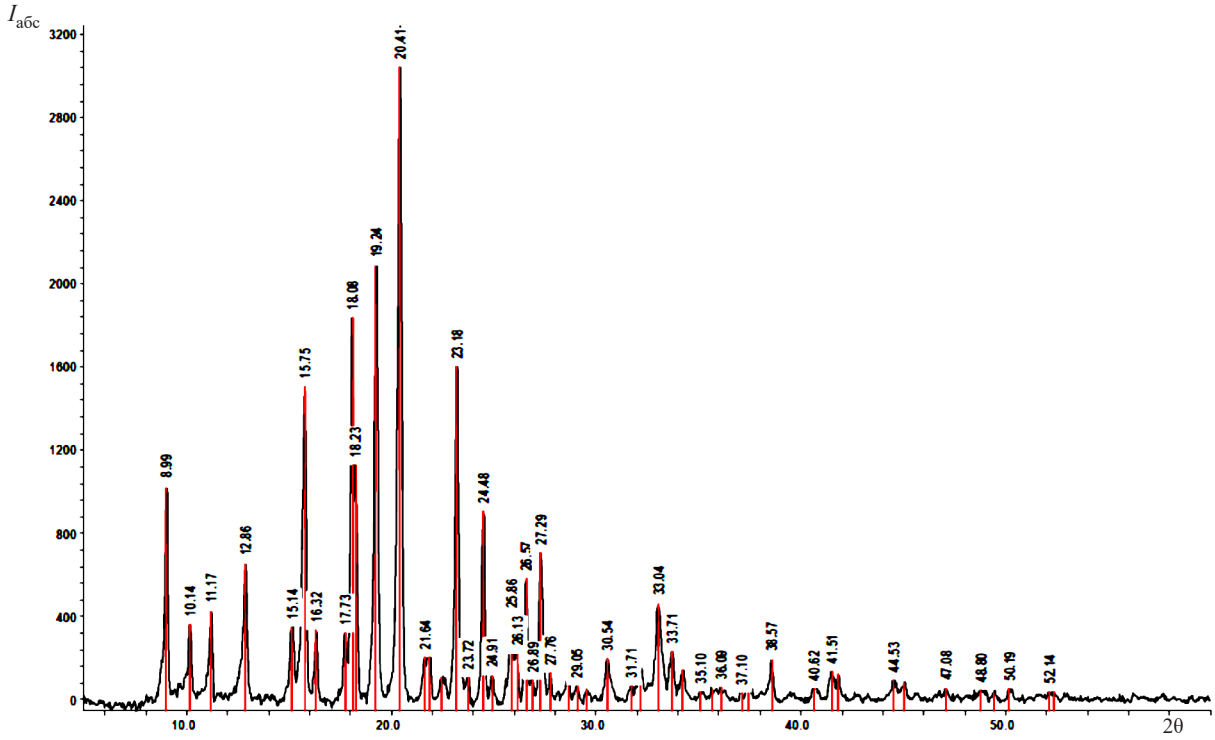


Рис. 2. Порошковая дифрактограмма образца A-I

Fig. 2. Powder diffractogram of sample *A*-I

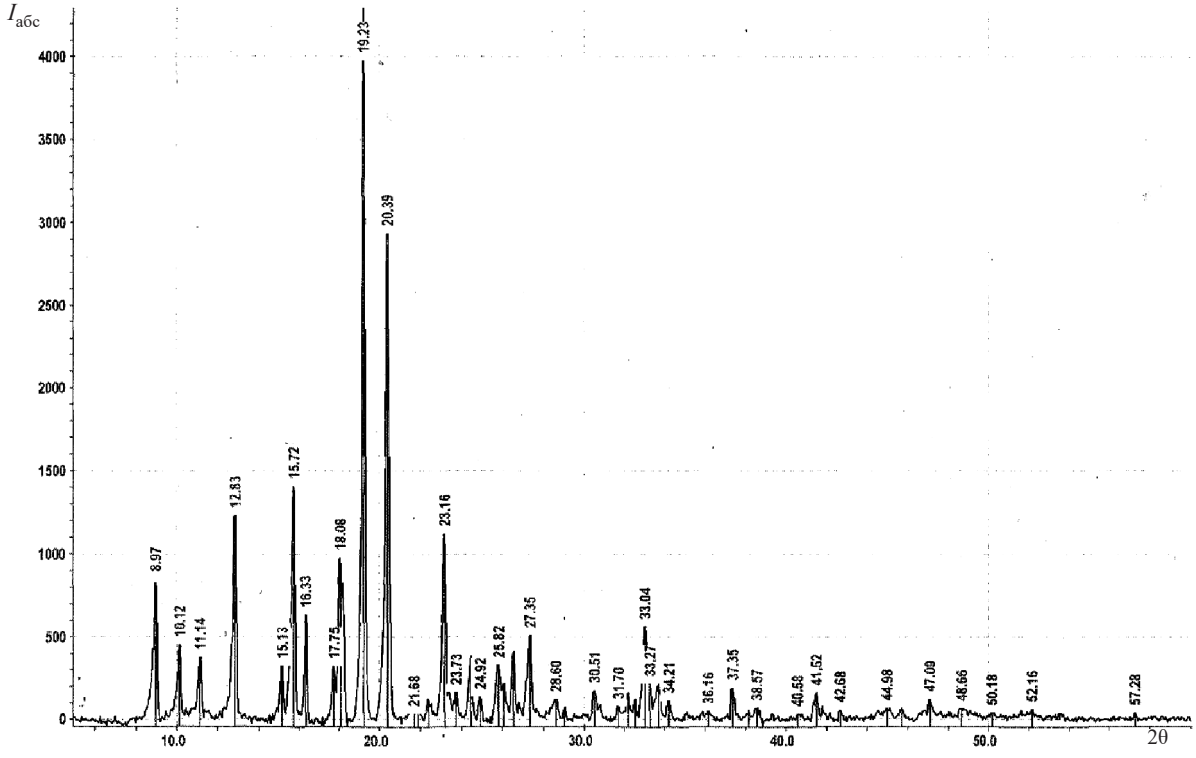


Рис. 3. Порошковая дифрактограмма образца *B*-III

Fig. 3. Powder diffractogram of sample *B*-III

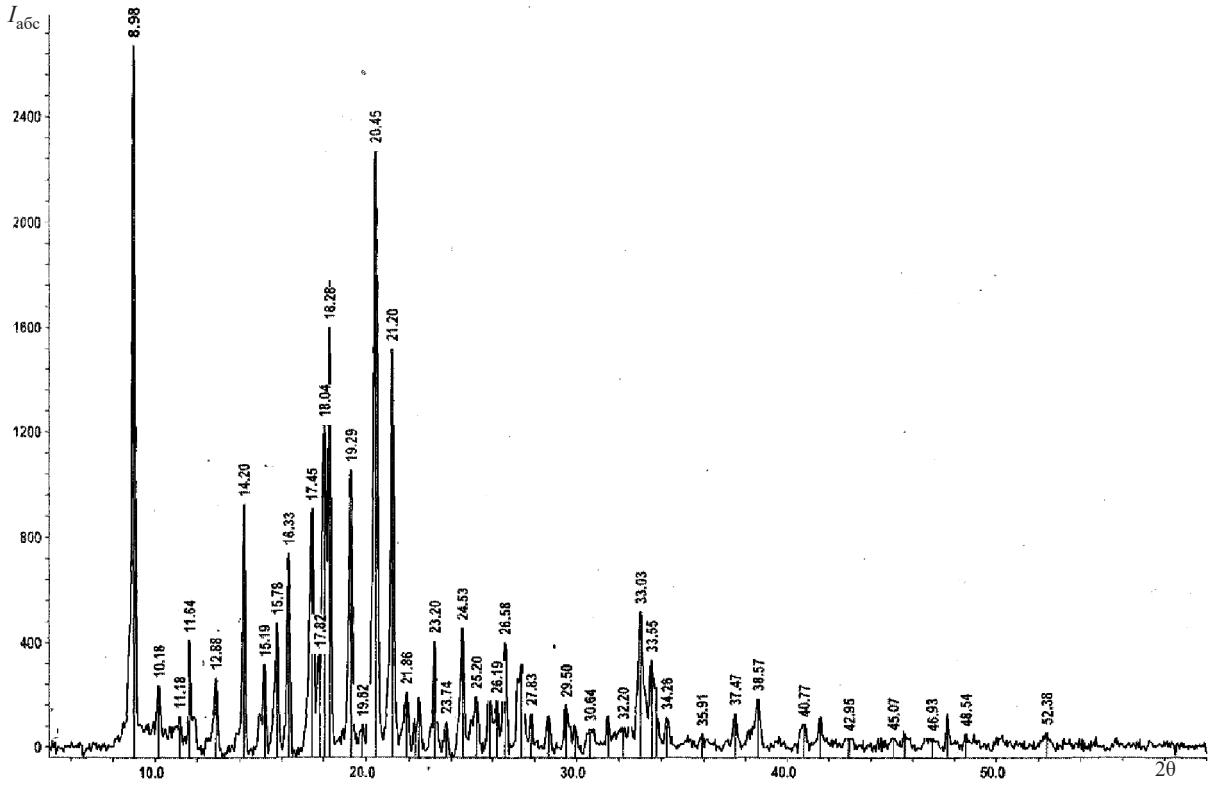


Рис. 4. Порошковая дифрактограмма образца *D*-II

Fig. 4. Powder diffractogram of sample *D*-II

Т а б л и ц а 4. **Дифрактометрические характеристики образцов модафинила**

T a b l e 4. **Diffractometric characteristics of modafinil samples**

A-I			*B*-III			*D*-II		
2θ, град	*D*, Å	I/I_0, %	2θ, град	*d*, Å	I/I_0, %	2θ, град	*d*, Å	I/I_0, %
8,99	9,83	32	8,97	9,85	21	8,99	9,83	100
10,14	8,71	12	10,12	8,73	12	10,18	8,68	9
11,17	7,91	16	11,14	7,93	10	11,18	7,91	5
						11,64	7,60	15
						11,88	7,44	6
12,86	6,88	31	12,83	6,89	30	12,88	6,87	10
						14,20	6,23	35
						14,96	5,92	3
15,14	5,85	12	15,13	5,85	9	15,19	5,83	12
15,75	5,62	48	15,72	5,63	35	15,78	5,61	18
16,32	5,43	12	16,33	5,42	16	16,33	5,42	28
17,73	5,00	16	17,75	4,99	8			
						17,45	5,08	34
						17,82	4,97	15
18,08	4,91	57	18,08	4,90	25	18,04	4,91	50
						18,28	4,85	66
19,24	4,61	65	19,23	4,61	100	19,29	4,60	41
						19,81	4,48	4
20,41	4,35	100	20,39	4,35	74	20,45	4,34	85
						21,20	4,19	56
21,64	4,10	7	21,68	4,10	3			
21,82	4,07	10	21,86	4,06	6	21,86	4,06	9
22,45	3,96	4	22,39	3,97	3	22,26	3,99	3

Окончание табл. 4

A-I			*B*-III			*D*-II		
2θ, град	*D*, Å	I/I_0, %	2θ, град	*d*, Å	I/I_0, %	2θ, град	*d*, Å	I/I_0, %
23,18	3,83	50	23,16	3,84	28	23,20	3,83	15
23,72	3,75	6	23,73	3,75	4	23,74	3,75	4
24,48	3,63	29	24,45	3,64	9	24,53	3,62	18
						25,20	3,531	7
25,86	3,442	15	25,82	3,448	8	25,85	3,444	9
26,13	3,407	8	26,08	3,414	5	26,19	3,400	7
26,57	3,352	19	26,55	3,354	10	26,58	3,351	15
						27,16	3,281	8
27,29	3,265	23	27,35	3,259	13	27,35	3,258	12
27,76	3,211	3						
28,62	3,117	5	28,60	3,118	3	28,64	3,114	4
29,05	3,072	4	29,04	3,072	2			
						29,50	3,026	6
30,54	2,924	8	30,51	2,928	4	30,64	2,915	3
33,04	2,709	16	33,04	2,709	14	33,03	2,710	20
						33,55	2,669	13
33,71	2,657	8	33,69	2,658	5	33,75	2,654	9
38,57	2,332	6	38,57	2,333	2	38,57	2,332	7

Полученная дифракционная картина образца A-I (табл. 4) соответствует дифракционным данным I полиморфной формы модафинила (табл. 2), сходимость 2θ углов дифракции основных линий находится в пределах 0,02–0,05º. Указанная полиморфная форма характерна тем, что она образует спектр рентгеновской дифракции, содержащий наиболее интенсивные рефлексы при межплоскостных расстояниях, Å: 9,83; 6,88; 5,62; 4,91; 4,61; 4,35; 3,83 при этом линия максимальной интенсивности на порошковой дифрактограмме соответствует межплоскостному расстоянию 4,35 Å. Уточненные параметры моноклинной кристаллической решетки полученного образца относительно соответствующих данных, заявленных в литературе [13], представлены в табл. 5. Удовлетворительные критерии оценки их расчетов позволяют утверждать, что образец A-I представляет собой I полиморфную форму модафинила, кристаллизующуюся в моноклинной сингонии с пространственной группой $P2_1/a$ и параметрами элементарной решетки близкими к известным [13].

Т а б л и ц а 5. **Кристаллографические характеристики синтезированного модафинила**

T a b l e 5. **Crystallographic characteristics of synthesized modafinil**

Образец	Кристаллографические характеристики							Критерии качества индицирования	
	пространственная группа	Z^1	*a*, A^0	*b*, A^0	*c*, A^0	β, град	*V*	максимальный % отклонения $2\theta_{расч}$ от $2\theta_{эксп}$	F_N
I полиморфная форма модафинила [12]	$P2_1/a$	2	14,517	9,71	20,875	110,14	–	–	–
A-I	$P2_1/a$	2	14,485(5)	9,694(6)	20,832(6)	110,14(3)	2746,6(15)	0,0010	$F_{28} = 22,7$
B-III	$P2_1/a$	2	14,507(9)	9,691(11)	20,858(10)	110,17(5)	2752,8(24)	0,0016	$F_{28} = 21,1$

Как видно из табл. 4, количество и положение дифракционных максимумов на дифрактограмме образца *B*-III находятся в практически полном соответствии с аналогичными параметрами дифрактограммы образца A-I, что дает основание отнести полученный образец также к I полиморфной форме модафинила. При этом наблюдается перераспределение интенсивностей рефлексов в сравнении с дифрактограммой I полиморфной формы (рис. 3). Индицирование этой дифрактограммы для моноклинной сингонии дало положительный результат (табл. 5). Критерии оценки корректности проведенного индицирования достаточно высоки, что подтверждает от-

несение этого образца к I полиморфной форме модафинила. Нужно отметить, что при повторных съемках этого образца при фиксированном количестве и положении рефлексов воспроизводимости их интенсивностей не наблюдается. Возможно, это обусловлено либо кристаллизацией в данных условиях кристаллитов модафинила пластинчатой, или игольчатой формы, либо наличием спайности. Причем [15], плоскости спайности могут быть не параллельны координатным плоскостям и иметь сложные индексы, что может сказываться на невоспроизводимости интенсивностей на дифрактограммах образца.

Сравнительный анализ положения рефлексов образца *D*-II с дифрактограммами основных форм модафинила, представленными в работе[1], может свидетельствовать о получении в данных условиях кристаллизации смеси III и I полиморфных форм с преобладанием III формы. Наблюдаемое несоответствие их интенсивностей и их невоспроизводимость при повторной съемке, как и в предыдущем случае, вероятно, является следствием текстурирования образца. Однако выявление причины текстуры является предметом дополнительных исследований.

Таким образом, I полиморфная форма модафинила может быть получена из концентрированных растворов модафинила с концентрацией в диапазоне 0,34–0,44 М при медленном охлаждении растворов, преимущественно с градиентом температур 5–10 ºС/ч до температуры 5 ± 2 ºС. Увеличение скорости охлаждения насыщенных растворов и их концентрация >0,44 М приводит к получению смешанных полиморфных форм кристаллов модафинила.

Заключение. В ходе выполненных исследований установлено, что на получение полиморфных форм модафинила оказывает влияние скорость охлаждения и концентрация насыщенных растворов. В зависимости от условий кристаллизации из растворов метанола полиморфные формы субстанции модафинил имели различные дифрактометрические характеристики. Причем скорость охлаждения практически не оказывает влияния на выход кристаллического продукта, который находится в зависимости от степени насыщения кристаллизационных растворов.

Список использованных источников

1. Леонидов, Н. Б. История развития концепции полиморфизма химических веществ (краткий очерк) / Н. Б. Леонидов // Рос. хим. журн. – 1997. – Т. 41, № 5. – С. 10–22.

2. Rychkov, D. A. Simple and efficient modifications of well known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules / D. A. Rychkov, S. G. Arkhipov, E. V. Boldyreva // J. Appl. Crystallogr. – 2014. – Vol. 47. – P. 1435–1442. https://doi.org/10.1107/s1600576714011273

3. Datta, S. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering / S. Datta, D. J. W. Grant // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2004. – Vol. 3, N 1. – P. 42–57. https://doi.org/10.1038/nrd1280

4. Dunitz, J. D. Disappearing Polymorphs / J. D. Dunitz, J. Bernstein // Accts. Chem. Res. – 1995. – Vol. 28, N 4. – P. 193–200. https://doi.org/10.1021/ar00052a005

5. Гильдеева, Г. Н. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа / Г. Н. Гильдеева // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 56–59.

6. Prado, L. D. Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review January 2015 / L. D. Prado, H. Rocha // Revista Virtual de Quimica. – 2015. – Vol. 7, N. 6. – P. 2080–2112. https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150123

7. Смирнова, И. Г. Анализ кристаллической и пространственной структуры лекарственных веществ / И. Г. Смирнова, Г. Н. Гильдеева, В. В. Чистяков // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2012. – Т. 53, № 4. – С. 234–240.

8. Successful Application of the Derived Crystal Packing (DCP) Model in Resolving the Crystal Structure of a Metastable Polymorph of ((±)Modafinil / M. Pauchet [et al.] // Crystal growth & design. – 2004. – Vol. 4, N 6. – P. 1143–1151. https://doi.org/10.1021/cg030069t

9. Lohani, S. Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry / S. Lohani, D. J. W. Grant. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – Chapter 2. Thermodynamics of Polymorphs. https://doi.org/10.1002/3527607889.ch2

10. Gavezzotti, A. Chapter 6. Crystal polymorphism: Conventional and real wisdom / A. Gavezzotti // J. Theoret. Computat. Chem. – 2021. – Vol. 20. – P. 143–168. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823747-2.00001-9

11. Mahieux, J. Access to several polymorphic forms of (±)-modafinil by using various solvation−desolvation processes / J. Mahieux, M. Sanselme, G.Coquerel // Cryst. Growth Des. – 2016. – Vol. 16. – P. 396−405. https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01384

12. Mahieux, J. Access to single crystals of (±)-form IV of modafinil by crystallization in gels. Comparisons between (±)-forms I, III, and IV and (−)-form I / J. Mahieux, M. Sanselme, G.Coquerel // Cryst. Growth Des. – 2013. – Vol. 13. – P. 908–917. https://doi.org/10.1021/cg301630d

13. Linol, J. Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (±) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling / J. Linol [et al.] // Cryst. Growth Des. – 2007 – Vol. 7, N 9. – P. 1608–1611. https://doi.org/10.1021/cg0700723

14. Физические основы ренгеноструктурного исследования кристаллических материалов / А. А. Клопотов [и др.]. – Томск : Том. политех. ун-т, 2013. – 276 с.

15. Ковба, Л. М. Рентгенофазовый анализ / Л. М. Ковба, В. К. Трунов. – изд. 2-е, доп. и перераб. – М.: МГУ, 1976. – 232 с.

References

1. Leonidov N. B. History of development of the concept of polymorphism of chemicals (brief essay). *Rossiiskii himicheskii zhurnal = Russian Journal of General Chemistry,* 1997, vol. 41, no. 5, pp. 10–22 (in Russian).

2. Rychkov D. A., Arkhipov S. G., Boldyreva E. V. Simple and efficient modifications of well known techniques for reliable growth of high-quality crystals of small bioorganic molecules. *Journal of Applied Crystallography*, 2014, vol. 47, pp. 1435–1442. https://doi.org/10.1107/s1600576714011273

3. Datta S., Grant D. J. W. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. *Natural Reviews Drug Discovery*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 42–57. https://doi.org/10.1038/nrd1280

4. Dunitz J. D., Bernstein J. Disappearing Polymorphs. *Accounts* of *Chemical Research*, 1995, vol. 28, no. 4, pp. 193–200. https://doi.org/10.1021/ar00052a005

5. Gildeeva G. N. Polymorphism: the influence on the quality of drugs and actual methods of analysis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*, 2017, no. 1, pp. 56–59 (in Russian).

6. Prado L. D., Rocha H. Solid State in the Pharmaceutical Industry: A Brief Review January 2015. *Revista Virtual de Quimica*, 2015, vol. 7(6), pp. 2080–2112. https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150123

7. Smirnova I. G., Gildeeva G. N., Chistyakov V. V. Analysis of crystal and three dimensional structures of drug substances. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Ser. 2. Himiya = Moscow University Chemistry Bulletin,* 2012, vol. 53, no. 4, pp. 234–240 (in Russian).

8. Pauchet M., Gervais C., Courvoisier L., Coquerel G. Successful Application of the Derived Crystal Packing (DCP) Model in Resolving the Crystal Structure of a Metastable Polymorph of ((±)Modafinil. *Crystal Growth and Design*, 2004, vol. 4, no. 6, pp. 1143–1151. https://doi.org/10.1021/cg030069t

9. Lohani S., Grant D. J. W. *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. Chapter 2. Thermodynamics of Polymorphs*. Weinheim, Wiley-VCH, 2006. https://doi.org/10.1002/3527607889.ch2

10. Gavezzotti A. Chapter 6. Crystal polymorphism: Conventional and real wisdom. *Journal Theoretical and Computational Chemistry,* 2021, vol. 20, pp. 143–168. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823747-2.00001-9

11. Mahieux J., Sanselme M., Coquerel G. Access to several polymorphic forms of (±)-modafinil by using various solvation−desolvation processes. *Crystal Growth and Design,* 2016, vol. 16, pp. 396−405. https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01384

12. Mahieux J., Sanselme M., Coquerel G. Access to single crystals of (±)-form IV of modafinil by crystallization in gels. Comparisons between (±)-forms I, III, and IV and (−)-form I. *Crystal Growth and Design,* 2013, vol. 13, pp. 908–917. https://doi.org/10.1021/cg301630d

13. Linol J., Morelli T., Petit M.-N., Coquerel G. Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (±) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling. *Crystal Growth and Design*, 2007, vol. 7, no. 9, pp. 1608–1611. https://doi.org/10.1021/cg0700723

14. Klopotov A. A., Abzaev Yu. A., Potekaev A. I., Volokitin O. G., Klopotov V. D. *Physical bases of X-ray study of crystalline materials*. Tomsk, Tomsk University Publ. 2013. 276 p. (in Russian).

15. Kovba L. M., Trunov V. K. *X-ray phase analysis*. 2nd ed. Moscow, Moscow State University, 1976. 232 p. (in Russian).

Информация об авторах

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

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

Кульбицкая Людмила Викторовна – науч. сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lyu1401@yandex.ru

Попов Антон Сергеевич – ст. преподаватель, начальник мед. службы. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220096, Минск, Республика Беларусь). E-mail: antonydoc@rambler.ru

Information about the authors

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

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

Kulbitskaya Lyudmila V. – 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: lyu1401@yandex.ru

Popov Anton S. – Senior Lecturer, Head of the medical service. Belarusian State Aviation Academy (77, Uborevich str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: antonydoc@rambler.ru

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

УДК 574:539.1.04
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-369-378

Поступила в редакцию 08.09.2022
Received 08.09.2022

Е. А. Дикусар[1], А. Л. Пушкарчук[1], Т. В. Безъязычная[1], Е. А. Акишина[1], А. Г. Солдатов[2], С. А. Кутень[3], С. Г. Стёпин[4], А. П. Низовцев[5], С. Я. Килин[5], В. А. Кульчицкий[6], В. И. Поткин[1]

[1]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Научно-практический центр по материаловедению Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[3] Институт ядерных проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь
[4]Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь
[5]Институт физики им. Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[6]Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДОКСОРУБИЦИН-ФУЛЛЕРЕНОЛОВЫХ АГЕНТОВ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аннотация. С целью терапевтического уничтожения злокачественных новообразований обычно применяют хирургическое вмешательство, химио- или лучевую терапию, а в изотопной медицине вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды (^{59}Fe, ^{90}Y, ^{95}Zr, ^{99m}Tc, ^{106}Ru, ^{114*}In, ^{147}Eu, ^{148}Eu, ^{155}Eu, ^{170}Tm, ^{177m}Lu, ^{188}Re, ^{210}Po, ^{222}Rn, ^{230}U, ^{237}Pu, ^{240}Cm, ^{241}Cm, ^{253}Es). Бинарная (или нейтронозахватная) терапия – технология, разработанная для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и использующая тропные к опухолям препараты, содержащие нерадиоактивные нуклиды (^{10}B, ^{113}Cd, ^{157}Gd и др.). Триадная терапия – последовательное введение в организм комбинации из двух и более по отдельности неактивных и безвредных компонентов тропных к опухолевым тканям и способных в них селективно накапливаться или вступать друг с другом в химическое взаимодействие и уничтожать опухолевые клетки под действием определенных сенсибилизирующих внешних воздействий. Цель работы – квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости новых доксорубицин-фуллереноловых агентов терапии злокачественных новообразований. Необходимость предварительных исследований по моделированию такого рода объектов обусловлена чрезвычайно высокой трудоемкостью, стоимостью и сложностью их практического получения.

Ключевые слова: DFT-моделирование электронной структуры, доксорубицин, фуллереноловые кластеры, агенты терапии опухолевых новообразований

Для цитирования. Квантово-химическое моделирование доксорубицин-фуллереноловых агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 369–378. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-369-378

E. A. Dikusar[1], A. L. Pushkarchuk[1], T. V. Bezyazychnaya[1], E. A. Akishina[1], A. G. Soldatov[2], S. A. Kuten[3], S. G. Stepin[4], A. P. Nizovtsev[5], S. Ya. Kilin[5], V. A. Kulchitsky[6], V. I. Potkin[1]

[1]Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Scientific-Practical Materials Research Center of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[3]Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus
[4]Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus
[5]B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[6]Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF DOXORUBICINO-FULLERENOL AGENTS OF CANCER THERAPY

Abstract. In order to therapeutically destroy neoplasms, chemotherapy or radiotherapy is usually applied, and in isotope medicine - short-lived radionuclides are injected into the tumor (^{59}Fe, ^{90}Y, ^{95}Zr, ^{99m}Tc, ^{106}Ru, ^{114*}In, ^{147}Eu, ^{148}Eu, ^{155}Eu, ^{170}Tm, ^{177m}Lu, ^{188}Re, ^{210}Po, ^{222}Rn, ^{230}U, ^{237}Pu, ^{240}Cm, ^{241}Cm, ^{253}Es). Binary (or neutron capture) therapy is a technology designed to selectively treat malignant tumors and using drugs tropic to tumors containing non-radioactive nuclides (^{10}B, ^{113}Cd, ^{157}Gd at al.). Triadic therapy is the sequential introduction into the body of a combination of two or more separately inactive and harmless components, tropic to tumor tissues and capable of selectively accumulating in them or entering into chemical interaction with each other and destroying tumor neoplasms under certain sensitizing external influences. The aim of this

work is to quantum-chemically simulate the electronic structure and to analyze the thermodynamic stability of new doxorubicino-fullerenol agents for the treatment of tumor neoplasms. The need for preliminary studies on the modeling of such objects is due to the extremely high labor intensity, cost and complexity of their practical production.

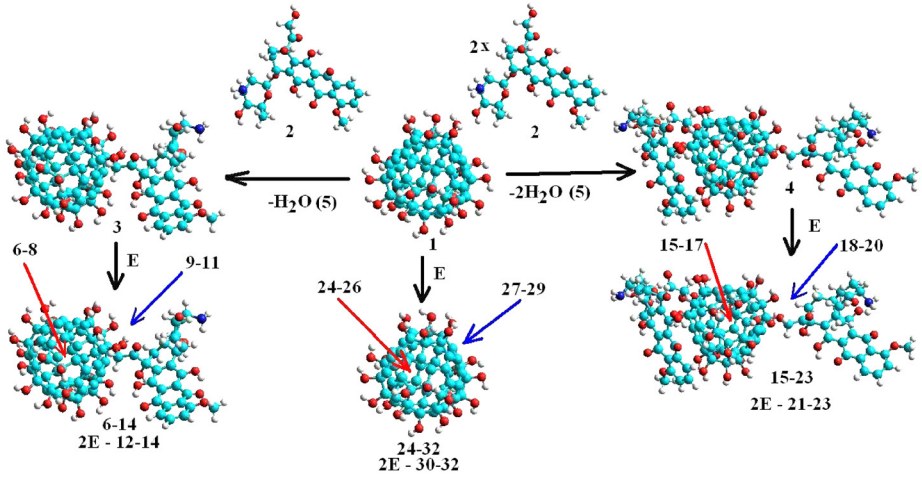
Keywords: DFT-modeling of electronic structure, doxorubicin, fullerenol clusters, agents for the treatment of tumor neoplasms

For citation. Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Akishina E. A., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya., Kulchitsky V. A., Potkin V. I. Quantum-chemical modeling of doxorubicino-fullerenol agents of cancer therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 4, pp. 369–378 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-369-378

Введение. С целью терапевтического уничтожения новообразований злокачественной природы обычно применяют хирургическое вмешательство, химио- или лучевую терапию [1], а в изотопной медицине вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды (^{59}Fe, ^{90}Y, ^{95}Zr, ^{99m}Tc, ^{106}Ru, ^{114*}In, ^{147}Eu, ^{148}Eu, ^{155}Eu, ^{170}Tm, ^{177m}Lu, ^{188}Re, ^{210}Po, ^{222}Rn, ^{230}U, ^{237}Pu, ^{240}Cm, ^{241}Cm, ^{253}Es). Бинарная (или нейтронозахватная) терапия – технология, разработанная для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и использующая тропные к опухолям препараты, содержащие нерадиоактивные нуклиды (^{10}B, ^{113}Cd, ^{157}Gd и др.) [2]. Триадная терапия – последовательное введение в организм комбинации из двух и более по отдельности неактивных и безвредных компонентов тропных к опухолевым тканям и способных в них селективно накапливаться или вступать друг с другом в химическое взаимодействие и уничтожать опухолевые клетки под действием определенных сенсибилизирующих внешних воздействий [3].

Ранее нами были представлены данные по квантово-химическому моделированию строения и электронной структуры эндоэдрических метотрексато- [4] и кортизонофуллереноловых кластеров [5, 6]. Необходимость предварительного моделирования такого рода объектов обусловлена чрезвычайно высокой трудоемкостью и сложностью их получения.

Материалы и методы. В настоящей работе применены неэмпирические квантово-химические расчеты ряда потенциальных агентов диагностики и терапии онкологических заболеваний – производных фуллеренола C_{60} [7, 8]. Расчеты соединений проведены методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS [9] и базисного набора MIDI [10]. Для повышения эффективности данных препаратов перспективным является введение в состав их молекул структурных фрагментов известных лекарственных форм, например доксорубицина [11–14]. В работе представлены результаты квантово-химического моделирования строения и электронной структуры эндоэдрических доксорубицин-фуллереноловых кластеров (схема).



E = ^{90}Y (**6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30**); ^{210}Po (**7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31**); ^{222}Rn (**8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32**); E (внутри) – **6–8, 15–17, 24–26**; E (снаружи) – **9–11, 18–20, 27–29**; 2E (внутри и снаружи) – **12–14, 21–23, 30–32**

E = ^{90}Y (**6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30**); ^{210}Po (**7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31**); ^{222}Rn (**8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32**); E (inside) – **6–8, 15–17, 24–26**; E (outside) – **9–11, 18–20, 27–29**; 2E (inside and outside) – **12–14, 21–23, 30–32**

В качестве эндоэдрических компонентов включения во внутренние сферы кластеров **1, 3, 4** выбраны ^{90}Y **33**, ^{210}Po **34**, ^{222}Rn **35**. Акцент на эти супрамолекулярные объекты включения во внутренние полости как самого фуллеренола **1**, так и монодоксорубицин-фуллеренолового **3** или бисдоксорубицин-фуллеренолового **4** кластеров обусловлен тем, что радионуклиды **33–35** являются источниками терапевтического ионизирующего *α*-излучения.

В частности, ^{90}Y **33** имеет период полураспада 64,1 ч с выделением энергии 2,28 МэВ и играет важную роль в лечении рака печени, а также некоторых других онкологических патологий. Интервенционными радиотерапевтами проводится трансартериальная радиоэмболизация опухоли стеклянными микросферами, содержащими ^{90}Y **33**. Данная процедура сопровождается замедлением опухолевого процесса у пациентов с раком печени, снижением числа побочных эффектов и при сравнении с другими методами лечения в значительной степени улучшает продолжительность и качество жизни пациентов [15]. Радионуклид ^{210}Po **34** имеет период полураспада 138,376 сут. с выделением энергии 5,3 МэВ, ^{222}Rn **35** – 3,82 сут. с выделением энергии 5,59 МэВ [16−19], что также весьма перспективно для использования в радиационной медицине [5, 6, 20, 21].

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 приведены полные энергии систем (*E*, атомные единицы Хартри), энергии высших занятых и нижних вакантных молекулярных (или атомных) орбиталей (НВМО и ВЗМО, eV) и дипольные моменты (*D*, Дб), вычисленные для соединений **1−32** и атомов **33–35**. Смоделированы три теоретически возможных состояния взаимодействия атомов **33−35** с фуллереноловыми кластерами **1, 3, 4**: интеркаляция их «вовнутрь» фуллереноловой сферы – эндоэдрические соединения **6−8, 15−17, 24−26**; прикрепление «снаружи» в качестве клатратоподобных соединений [22] – **9–11, 18–20, 27–29**; суперпозиция двух предыдущих вариантов – **12–14, 21–23, 30–32**.

Также проведено моделирование схемы построения монодоксорубицин-фуллеренолового **3** или бисдоксорубицин-фуллеренолового **4** кластеров конденсацией симметричного тетраэйкозофуллеренола $C_{60}(OH)_{24}$ **1** [8] с одной или двумя молекулами доксорубицина [(8*S*-*цис*)-10-(3-амино-2,3,6-тридезокси-*α*-*L*-ликсогексопиранозил)окси-7,8,9,10-*тетра*-гидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксилацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендионом] **2** с выделением одной или двух молекул воды **5** (схема, табл. 1 и 2).

Введение атомов **33–35** во внутренние полости фуллереноловых кластеров **1, 3, 4** приводит к некоторому увеличению полярности образующихся эндоэдрических кластерных систем **6−8, 15−17, 24−26** (табл. 1), что является определяющим фактором, облегчающим их проникновение через клеточные мембраны. Этот транспорт осуществляется при помощи особых транспортных молекул, встроенных в клеточные мембраны. Обычно в роли такого рода переносчиков выступают белки, которые необходимы для поступления в клетку естественных метаболитов. Данным видом транспорта могут переноситься лекарственные вещества близкие по структуре к эндогенным молекулам, например витамины, лекарственные соединения или стероидные гормоны [23]. Различают две разновидности транспорта при помощи переносчиков: облегченная диффузия – осуществляется по градиенту концентрации и активный транспорт – против градиента концентрации [24]. Специализированный транспорт не подчиняется закону диффузии Фика и не зависит от наличия заряда у лекарственного вещества. Он является насыщаемым процессом, т. е. скорость абсорбции увеличивается лишь до тех пор, пока количество молекул лекарственного вещества не сравняется с количеством переносчиков. Дальнейшего роста скорости абсорбции, несмотря на повышение концентрации лекарственного препарата, при этом не происходит [25, 26].

По формулам (1), (2) рассчитаны тепловые эффекты [27, 28] получения монодоксорубицин-фуллеренолового **3** или бисдоксорубицин-фуллеренолового **4** кластеров (схема 1, табл. 1, 2):

$$\Delta E_{Int(\mathbf{3})} = [E_{(\mathbf{3})} + E_{(\mathbf{5})}] - [E_{(\mathbf{1})} + E_{(\mathbf{2})}], \quad (1)$$

$$\Delta E_{Int(\mathbf{4})} = [E_{(\mathbf{4})} + 2E_{(\mathbf{5})}] - [E_{(\mathbf{1})} + 2E_{(\mathbf{2})}]. \quad (2)$$

Результаты расчетов, приведенные в табл. 1 и 2, показали, что процесс образования доксорубицин-фуллереноловых кластеров **3**, **4** из исходных компонентов происходит с понижением полной энергии системы соответственно на 73 и 154 кДж/моль, что согласуется с данными наших расчетов для аналогичных соединений, изложенных в работах [5, 6].

Таблица 1. **Полные энергии систем (*E*, а.е.), энергии ВЗМО, ВЗАО (а.е.) и НВМО, НВАО (а.е.) и дипольные моменты (*D*, Дб) соединений 1–35, вычисленные в вакууме**

Table 1. **Total systems energies (*E*, a.u.), energies of HOMO, HOAO (a.u.) and LUMO, LUAO (a.u.) and dipole moments (*D*, Debye) of compounds 1–35 calculated in vacuum**

Номер образца	*E*, а.е.	ВЗМО, а.е.	НВМО, а.е.	$\Delta E_{ГМО}$, а.е.	*D*, Дб
1	− 4081,7 322 344 529	−0,2339	−0,1126	0,1213	0,01
2	−1917,1 914 058 465	−0,2234	−0,1225	0,1009	6,93
3	−5922,9 484 662 118	−0,2248	−0,1043	0,1205	4,33
4	−7764,1 616 576 197	−0,2071	−0,0896	0,1175	3,12
5	−75,9 472 913 786	−0,2650	−0,0534	0,2116	2,22
6	−9244,3 532 149 687	−0,1802	−0,1170	0,0632	4,40
7	−26 547,9 192 542 441	−0,2099	−0,0195	0,1904	3,94
8	−27 735,8 959 873 396	−0,2327	−0,0297	0,2030	4,88
9	−9244,3 332 701 688	−0,1350	−0,1095	0,0255	13,70
10	−26 548,0 203 488 265	−0,2065	−0,0896	0,1169	4,35
11	−27 735,9 939 754 330	−0,1997	−0,0152	0,1845	4,76
12	−12 565,7 812 274 605	−0,1454	−0,1063	0,0391	10,91
13	−47 172,9 318 687 413	−0,2008	−0,0525	0,1483	4,19
14	−49 548,9 429 995 941	−0,1998	−0,3000	0,1002	4,83
15	−11 085,5 798 228 412	−0,1925	−0,1150	0,0775	4,65
16	−28 389,0 983 388 490	−0,1928	−0,0386	0,1542	15,08
17	−29 577,1 182 498 373	−0,2007	−0,0776	0,1231	16,06
18	−11 085,5 547 571 394	−0,1357	−0,1200	0,0157	13,99
19	−28 389,2 344 735 173	−0,2017	−0,0360	0,1657	3,17
20	−29 577,2 099 563 911	−0,1985	0,0069	0,2054	3,37
21	−14 407,2 016 742 027	−0,1684	−0,0122	0,1562	3,69
22	−49 014,1 954 397 040	−0,1906	−0,0311	0,1595	4,56
23	−51 390,1 667 651 268	−0,2011	0,0850	0,2861	16,28
24	−7403,08 531 474 820	−0,1374	−0,1268	0,0106	1,39
25	−24 706,7 028 898 416	−0,2121	−0,0293	0,1828	0,56
26	−25 894,7 292 808 140	−0,2357	−0,1136	0,1221	0,02
27	−7403,1 080 647 358	−0,1338	−0,1080	0,0258	12,28
28	−24 706,8 041 915 950	−0,2324	−0,1128	0,1196	0,27
29	−25 894,7 790 242 717	−0,2343	−0,1131	0,1212	0,25
30	−10 724,5 358 552 284	−0,1699	−0,1036	0,0663	11,55
31	−45 331,7 759 446 743	−0,2064	−0,0981	0,1086	1,20
32	−47 707,7 777 217 032	−0,2362	−0,1141	0,1221	0,38
33	–3321,29 061 999 200	−0,0948	−0,0852	0,0096	0
34	–20 624,9 876 098 584	−0,2278	−0,2135	0,0143	0
35	–21 813,0 447 589 198	−0,3204	0,1530	0,4734	0

Таблица 2. **Оценка энергии образования кластеров 3, 4 из исходных компонентов и взаимодействия «пустых» кластеров 1, 3, 4 с атомами 33−35 в кластерах 6−32 (ΔE_{Int}) в вакууме**

Table 2. **Estimation of the formation energy of clusters 3, 4 from the initial components and the interaction of "empty" clusters 1, 3, 4 with atoms 33–35 in clusters 6−32 (ΔE_{Int}) in vacuum**

Номер образца	ΔE_{Int}, а.е. (Хартри)	ΔE_{Int}, кДж/моль
3	0,0 278 827 090	73,21
4	0,0 588 057 690	154,39
6	−0,1 141 287 649	−299,66
7	0,0 168 218 261	44,17
8	0,0 972 377 920	255,30
9	−0,0 941 839 650	−247,28
10	−0,0 842 727 563	−221,26
11	0,0 007 503 014	−1,97

Окончание табл. 2

Номер образца	ΔE_{Int}, а.е. (Хартри)	ΔE_{Int}, кДж/моль
12	−0,2 515 212 647	−660,37
13	0,0 058 594 687	−21,48
14	0,0 949 844 573	249,38
15	−0,1 275 452 295	−334,87
16	0,0 509 286 291	133,71
17	0,0 881 667 022	231,48
18	−0,1 024 795 277	−269,06
19	−0,0 852 060 392	−223,71
20	−0,0 035 398 516	−9,29
21	−0,458 776 599	−1204,52
22	−0,0 585 623 675	−153,76
23	0,0 844 103 325	221,62
24	−0,0 624 603 033	−163,99
25	0,0 169 544 697	44,51
26	0,0 477 125 587	125,27
27	−0,0 852 102 909	−223,72
28	−0,0 843 472 837	−221,45
29	−0,002 030 899	−5,33
30	−0,2 223 807 915	−583,86
31	−0,0 684 905 046	−179,82
32	0,0 440 305 893	115,60

Из данных квантово-химических расчетов следует (табл. 1 и 2), что энергии взаимодействия (ΔE_{Int}) кластеров (**6−32**), полученные по формулам (3), (4) [27, 28]:

$$\Delta E_{Int(\mathbf{6-11,\ 15-20,\ 24-29})} = E_{(\mathbf{6-11,\ 15-20,\ 24-29})} - [E_{(\mathbf{1,\ 3,\ 4})} + E_{(\mathbf{33-35})}], \quad (3)$$

$$\Delta E_{Int(\mathbf{12-14,\ 21-23,\ 30-32})} = E_{(\mathbf{12-14,\ 21-23,\ 30-32})} - [E_{(\mathbf{1,\ 3,\ 4})} + 2E_{(\mathbf{33-35})}], \quad (4)$$

показывают их устойчивость, понижение или повышение полной энергии системы при гипотетическом «растворении» 1 (**6−11, 15−20, 24−29**) или 2 моль (**12−14, 21−23, 30−32**) ^{90}Y **33**, ^{210}Po **34** или ^{222}Rn **35** в 1 моль доксорубицин-фуллереноловых кластеров **3, 4** или в 1 моль симметричного тетраэйкозофуллеренола **1**. Процесс формирования эндо-структур **6−8, 12−14, 15−17, 21-23, 24−26, 30−32** можно рассматривать, как аналог процесса «сольватации» компонентов включения ^{90}Y **33**, ^{210}Po **34**, ^{222}Rn **35**, который описывается уравнением Борна–Бьеррума [29]. Данные квантово-химических расчетов для эндоэдрических соединений **6−8, 12−14, 15−17, 21-23, 24−26, 30−32** проводились без учета эффекта Казимира–Полдера [30], обусловленного существованием нулевых колебаний квантовых полей в вакууме [30].

Результаты квантово-химических расчетов, проведенные для кластеров **6−8, 12−14, 15−17, 21–23, 24−26, 30−32** (табл. 1, 2 и (1) и (2)) показывают, что термодинамическая устойчивость [27, 28] доксорубицин-фуллереноловых кластерных систем C_{60}-производных ^{90}Y: **6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30** – от –1205 до –164 кДж/моль выше, чем арифметическая сумма составляющих их отдельных компонентов; производных ^{210}Po: **7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31** – от –180 до +134 кДж/моль; производных инертного газа ^{222}Rn имеет разброс значений: от –9 до +255 кДж/моль. Для соединений, содержащих ^{90}Y и ^{210}Po, большой разброс значений обусловлен образованием ковалентных связей. Разброс значений для соединений **8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32**, содержащих ^{222}Rn, обусловлен легкостью поляризации его $4f^{14}5d^{10}$-электронов и возможностью образовывать клатратоподобные соединения [22] с **1, 3, 4**.

Для оценки реакционной способности и соответственно биологической активности в работе использовали методологию теории граничных молекулярных орбиталей (ГМО), разработанную К. Фукуи [31]. Величины $\Delta E_{ГМО}$, которые являются ключевыми характеристиками молекул в теории ГМО, рассчитывали по формулам:

$$\Delta E_{\text{ГМО}} = |[E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}]|, \quad (5)$$

$$\Delta E_{\text{ГМО(мол)}} = \Delta E_{\text{ГМО}} \cdot 2625{,}5 \text{ кДж/моль}, \quad (6)$$

где $\Delta E_{\text{ГМО}}$ – разность энергий верхней занятой (ВЗМО) и нижней вакантной (НВМО) атомных или молекулярных орбиталей соответственно. Данные расчеты позволяют оценить зависимость биологической активности моделируемых соединений от их состава и электронной структуры. Как показано в работе [31], одна из характеристик биологической активности молекул – их реакционная способность, которая в свою очередь является характеристикой относительной химической активности молекул. Причем увеличение реакционной способности изучаемого соединения может приводить к повышению его химической и биологической активности. Согласно концепции ГМО, протекание химических реакций и взаимодействие с биологическими мембранами клеток определяется разностями энергий между высшей занятой и низшей вакантной молекулярными (или атомными) орбиталями исследуемых соединений ВЗМО (ВЗАО) и НВМО (НВАО) (табл. 1). Чем эта величина меньше, тем более реакционноспособным является изучаемое соединение.

Ключевые характеристики молекул в теории ГМО [31] – это величины $\Delta E_{\text{ГМО}}$, которые рассчитывают по (4) и (5) с использованием табл. 1. В табл. 3 представлены данные метода ГМО, рассчитанные в атомных единицах Хартри ($\Delta E_{\text{ГМО}}$, а.е.) и джоулях – ($\Delta E_{\text{ГМО}}$, Дж·10^{-19}) для одиночной молекулы; и пересчитанные для наглядности путем умножения на число Авогадро – для одного моль атомов или одного моль молекул изучаемых соединений ($\Delta E_{\text{ГМО(мол)}}$, кДж/моль). Последнее значение имеет следующий физический смысл – это энергия, необходимая для перехода одного электрона с верхней занятой на нижнюю вакантную атомную или молекулярную орбиталь для одного моль атомов **33–35** или одного моль соединений **1–32**. Из табл. 3 видно, что минимальной реакционной способностью ожидаемо обладает инертный газ радон – **35**, а максимальной – активный металл иттрий **33**.

Т а б л и ц а 3. **Разности энергий ВЗМО (ВЗАО) и НВМО (НВАО) соединений 1–35 (для наглядности представлены в порядке их убывания)**

T a b l e 3. **Energy differences of HOMO (HOAO) and LUMO (LUAO) of compounds 1–35 (for clarity, they are presented in descending order)**

Номер образца	$\Delta E_{\text{ГМО}}$, а.е.	$\Delta E_{\text{ГМО(мол)}}$, кДж/моль
35	0,4734	1242,91
23	0,2861	751,15
5	0,2116	555,56
20	0,2054	539,28
8	0,2030	532,98
7	0,1904	499,90
11	0,1845	484,40
25	0,1828	479,94
19	0,1657	435,05
22	0,1595	418,77
21	0,1562	410,10
16	0,1542	404,85
13	0,1483	389,36
17	0,1231	323,19
26	0,1221	320,57
32	0,1221	320,57
1	0,1213	318,47
29	0,1212	318,21
3	0,1205	316,37
28	0,1196	314,01
4	0,1175	308,50
10	0,1169	306,92
31	0,1086	285,13
2	0,1009	264,91

Окончание табл. 3

Номер образца	$\Delta E_{ГМО}$, а.е.	$\Delta E_{ГМО(мол)}$, кДж/моль
14	0,1002	263,08
15	0,0775	203,48
30	0,0663	174,07
6	0,0632	165,93
12	0,0391	102,66
27	0,0258	67,74
9	0.0255	66,95
18	0,0157	41,22
34	0,0143	37,54
24	0,0106	27,83
33	0,0096	25,20

Инкапсулирование иттрия **33** и полония **34** вовнутрь фуллереноловых сфер соединений **1**−**4** возможно проводить путем их бомбардировки ионами этих элементов (Y^{n+} и Po^{n+}) [32], а для введения атомов радона **35** могут быть применены технологии высоких и сверхвысоких давлений (вплоть до 400 тыс. атмосфер и более) [33]. Вполне возможно, что противоопухолевое действие иттрий- (**6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30**) и полоний- (**7, 10, 13 16, 19, 22, 25, 28, 31**) содержащих соединений и их дальнейшее выведение из организма после радиоактивного распада активных элементов не будет сильно зависеть от расположения этих элементов внутри или снаружи фуллереноловой сферы, так как они прикреплены к ним с помощью прочных ковалентных связей (табл. 2). Следует отметить, что радонсодержащие соединения (**8, 17, 26**) могут быть легко очищены от примеси неинкапсулированного радона (**11, 14, 20, 23, 29, 32**) простым вакуумированием.

Выводы. Доксорубицин-фуллереноловые агенты терапии онкологических заболеваний – соединения **6**−**8, 12**−**14, 15**−**17, 21**–**23** предположительно перспективны для разработки на их основе нанокапсулированных радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний. Из полученных данных об устойчивости исследованных методом квантово-химического DFT-моделирования кластеров следует вывод о перспективах их практического получения. Моделирование выявило незначительные изменения разностей полных энергий систем ΔE_{Int} у эндоэдрических кластеров **6**−**8, 12**−**14, 15**−**17, 21**–**23, 24**−**26, 30**−**32** от влияния ковалентного присоединения к симметричному тетраэйкозофуллеренолу **1** одного или двух молекул доксорубицина.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований «Конвергенция 2025».

Acknowledgements. This work was financially supported by the State Research Program “Convergence 2025”.

Список использованных источников

1. Mayles, P. Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice / P. Mayles, A. Nahum, J. C. Rosenwald. − Taylon & Francis, 2007. − 1450 p. https://doi.org/10.1201/9780429201493

2. Hosmane, N. S. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment / N. S. Hosmane, J. A. Maquire, Y. Zhu. – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. − 300 p. https://doi.org/10.1142/8056

3. Vorst, A. V. RF/ Microwave interaction with biological tissues / A. V. Vorst, A. Rosen, Y. Kotsuka. – IEEE Press, Wiley Interscience, A John Wiley &Sons., Inc., Publ., 2006. – 346 p. https://doi.org/10.1002/0471752053

4. Квантово-химическое моделирование метотрексат-фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 163–170. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-163-170

5. Квантово-химическое моделирование кортизон-фуллереноловых агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 400–407. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-400-407

6. Перспективы создания радоносодержащих агентов радионуклидной терапии / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2021. – № 3 (93). – С. 64–72.

7. Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств / М. А. Орлова [и др.] // Онкогематология. – 2013. − № 2. – С. 83−92. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-83-92

8. Тетракозагидроксибакминстерфуллеренол – реагент будущего / Е. А. Дикусар [и др.] // Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии: тез. докл. XXXI Международ. науч.-техн. конф.: Реактив – 2018, 2–4 окт. 2018 г., Минск, Беларусь. – Минск: Беларуская навука, 2018. – С. 22.

9. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Shmidt [et al.] // J. Comput. Chem. − 1993. − Vol. 14. − N 7. − P. 1347–1363.

10. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga [et al.]. − Amsterdam: Elsevier, 1984. https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9

11. Acramone, F. Doxorubicin: Anticancer Antibiotics / F. Acramone // Medicinal chemistry, a series of monographs. – Academic Press, Elsiver, 1981. – Vol. 17. – 369 p. https://doi.org/10.1016/c2012-0-01427-5

12. Аверин, П. С. Полиэлектролитные микро- и наночастицы с доксорубицином / П. С. Аверин, А. В. Лопес де Гереню, Н. Г. Балабушевич // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2016. – Т. 57, № 2. – С. 120–126.

13. Theranostic pH-sensitive nanoparticles for highly efficient targeted delivery of doxorubicin for breast tumor treatment / C. Pan [et al.] // International Journal of Nanomedicine. – 2018. – Vol. 13. – P. 1119–1137. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.598155

14. Synthesis, Characterization, Cellular Uptake, and *in vitrio* Anticancer Activity of Fullerenol-Doxorubicin Conjugates / B. Xu [et al.] // Frontieres in Pharmacology. – 2021. – Vol. 11. – N 598155 (10 p.). https://doi.org/10.3389/fphar.2020.598155

15. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization / S. R. Gilbertsen [et al.] // Clin. Gastroentrol. Hepatol. – 2013. – Vol. 11, N 10. – P. 1358–1365. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.028

16. Adelstein, S. J. Isotopes for Medicine and the Life Sciences / S. J. Adelstein, F. J. Manning. − Washington, DC: The National Academies Press., 1995. – 144 p. https://doi.org/10.17226/4818

17. Bergmann, H. Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research / H. Bergmann, H. Sinzinger – Basel: Rirkhäuser Verlag, 1995. – 300 p. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7340-6

18. Thayer, J. S. Relativistic Effects and the Chemistry of the Heavier Main Group Elements / J. S. Thayer // Relativistic Methods of Chemists (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics) / ed.: Barysz M., Ishikawa Ya.- N.-Y.: Springer, 2010. – Ch. 2. – P. 63–97. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5_2

19. Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report) / J. R. de Laeter [at al.] // Pure and Appl. Chem. – 2003. – Vol. 75, N 6. – P. 683–800. https://doi.org/10.1351/pac200375060683

20. Оценка возможности использования эндоэдрических радон-222-содержащих производных бакминстерфуллеренов C_{60} и C_{80} в качестве нанороботов – истребителей опухолевых новообразований / Е. А. Дикусар [и др.] // Мед. новости. – 2013. – № 3 (222). – С. 11–12.

21. Quantum chemical designing of endohedral containing Po^{210} derivatives of buckminsterfullerene C_{60} – C_{80} for development of radionuclide nanosized agents for cancer therapy / E. A. Dikusar [et al.] // Nonlinear Dynamics and Applications: Proceedings of the 21-th Annual Seminar (NPCS'2014) ; Ed. by L. F. Babichev, V. I. Kuvshinov, V. V. Shaparau. – Minsk, May 20–23, 2014. – Vol. 20. – P. 50–55.

22. Банару, А. М. Кристаллоструктурные закономерности строения кристаллогидратов с бесконечными мотивами $H_2O…OH_2$ / А. М. Банару, Д. А. Банару. – Красноярск: НИЦ, 2021. – 196 с. https://doi.org/10.12731/978-5-907208-48-3

23. Seydel, J. K. Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling / J. K. Seydel, M. Wiese. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, 2002. – 362 p. https://doi.org/10.1002/3527600639

24. Аномальная диффузия радионуклидов в сильно неоднородных геологических формациях / В. М. Головизнин [и др.]; под ред. Л. А. Большова; Ин-т проблем безопасного развития атомной энергетики РАН. – М.: Наука, 2010. – 342 с.

25. The Structure of Biological Membrans / ed.: P. L. Yeagle. – The 3rd ed. – CRC Press Book: Tailor and Frances Gr., 2011. – 398 p. https://doi.org/10.1201/b11018

26. Transport Across Single Biological Membranes / ed.: D. C. Tosteson // Membrane Transport in Biology / ed.: G. Giebisch, D. C. Tosteson, H. H. Ussing. – Berlin; Heidelberg; N.-Y.: Springer-Verlag, 1979. – Vol. 2. – 444 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-46375-4

27. Sandler, S. I. Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics / S. I. Sandler. − John Wiley & Sons, 2017. − 1040 p.

28. Nonequilibrium thermodynamics: Transport and rate processes in physical, chemical and biological systems / Y. Demerel. − 3rd ed. – Amsterdam, Oxford: Elsevier Science, 2014. − 792 p. https://doi.org/10.1016/C2012-0-00459-0

29. Mullin, J. W. Crystallization / J. W. Mullin – 4 th ed. – Oxford: Butterworth Heinemann, 2001. – 356 p. https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1

30. Мостапенко, В. М. Эффект Казимира и его приложения / В. М. Мостапенко, Н. Я. Турнов – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 216 с.

31. Putz, M. V. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs // Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry. – Ed. M. V. Putz, M. P. Mingos / M. V. Putz, A. M. Putz. – Berlin: Springer Link, 2013. – P. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

32. Heavy Element Research at Dubna / Yu. Ts. Oganessian [et al.] // Nucl. Phys. A. – 2004. – Vol. 734. – N 1–4. – P. 109–123. https://doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2004.01.020

33. Sundqvist, B. Fullerens under high pressure / B. Sundqvist // Fullerens: chemistry, physics, and technology / ed. K. M. Kadish, R. S. Ruoff. – N.-Y.: Wiley-Interscience, 2000. – 984 p.

References

1. Mayles P., Nahum A., Rosenwald J. C. *Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice.* Taylon & Francis, 2007. 1450 p. https://doi.org/10.1201/9780429201493

2. Hosmane N. S., Maquire J. A., Zhu Y. *Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment.* World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. 300 p. https://doi.org/10.1142/8056

3. Vorst A. V., Rosen A., Kotuska Y. *RF/Microwave interaction with biological tissues*. Press, Wiley Interscience, A John Wiley &Sons., Inc., Publ., 2006. 346 p. https://doi.org/10.1002/0471752053

4. Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Potkin V. I., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya. Quantum-chemical modeling of methotrexate fullerenol radionuclide agents for cancer therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 163–170 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-163-170

5. Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Akishina E. A., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya., Potkin V. I. Quantum-chemical modeling of cortisone-fullerenol agents of cancer therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 400–407 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-400-407

6. Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Akishina E. A., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya., Babichev L. F., Potkin V. I. Prospects for creating radon-containing agents in radionuclide therapy. *Vestnik farmatsii* [Pharmacy Bulletin], 2021, no. 3 (93), pp. 64–72. (in Russian).

7. Orlova M. A., Trofimova T. P., Orlov A. P., Shatalov O. A., Napolov Yu. K., Svistunov A. A., Chekhonin V. P. Antitumor activity of fullerene derivatives and their possible use for target drug delivery. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2013, no. 2, pp. 83−92 (in Russian). https://doi.org/10.17650/1818-8346-2013-8-2-83-92

8. Dikusar E. A., Pushkarchuk A. L., Bezyazychnaya T. V., Kosandrovich E. G., Soldatov A. G., Kuten S. A., Stepin S. G., Nizovtsev A. P., Kilin S. Ya. Tetracozahydroxybacminsterfullerenol – reagent of the future. *Khimicheskie reaktivy, reagenty i protsessy malotonnazhnoi khimii: tez. dokl. XXXI Mezhdunarod. nauch.-tekhn. konf.: Reaktiv – 2018, 2–4 okt. 2018 g., Minsk, Belarus'* [Chemical reagents, reagents and processes of low-tonnage chemistry: Proceedings of the XXXI International Scientific and Technical Conference "Reagent-2018", October 2–4. 2018, Minsk, Belarus = Minsk, Belaruskaya nauka Publ., 2018, pp. 22 (in Russian).

9. Shmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Midus T. L., Dupnis M., Montgomery J. A. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 7, pp. 1347–1363.

10. Huzinaga S., Andzelm J., Radzio-Andzelm E., Sakai Y., Tatewaki H., Klobukowski M. *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations***.** Amsterdam: Elsevier, 1984. https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9

11. Acramone F. *Doxorubicin: Anticancer Antibiotics. Medicinal chemistry, a series of monographs*. Academic Press, Elsiver, 1981, vol. 17. 369 p. https://doi.org/10.1016/c2012-0-01427-5

12. Averin P. S., Lopes de Gerenyu A. V., Balabushevich N. G. Polyelectrolyte micro- and nanoparticles with doxorubicin. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2016, vol. 71, no. 2, pp. 140–145. https://doi.org/10.3103/s0027131416020012

13. Pan C., Liu Y., Zhou M., Wang W., Shi M., Xing M., Liao W. Theranostic pH-sensitive nanoparticles for highly efficient targeted delivery of doxorubicin for breast tumor treatment. *International Journal of Nanomedicine*, 2018, vol. 13, pp. 1119–1137. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.598155

14. Xu B., Yuan L., Hu Y., Xu Z., Qin J.-J., Cheng X.-D. Synthesis, Characterization, Cellular Uptake, and *in vitrio* Anticancer Activity of Fullerenol-Doxorubicin Conjugates. *Frontieres in Pharmacology*, 2021, vol. 11, no. article 598155 (10 p.). https://doi.org/10.3389/fphar.2020.598155

15. Gilbertsen S. R., Butt M., Memon Z., Vouche K., Hickey M., Baker R., Abecassis T., Atassi M. M., Riaz R., Cella A., Burns D., Ganger J. L., Benson D., Mulcahy A. B., Kulik M. F., Lewandowski L. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013, vol. 11, no. 10, pp. 1358–1365. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.028

16. Adelstein S. J., Manning F. J. *Isotopes for Medicine and the Life Sciences.* Washington, DC: The National Academies Press., 1995. 144 p. https://doi.org/10.17226/4818

17. Bergmann H., Sinzinger H. *Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research*. Basel, Rirkhäuser Verlag, 1995. 300 p. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7340-6

18. Thayer J. S. Relativistic Effects and the Chemistry of the Heavier Main Group Elements. Barysz M., Ishikawa Ya. (eds.). *Relativistic Methods of Chemists (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics).* N.-Y.: Springer, 2010, ch. 2, pp. 63–97. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-9975-5_2

19. Laeter J. R., Bohlke J. K., De Bievre P., Hidaka H., Peiser H.S., Rosman K. J. R., Taylor P. Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry,* 2003, vol. 75, no. 6, pp. 683–800. https://doi.org/10.1351/pac200375060683

20. Dikusar E. A., Zelenkovskii V. M., Pushkarchuk A. L., Rudakov D. A., Kilin S. Ya., Soldatov A. G., Kholoptsev A. V., Batrakov G. F. Estimation the possibility of using endohedral radon-222-containing derivatives of C60 and C80 buckminsterfullerenes as nanorobots – fighters of tumor neoplasms. *Meditsinskie novosti = Medical News*, 2013, no. (3), pp. 11–12 (in Russian).

21. Dikusar E. A., Zelenkovskii V. M., Pushkarchuk A. L., Kilin S. Ya., Soldatov A. G., Kuten S. A., Khmialeuski A. N., Babicheu L. F. Quantum chemical designing of endohedral containing Po^{210} derivatives of buckminsterfullerene $C_{60} – C_{80}$ for development of radionuclide nanosized agents for cancer therapy. *Nonlinear Dynamics and Applications: Proceedings of the 21-th Annual Seminar (NPCS'2014).* Minsk, 2014, vol. 20, pp. 50–55.

22. Banaru A. M., Banaru D. A. Crystal structural regularities of the structure of crystalline hydrates with infinite H2O... OH2 motifs. Krasnoyarsk, SIC., 2021. 196 p. (in Russian). https://doi.org/10.12731/978-5-907208-48-3

23. Seydel J. K., Wiese M. *Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, 2002. 362 p. https://doi.org/10.1002/3527600639

24. Goloviznin V. M., Kondratenko P. S., Matveev L. V., Korotkin I. A., Dranikov I. L. *Anomalous Diffusion of Radionuclides in Strongly Heterogeneous Geological Formations*. Moscow, Nauka Publ., 2010. 342 p. (in Russian).

25. Yeagle P. L. (ed.). *The Structure of Biological Membrans*. 3rd ed. CRC Press Book: Tailor and Frances Gr., 2011. 398 p. https://doi.org/10.1201/b11018

26. Tosteson D. C. (ed.). Transport Across Single Biological Membranes. Giebisch G., C. Tosteson D., Ussing H. H. (eds.). *Membrane Transport in Biology*. Berlin; Heidelberg; N.-Y.: Springer-Verlag, 1979, vol. 2. 444 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-46375-4

27. Sandler S. I. *Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics*. John Wiley & Sons, 2017. 1040 p.

28. Demerel Y. *Nonequilibrium thermodynamics: Transport and rate processes in physical, chemical and biological systems*. 3rd ed. Amsterdam, Oxford: Elsevier Science, 2014. 792 p. https://doi.org/10.1016/C2012-0-00459-0

29. Mullin J. W. *Crystallization*. 4 th ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 2001. 356 p. https://doi.org/10.1016/B978-0-7506-4833-2.X5000-1

30. Mostapenko V. M., Turnov N. Ya. *The Casimir effect and its applications*. Moscow: Energoatomizdat Publ., 1990. 216 p. (in Russian).

31. Putz M. V., Putz A. M. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs. Putz M. V., Mingos M. P. (eds.). *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*. Springer Link, Berlin, 2013, pp. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

32. Oganessian Yu. Ts., Utyonkov V. K., Lobanov Yu. V., Abdullin F. Sh., Polyakov A. N., Shirokovsky I. V., Tsyganov Yu. S., Gulbekian G.G., Lobanov Yu. V., Abdullin F. Sh., Shirokovsky I. V., Bogomolov S.L., Gikal B. N., Mezentsev A. N., Iliev S., Subbotin V. G., Sukhov A. M., Voinov A. A., Buklanov G. V., Subotic K., Zagrebaev V. I., Itkis M. G., Patin J. B., Moody K. J., Wild J. F., Stoyer M. A., Stoyer N. J., Shaughnessy D. A., Kenneally J. M., Lougheed R. W. Heavy Element Research at Dubna. Nuclear Physics A, 2004, vol. 734, no. 1–4, pp. 109–123. https://doi.org/10.1016/j.nuclphysa.2004.01.020

33. Sundqvist B. Fullerens under high pressure. Kadish K. M., Ruoff R. S. (eds.). *Fullerens: chemistry, physics, and technology*. N.-Y., Wiley-Interscience, 2000. 984 p.

Информация об авторах

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

Пушкарчук Александр Леонидович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexp51@bk.ru

Безъязычная Татьяна Владимировна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kvant@ifoch.bas-net.by

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

Солдатов Андрей Геннадьевич – зав. лаб. НПЦ по материаловедению НАН Беларуси (ул. П. Бровки 19, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: andreisoldatov@mail.ru

Кутень Семен Адамович – канд. физ.-мат.наук, зав. лаб. Институт ядерных проблем БГУ (ул. Бобруйская, 11, 220030,. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kut@inp.bsu.by

Стёпин Святослав Генрихович – канд. хим. наук, доцент. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (пр-т Фрунзе, 27, 210023, Витебск, Республика Беларусь). E-mail: stepins@tut.by

Низовцев Александр Павлович – д-р физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси (пр. Независимости, 68, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: apniz@ifanbel.bas-net.by

Килин Сергей Яковлевич – академик НАН Беларуси, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. центром. Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси (пр. Независимости, 68, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kilin@ifanbel.bas-net.by

Кульчицкий Владимир Адамович – академик НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра мозга, зам. д-ра. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vladi@fizio.bas-net.by

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

Information about the authors

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

Pushkarchuk Alexander L. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexp51@bk.ru

Bezyazychnaya Tatsiana V. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kvant@ifoch.bas-net.by

Akishina Ekaterina 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: che.semenovaea@mail.ru

Soldatov Andrei G. – Head of the Laboratory. Scientific-Practical Materials Research Center of the National Academy of Sciences of Belarus (19, P. Brovka Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andreisoldatov@mail.ru

Kutsen Siamion A. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Head of the Laboratory. Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University (11, Bobruiskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kut@inp.bsu.by

Stepin Svjatoslav G. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (27, Frunze Ave., 210023, Vitebsk, Republic of Belarus). E-mail: stepins@tut.by

Nizovtsev Alexander P. – D. Sc. (Physics and Mathematics), Leading Researcher. B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus (68, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: apniz@ifanbel.bas-net.by

Kilin Sergei Ya. – Academician of the National Academy of Sciences of Belarus. D. Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Head of the Center. B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy of Sciences of Belarus (68, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kilin@ifanbel.bas-net.by

Kulchitsky Vladimir A. – Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Brain Center (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vladi@fizio.bas-net.by

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

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

НЕАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

INORGANIC CHEMISTRY

УДК 547-3; 543.066; 547.1'128
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-379-386

Поступила в редакцию 09.09.2022
Received 09.09.2022

Б. В. Ранішэнка[1], І. А. Чалнакова[2], А. А. Позняк[3]

[1] Інстытут фізіка-арганічнай хіміі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, Мінск, Беларусь
[2] Інстытут радыебіялогіі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, Гомель, Беларусь
[3] Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт інфарматыкі і радыёэлектронікі, Мінск, Беларусь

ФУНКЦЫЯНАЛІЗАЦЫЯ ПАВЕРХНІ СЛЮДЫ І АЛЮМІНІЮ АЗІДНЫМІ ГРУПАМІ

Анатацыя. Праведзена функцыяналізацыя паверхні пласцін алюмінію і слюды (мускавіт) азіднымі групамі з выкарыстаннем методыкі, якая ўключае мадыфікацыю (3-хлорпрапіл)трыхлорсіланам і наступнае нуклеафільнае замяшчэнне атама хлору азідным аніёнам. Трансфармацыя азідных груп у дыметоксітрытыльныя (ДМТ) па рэакцыі [3+2] азід-алкінавага цыкладалучэння дазволіла фотаметрычна, па паглынанню ДМТ-катыёну, вызначыць іх колькасць на адзінку паверхні. Методыка функцыяналізацыі дазволіла дасягнуць высокай загрузкі матэрыялаў азіднымі групамі, якая склала 2,2 і 2,7 нм$^{-2}$ для слюды і алюмінію адпаведна. Паверхню слюды дадаткова мадыфікавалі разгалінаваным поліэтыленімінам з масай 25 кДа. Узоры слюды паказалі здольнасць да адсарбцыйнай імабілізацыі нана- і мікрааб'ектаў. Такая ўласцівасць можа быць карыснай для выкарыстання іх у якасці падложак для атамна-сілавой мікраскапіі, што было паказана на прыкладзе эрытрацытаў і экзасом.

Ключавыя словы: функцыяналізацыя, азідныя групы, алюміній, слюда, клік-хімія, атамна-сілавая мікраскапія

Для цытавання. Ранішэнка, Б. В. Функцыяналізацыя паверхні слюды і алюмінію азіднымі групамі / Б. В. Ранішэнка, І. А. Чалнакова, А. А. Позняк // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. С. 379–386 https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-379-386

B. V. Ranishenka[1], I. A. Chelnokova[2], A. A. Poznyak[3]

[1]Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus
[3]Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Belarus

ALUMINIUM AND MICA AZIDE SURFACE FUNCTIONALIZATION

Abstract. Aluminium and mica (muscovite) plates have been functionalized with azide groups by a protocol which includes (3-chloropropyl)trichlorosilane modification followed by chlorine atom nucleophilic substitution by azide. The azide groups have been transformed to dimethoxytrityl (DMT) ones by [3+2] azide-alkyne cycloaddition reaction. This made it possible to determine their number per surface unit photometrically, based on the absorption of the DMT cation. The functionalization method allowed to achieve high surface load of the materials by azide groups, which was 2.2 and 2.7 nm^{-2} for mica and aluminium, respectively. The mica plates have been additionally functionalized by 25 kDa branched polyethylenimine. The samples have shown a capability for adsorptive nano- and micro- objects immobilization. The feature could be useful for atomic force microscopy, which have been demonstrated with erythrocytes and exosomes.

Keywords: functionalization, azide groups, aluminium, mica, click-chemistry, atomic force microscopy

For citation. Ranishenka B. V., Chelnokova I. A., Poznyak A. A. Aluminium and mica azide surface functionalization // *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 4, pp. 379–386 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-379-386

Уводзіны. Неарганічныя матэрыялы знаходзяць шырокае практычнае прымяненне ў якасці носьбітаў для вырашэння многіх сінтэтычных і аналітычных задач [1, 2]. Так, цвёрдафазныя шкляныя носьбіты з кантраляваным памерам пор выкарыстоўваюць для сінтэзу біямалекул, у прыватнасці алігануклеатыдаў [2]. Шкляныя, кварцавыя, крэмніевыя і іншыя неарганічныя

© Ранішэнка Б. В., Чалнакова І. А., Позняк А. А., 2022

падложкі выступаюць асновай для стварэння разнастайных біяаналітычных сістэм, такіх як ДНК-чыпы, сістэмы секвеніравання новага пакалення, субстраты для гіганцкага камбінацыйнага рассейвання і г. д. [1–5]. Для вышэй названых практычных прымяненняў неарганічных падложак патрабуецца іх хімічная мадыфікацыя з мэтай надання неабходных характарыстык паверхні і ўвядзення функцыянальных груп, неабходных для далейшых хімічных пераўтварэнняў альбо кавалентнага звязвання з біямалекуламі. Кожны з цвёрдых неарганічных матэрыялаў у залежнасці ад прыроды мае свае спецыфічныя асаблівасці, якія патрабуюць падбору эфектыўнай методыкі мадыфікацыі. Разам з тым для вузканакіраваных практычных прымяненняў можа спатрэбіцца мадыфікацыя канкрэтных рэчываў і матэрыялаў, спіс якіх пастаянна пашыраецца.

Крэмнійарганічныя злучэнні з'яўляюцца зручным рэагентам для мадыфікацыі неарганічных матэрыялаў, якія нясуць на сваёй паверхні гідраксільныя групы, што абумоўлена здольнасцю крэмнію ўтвараць трывалыя кавалентныя сувязі з атамам кісларода. Сярод крэмнійарганічных злучэнняў, якія выкарыстоўваюць для функцыяналізацыі паверхняў, найбольш часта выкарыстоўваюць трыметоксі- і трыэтоксісіланы, што абумоўлена іх адносна невысокай рэакцыйнай здольнасцю, якая палягчае працу з імі [6–8]. Трыхлорсіланавыя рэагенты з'яўляюцца нашмат больш рэакцыйна здольнымі і мадыфікуюць паверхні больш эфектыўна. Аднак высокая рэакцыйная здольнасць накладае шэраг патрабаванняў, такіх як выкарыстанне інэртных растваральнікаў і правядзенне мадыфікацыі ў адсутнасці вады [5, 9]. Названыя рэагенты лёгка гідралізуюцца вільгаццю паветра з выдзяленнем хлоравадароду, што патрабуе дадатковых мер бяспекі.

У якасці матэрыялаў, прыдатных да мадыфікацыі, крэмнійарганічнымі злучэннямі выступаюць у першую чаргу шкло, крэмній [5, 9] і матэрыялы, якія нясуць на паверхні сілanольныя групы. Да гэтай групы адносіцца слюда, якая з'яўляецца звычайным матэрыялам для выкарыстання ў атамна-сілавой мікраскапіі (АСМ). Многія металы і аксіды металаў нясуць на паверхні рэакцыйна здольныя гідраксільныя групы і з'яўляюцца патэнцыйнымі кандыдатамі для такога роду мадыфікацыі. У прыватнасці, уяўляе цікавасць функцыяналізацыя алюмінію. Гэты метал утварае хімічна стабільную аксідную плёнку на паверхні. Электрахімічныя метады дазваляюць павялічыць таўшчыню названай аксіднай плёнкі і стварацца у ёй поры пэўнага дыяметру, якія размешчаны рэгулярна [10]. Правядзенне функцыяналізацыі такіх нанаструктураваных падложак можа аказацца карысным для практычнага прымянення. Выкарыстанне трыхлорсіланаў для мадыфікацыі алюмінію і слюды, аднак, не з'яўляецца відавочным з-за патэнцыйнага каразійнага ўздзеяння.

Асобнай задачай з'яўляецца вызначэнне колькасці функцыянальных груп на паверхні неарганічных матэрыялаў, што патрабуе распрацоўкі спецыяльных методык. Праблема вырашаецца шляхам выкарыстання матэрыялаў з развітай паверхняй, якія дазваляюць стварыць дастатковы аналітычны сігнал. Паколькі такія матэрыялы могуць адрознівацца па сваіх уласцівасцях, то патрабуецца нейкі кампраміс, які б дазволіў падабраць матэрыял з вялікай плошчай паверхні, неабходнай для вымярэння, і адначасова мадэляваць паверхню аб'ёмнага неарганічнага рэчыва. У папярэдніх працах намі паказана, што выкарыстанне шкляных шарыкаў можа служыць мадэллю плоскай паверхні для вызначэння загрузкі па функцыянальных групах акісленага графену [9]. Відавочна, што аналагічны падыход можа быць прыменены для аналізу паверхневай шчыльнасці функцыянальных груп шкла. Аднак не ўсе матэрыялы даступны ў выглядзе дробнадысперсных шарыкаў. На практыцы часта патрабуецца праводзіць аналіз пласцінак і тонкіх плёнак. Мускавіт (слюда) – яскравы прыклад для гэтага сцверджання. За кошт сваёй слаістай структуры гэты матэрыял даступны пераважна ў названых формах (пласціны і плёнкі). Адсюль паўстае задача стварэння новых тэхнічных падыходаў да аналізу функцыянальных груп на паверхні такіх матэрыялаў.

У прыведзенай працы мы прымянілі апісаныя раней для мадыфікацыі шкла і крэмнію методыкі з выкарыстаннем (3-хлорпрапіл)трыхлорсілану [5, 9] для мадыфікацыі пласцінак слюды і алюмінію азіднымі групамі. Мэта працы – праверка працаздольнасці методык на матэрыялах іншай прыроды і ацэнка іх эфектыўнасці (вызначэнне загрузкі па функцыянальных групах на адзінку паверхні). Выкарыстанне тонкіх пласцінак з вядомай шчыльнасцю на адзінку плошчы паверхні ў камбінацыі з раней апісаным [9] фотаметрычным аналізам дазволіла паспяхова вызначыць паверхневую колькасць функцыянальных груп на паверхні абраных для мадыфікацыі

матэрыялаў. Дадаткова мы выкарысталі апісаную намі методыку [5, 9] мадыфікацыі поліэтыленімінам шкла і крэмнію на ўзорах слюды. Падложкі слюды, мадыфікаваныя поліэтыленімінам, паказалі здольнасць да імабілізацыі мікра- і нанапамеравых аб'ектаў, што было прыменена для аналізу экзасом і эрытрацытаў шляхам АСМ.

Эксперыментальная частка

Матэрыялы і абсталяванне. ДМТ-вытворнае буцінолу набывалі ў ТДА Праймтэх (Мінск, Беларусь). Азід і ядыд натрыю, (3-хлорпрапіл)трыхлорсілан, разгалінаваны поліэтыленімін (M_W = 25000 г/моль), аналітычнай ступені чысціні дыметылсульфаксід і іншыя рэагенты і растваральнікі, калі не пазначана, куплялі ў кампаніі Merck і выкарыстоўвалі без дадатковай ачысткі. Спектры паглынання здымалі на спектрафатометры SOLAR PB2201.

Функцыяналізацыя паверхні слюды і крэмнію азіднымі групамі. Алюмініевую фольгу і пласціны слюды прамывалі некалькі разоў хлорыстым метыленам, дыэтылавым эфірам і высушвалі. Ачышчаныя пласціны вытрымлівалі ў растворы (3-хлорпрапіл)трыхлорсілану ў бязводным талуоле (2 аб.%) на працягу сутак, затым прамывалі некалькі разоў спачатку бязводным талуолам, пасля ізапрапанолам і высушвалі пры пакаёвай тэмпературы. Пласціны слюды і алюмінію, мадыфікаваныя хлорпрапільнымі групамі, вытрымлівалі ў 1,3 мас.% растворы азіду натрыю ў дыметылсульфаксідзе пры 70 °С на працягу сутак. Гатовыя азідамадыфікаваныя матэрыялы прамывалі дыметылсульфаксідам, вадой, этанолам, дыэтылавым эфірам, пасля чаго высушвалі. Аналагічную методыку прымянялі для мадыфікацыі азіднымі групамі шкляных шарыкаў дыяметрам 150 мкм.

Функцыяналізацыя паверхні слюды поліэтыленімінам. Хлорпрапіл-функцыяналізаваныя пласціны слюды вытрымлівалі ў 10 %-ным растворы поліэтыленіміну ў дыметылсульфаксідзе ў прысутнасці каталітычнай колькасці ядыду натрыю пры 80 °С 5 гадзін. Гатовыя падложкі прамывалі шматкроць гарачай дыстыляванай вадой для выдалення рэагентаў, высушвалі і выкарыстоўвалі для правядзення эксперыментаў.

Імабілізацыя біялагічных аб'ектаў на мадыфікаванай слюдзе. Эрытрацыты пацука лініі Вістар асаджалі цэнтрыфугаваннем пры 300 g, пасля чаго фіксавалі 1 %-ным глутаравым альдэгідам пры 37 °С на працягу 15 хвілін і двойчы адмывалі фасфатным буферам і дыстыляванай вадой. Імабілізацыю фіксаваных эрытрацытаў праводзілі шляхам змяшчэння ў суспензію эрытрацытаў на 15 хвілін, затым двойчы адмывалі дыстыляванай вадой і высушвалі пры пакаёвай тэмпературы.

Ліафілізаваныя экзасомы плазмы крыві ўмоўна здаровага донара (HansaBioMed) аднаўлялі да атрымання канцэнтрацыі 1 мкг/мкл. Імабілізацыю экзасом на мадыфікаваную слюду ажыццяўлялі вытрымліваннем іх раствора на паверхні слюды на працягу 20 хвілін з наступнай адмыўкай фасфатна-салявым буферам (Gibco).

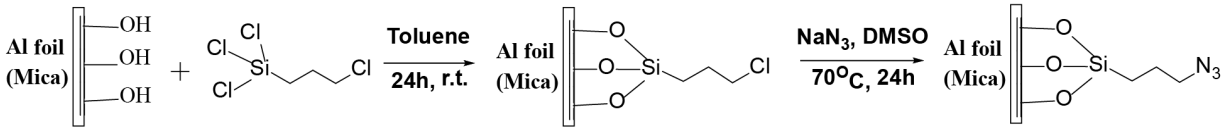
Атамна-сілавая мікраскапія. Сканіраванне ўзораў слюды праводзілі пры дапамозе атамна-сілавога мікраскопа BioScopeResolve (Bruker). Эрытрацыты сканавалі ў рэжыме PeakForceQNM in Air іголкай-зондам SCANASYSTAIR (Bruker) з радыусам закруглення 2 нм і жорсткасцю 0,4 Н/м. Запіс сканаў эрытрацытаў праводзілі з хуткасцю 0,4 Гц, распазнаваннем 256 × 256 пікселяў, пікавай нагрузкай 22,56 нН і памерам 15 мкм × 15 мкм. Экзасомы сканавалі ў фасфатна-салявым буферы ў рэжыме PeakForceQNM in Fluid іголкай-зондам SCANASYSTFLUID+ (Bruker) з радыусам закруглення 2 нм і жорсткасцю 0,7 Н/м. Запіс сканаў экзасом праводзілі з хуткасцю 0,9 Гц, распазнаваннем 512 × 512 пікселяў, пікавай нагрузкай 0,5 нН і памерам 5 мкм × 5 мкм.

Метады аналізу даных і праграмнае забеспячэнне. Статыстычная апрацоўка даных праводзілася з дапамогай online калькулятара Statistical Kindom (https://www.statskingdom.com). Нармальнасць размеркавання ацэньвалі крытэрыям Шапіра–Уілка. Параўнанне выбарачных параметраў праводзілі з дапамогай t-крытэрыю Сцьюдэнта. Даныя прадстаўлены як сярэдняе выбарачнае і межы 95 %-нага давяральнага інтэрвалу (M±DM). АСМ-выявы апрацоўвалі з дапамогай праграмы NanoScopeAnalysis 1.9. Пабудову графічных даных рабілі ў праграме Origin 2019.

Вынікі і абмеркаванне. У якасці матэрыялаў для мадыфікацыі абраны тонкія пласціны алюмінію (алюмініевая фольга) і слюды. Выбар абгрунтаваны даступнасцю дадзеных форм матэрыялаў. Пласціны слюды атрымліваюцца шляхам расслаення больш тоўстых пласцін слюды

маркі «СМОГ». За кошт слаістай структуры крышталёў атрыманне раўнамерных пласцін не з'яўляецца складаным. Харчовая алюмініевая фольга – шырокадаступны матэрыял. Малая таўшчыня абраных матэрыялаў дазваляе не ўлічваць паверхню бакавых граняў і палягчае ацэнку плошчы паверхні, якая ў сваю чаргу звязана з масай матэрыялаў. Апошняе дазваляе ацэньваць плошчу паверхні драбнёнага матэрыялу гравіметрычна. Пласціны слюды і алюмінію разразалі на кавалкі прыкладным памерам 2 × 4 мм, каб забяспечыць іх аналіз у фотаметрычнай кювеце. Для паляпшэння фотаметрычнага сігналу выкарыстоўвалі мікракювету з аб'ёмам для вымярэння 300 мкл і аптычным шляхам 1 см.

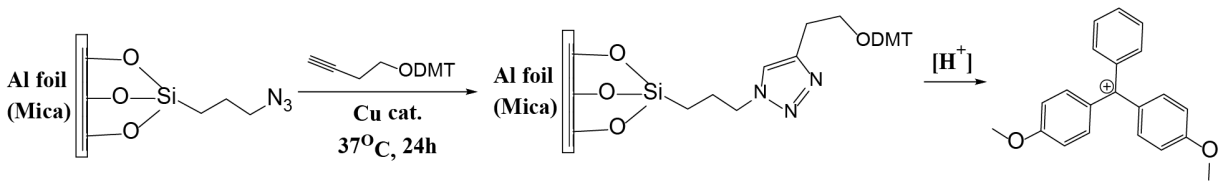
Для функцыяналізацыі слюды і алюмінію азіднымі групамі выкарыстоўвалі апісаны раней пратакол функцыяналізацыі паверхні хлорпрапільнымі групамі з наступным нуклеафільным замяшчэннем хларыдных груп на азідныя, як гэта прыведзена на схеме (мал. 1).



Мал. 1. Схема мадыфікацыі паверхні слюды і алюмінію азіднымі групамі

Fig. 1. The scheme of aluminium foil and mica azide surface modification

Для аналізу азідных груп на паверхні выкарыстоўвалі рэакцыю азід-алкінавага цыкладалучэння злучэння, якое змяшчае ДМТ-групу з яе наступным адшчапленнем, як гэта прыведзена на мал. 2, і фотаметрычным аналізам ДМТ-катыёна пры 505 нм.



Мал. 2. Схема трансфармацыі азідных груп мадыфікаваных слюды і алюмінію ў ДМТ. ДМТ-катыён вызваляецца пад уздзеяннем кіслаты і забяспечвае аналітычны сігнал (ε_{505} = 76000 л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$)

Fig. 2**.** Transformation scheme of the modified aluminium and mica azide groups into DMT ones. DMT-cation evolves under acidic conditions and provides analytical signal (ε_{505} = 76000 l·mol^{-1}·cm^{-1})

Дадзены падыход абраны ў якасці метаду, які дазваляе забяспечыць дастатковую чуллівасць, што раней было паказана на прыкладзе аналізу функцыянальных груп акісленага графену [9]. У якасці рэферэнтнага ўзору выкарыстоўвалі рэакцыю цыкладалучэння ў адсутнасці каталізатара. Па аналагічнай методыцы праведзена мадыфікацыя шкляных шарыкаў, якія фігуравалі ў працы [9], і вызначана загрузка на плошчу паверхні.

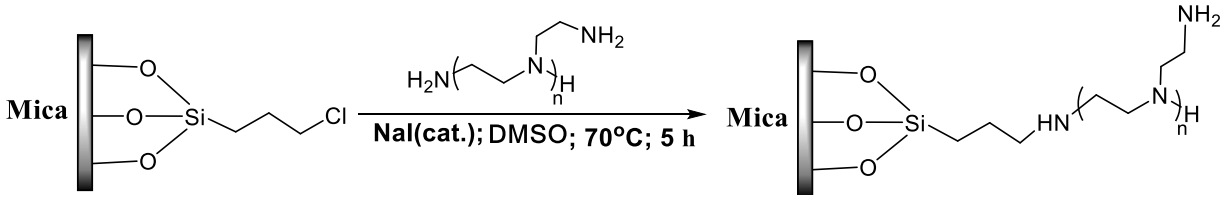
Правядзенне аналізу ажыццяўлялі змяшчэннем драбнёнага мадыфікаванага матэрыялу ў кварцавую мікракювету, якая ўтрымлівала 300 мкл 5 %-нага раствору дыхлорвоцатнай кіслаты. У адрозненні ад шкляных шарыкаў, якія раўнамерна тонкім слоем ляглі на дно кюветы і забяспечвалі бесперашкоднае праходжанне праменя святла праз кювету, пласцінкі слюды і алюмінію заміналі вымярэнню пры лакалізацыі на дне кюветы. Аднак яны былі схільныя да лёгкай лакалізацыі на сценках кюветы, што дазваляла правесці фотаметрыю. Перад драбненнем і правядзеннем мадыфікацыі абодва матэрыялы характарызавалі з мэтай вызначэння плошчы паверхні на адзінку масы. Удзельная плошча паверхні алюмініевай фольгі склала (1,43±0,02) мг/см^2. Для слюды гэты паказчык быў (2,61±0,03) мг/см^2. Для забеспячэння добрага аналітычнага сігналу (аптычная шчыльнасць 0,5±0,2) трытыльнага катыёну патрабавалася навеска 5–10 мг алюмініевай фольгі і 10–20 мг пласцінак слюды (вызначана вопытным шляхам). Загрузка па функцыянальных групах склала (2,7±0,1) нм$^{-2}$ для алюмініевай фольгі і (2,2±0,2) нм$^{-2}$ для ўзораў слюды. Загрузка шкляных шарыкаў склала (1,3±0,1) нм$^{-2}$. Рэферэнтныя ўзоры пры гэтым паказалі сігнал, які знаходзіўся на мяжы чуллівасці спектрафатометра.

Адносна высокая колькасць азідных груп на адзінку паверхні алюмініевай фольгі можа быць звязана з шурпатай паверхняй фольгі з аднаго із бакоў, што звязана з тэхналогіяй яе вытворчасці. У выніку рэальная плошча паверхні аказваецца большай за разлічаную і змяшчае больш функцыянальных груп. Слюда ўяўляе сабой слаісты матэрыял і можа выступаць у якасці эталона ідэальна гладкай паверхні. Пры гэтым паверхневая загрузка слюды застаецца ў 1,7 разоў большай, чым у шкляных шарыкаў. Калі дапусціць, што прырода матэрыялу не ўплывае на загрузку, а вызначаецца галоўным чынам плошчай даступнай паверхні, то можна прапанаваць некалькі тлумачэнняў атрыманым вынікам. Першае – гэта расслаенне слюды па краях пласцінак у працэсе разразання, што можа павялічваць рэальную плошчу паверхні матэрыялу слюды. Другое – гэта памылка ў ацэнцы плошчы паверхні шкляных шарыкаў, якая можа быць звязана як з больш высокай іх шчыльнасцю (гэты параметр істотна вар'іруецца для шкла розных марак), так і з размеркаваннем па памерах саміх шарыкаў, якія не строга монадысперсныя. Выкарыстанне заніжанай шчыльнасці ў разліках павінна прыводзіць да завышаных значэнняў плошчы паверхні на адзінку масы і, як вынік, заніжанай загрузкі. Аналагічны вынік павінна даваць змяшчэнне размеркавання па памерах шарыкаў ў бок больш вялікага іх дыяметра. Калі дапусціць, што існуе памылка ацэнкі паверхні шкляных шарыкаў (якая выглядае найбольш верагоднай), трэба чакаць, што раней атрыманыя велічыні загрузкі акісленага графену [9] маюць у рэальнасці большыя значэнні.

Пасля таго як колькасць азідных груп была вызначана, узоры слюды мадыфікавалі поліэтыленімінам па апісанай для шкла і крэмнію методыцы [5, 9] (мал. 3). Такая мадыфікацыя ўяўляе цікавасць для прымянення ў АСМ, паколькі слой палімера дазваляе імабілізаваць нанапамераваыя аб'екты з раствору. Паспяховасць мадыфікацыі даказвалі праз адсарбцыйную імабілізацыю наначасцінак срэбра (аналагічна імабілізацыі на шкле [5]), якая назіралася візуальна па пажаўценню пласцінак.

Поліэтыленімін-мадыфікаваныя падложкі слюды мелі даволі гладкую паверхню з шурпатасцю (0,70±0,09) нм. Значэнне шурпатасці перавышала аналагічны паказчык для звычайнай немадыфікаванай слюды, які ва ўмовах вымярэння складаў (0,14±0,02) нм. Як паказана на мал. 4, мадыфікаваная паверхня слюды мае значна большыя адгезійныя ўласцівасці, што спрыяе адсарбцыйнай імабілізацыі нана- і мікрааб'ектаў. Падложкі праяўлялі здольнасць да імабілізацыі біялагічных аб'ектаў, такіх як эрытрацыты і экзасомы. Вытрымка пласцінак у адпаведных калоідных растворах на працягу менш гадзіны дазволіла атрымаць названыя біяаб'екты ў адасобленым прыдатным для сканіравання выглядзе, як гэта паказана на мал. 5. Імабілізаваныя эрытрацыты мелі характэрныя памер і форму. Сярэднія дыяметр і вышыня імабілізаваных экзасом склалі (54,41±7,07) нм і (10,45±2,89) нм, што адпавядае ранейшым вынікам, атрыманым пры імабілізацыі экзасом на іншых субстратах [11].

Як можна бачыць на мал. 5, *a*, *c*, адгезійныя ўласцівасці (ліпкасць) падложкі вельмі адрозніваюцца ад гэткіх уласцівасцей імабілізаваных аб'ектаў. Пры гэтым адгезія падложкі значна перавышае адгезію імабілізаваных аб'ектаў. Паколькі, як было паказана (мал. 4), адгезійныя ўласцівасці мадыфікаванай слюды ў некалькі разоў большыя, чым немадыфікаванай, то мы мяркуем, што гэта стварае дадатковую кантрастнасць на сканах адгезіі і дазваляе выразна ідэнтыфікаваць імабілізаваныя аб'екты. Такі эфект можа быць карысным для аналізу аб'ектаў маленькай таўшчыні (напрыклад, наначасцінак графену, таўшчыня якіх складае велічыню каля 1 нм), тапаграфічны



Мал. 3. Схема мадыфікацыі пласцінак слюды разгалінаваным поліэтыленімінам з малекулярнай масай 25 кДа

Fig. 3. Mica modification scheme by branched polyethileneimine with 25 kDa molecular weight

Мал. 4. Адгезійныя ўласцівасці звычайнай слюды і слюды, мадыфікаванай поліэтыленімінам

Fig. 4. Adhesion properties of mica and mica modified with polyethileneimine

a *b*

c *d*

Мал. 5**.** АСМ сканы эрытрацытаў (*a*, *b* – памер сканаў 15 мкм × 15 мкм) і экзасом (*c*, *d* – памер сканаў 5 мкм × 5 мкм), імабілізаваных на поліэтыленімін-мадыфікаваных слюдзяных падложках. Сканы *a* і *c* уяўляюць сабой карту адгезійных уласцівасцей, а *b* і *d* адлюстроўваюць тапаграфію ўзораў

Fig. 5**.** AFM scans of the erythrocytes (*a*, *b*; scan size 15 μm × 15 μm) and exosomes (*c*, *d*; scan size 5 μm × 5 μm) immobilized on polyethyleneimine-modified mica. Scans *a* and *c* are a map of adhesion properties, and *b* and *d* show the topography of the samples

аналіз якіх можа быць ускладнены за кошт павялічанай шурпатасці мадыфікванай слюды (якая набліжаецца да 1 нм).

Заключэнне. Пратакол мадыфікацыі паверхні шкла і крэмнію з дапамогай (3-хлорпрапіл) трыхлорсілана дазваляе мадыфікаваць паверхню слюды (мускавіт) і алюмінію. Пры гэтым не назіраецца дэградацыі названых матэрыялаў, якія вытрымліваюць таксама і ўмовы нуклеафільнага замяшчэння хларыдных груп на азідныя. Высокая паверхневая загрузка па функцыянальных групах слюды і алюмінію (2,2 і 2,7 нм$^{-2}$ адпаведна) сведчыць пра эфектыўнасць мадыфікацыі.

Загрузка алюмінію прыкладна на 20 % больш, што, меркавана, звязана з шурпатасцю паверхні алюмінію. Загрузка плоскіх матэрыялаў у значнай меры (у 1,7 разоў) перавышала загрузку на шкляных шарыках з аналагічнай мадыфікацыяй. Такая істотная розніца ў паверхневай загрузцы найбольш верагодна звязана з памылкамі ў ацэнцы плошчы паверхні шкляных шарыкаў, выкліканай іх полідысперснасцю, таксама адрозным ад таблічнага значэннем шчыльнасці. Выкарыстанне тонкіх пласцін матэрыялаў аказваецца апраўданым з аналітычнага пункту гледжання і дазваляе атрымаць дастатковы аналітычны сігнал пры правядзенні аналізу ў звычайнай кварцавай мікракювеце. Пры гэтым расходуецца адносна невялікая маса матэрыялаў (дзясяткі міліграм). Пры гэтым пласцінкі матэрыялаў зручныя ў карыстанні, лёгка паддаюцца такім аперацыям як прамыўка, фільтраванне, сушка. Пласціны слюды падвяргаюцца мадыфікацыі поліэтыленімінам па пратаколе, распрацаваным для шкла. Пасля мадыфікацыі слюда аказваецца здольнай да адсарбцыйнай імабілізацыі нанааб'ектаў з іх калоідных растворaў, што можа знайсці прымяненне для іх аналізу шляхам АСМ. У прыватнасці, праведзена імабілізацыя біялагічных аб'ектаў на мадыфікаваных слюдзяных падложках. Метад адсарбцыйнай імабілізацыі дазваляе атрымаць біяаб'екты ў размеркаваным па паверхні падложкі адасобленым выглядзе, што неабходна для паспяховай іх характарызацыі. Поліэтыленімін-мадыфікаваная паверхня слюды мае падвышаныя адгезійныя ўласцівасці, што стварае дадатковы кантраст на сканах у рэжыме вымярэння адгезіі і дазваляе лепш ідэнтыфікаваць імабілізаваныя аб'екты.

Спіс выкарыстаных крыніц

1. One-step, acid-mediated method for modification of glass surfaces with Nhydroxysuccinimide esters and its application to the construction of microarrays for studies of biomolecular interactions / S. Park [et al.] // Bioconjug. Chem. – 2010. – Vol. 21, N 7. – P. 1246–1253. https://doi.org/10.1021/bc100042j

2. Laurent, A. Parameters Controlling the One-Step Derivatization of Controlled Pore Glass with a Diol for Solid-Phase Synthesis of 3'Modified Oligonucleotides / A. Laurent, C. Chaix // Org. Process Res. Dev. – 2006. – Vol. 10, N 3. – P. 403–408. https://doi.org/10.1021/op050221v

3. Synthetic Modification of Silica Beads That Allows for Sequential Attachment of Two Different Oligonucleotides / C. Zhao [et al.] // Bioconjugate Chem. – 2006. – Vol. 17, N 3. – P. 841–848. https://doi.org/10.1021/bc060012v

4. Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials / S. Datta [et al.] // 3 Biotech. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 1–9. https://doi.org/10.1007/s13205-012-0071-7

5. Modification of Ag SERS-active surface to pro-mote charged analytes adsorption: effect of Cu^{2+} ions / B. V. Ranishenka [et al.] // Beilstein J. Nanotechnol. – 2021. – Vol. 12. – P. 902–912. https://doi.org/10.3762/bjnano.12.67

6. Functionalizing Nanoparticles with Biological Molecules: Developing Chemistries that Facilitate Nanotechnology / I. L. Medintz [et al.] // Chem. Rev. – 2013. – Vol. 113, N 3. – P. 1904–2074. https://doi.org/10.1021/cr300143v

7. Surface Modification of Magnetic Nanoparticles with Alkoxysilanes and Their Application in Magnetic Bioseparations / I. J. Bruce [et al.] // Langmuir. – 2005. – Vol. 21, N 15. – P. 7029–7035. https://doi.org/10.1021/la050553t

8. Sperling, R. A. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles / R. A. Sperling, W. J. Parak // Phil. Trans. R. Soc. A. – 2010. – Vol. 368, N 1915. – P. 1333–1383. https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0273

9. Graphene oxide functionalization via epoxide ring opening in bioconjugation compatible conditions / B. Ranishenka [et al.] // FlatChem. – 2021. – Vol. 27. – P. 100235. https://doi.org/10.1016/j.flatc.2021.100235

10. Nanostructured Anodic Metal Oxides // Recent trends in synthesis of nanoporous anodic aluminum oxides. In Nanostructured Anodic Metal Oxides / A. Brzózka [et al.] ; Editor: G. D. Sulka. – Amsterdam, 2020. – Chapter. 2. – P. 35–88. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816706-9.00002-9

11. Biomechanical Properties of Blood Plasma Extracellular Vesicles Revealed by Atomic Force Microscopy / V. Bairamukov [et al.] // Biology. – 2021. – Vol. 10, N 1. – P. 4. https://doi.org/10.3390/biology10010004

References

1. Park S., Pai J., Han E. H., Jun C. H., Shin I. One-step, acid-mediated method for modification of glass surfaces with Nhydroxysuccinimide esters and its application to the construction of microarrays for studies of biomolecular interactions. *Bioconjugate chemistry*, 2010, vol. 21, no. 7, pp. 1246–1253. https://doi.org/10.1021/bc100042j

2. Laurent A., Chaix C. Parameters Controlling the One-Step Derivatization of Controlled Pore Glass with a Diol for Solid-Phase Synthesis of 3'Modified Oligonucleotides. *Organic process research & development*, 2006, vol. 10, no. 3, pp. 403–408. https://doi.org/10.1021/op050221v

3. Steinberg-Tatman G., Huynh M., Barker D., Zhao C. Synthetic Modification of Silica Beads That Allows for Sequential Attachment of Two Different Oligonucleotides. *Bioconjugate chemistry*, 2006, vol. 17, no. 3, pp. 841–848. https://doi.org/10.1021/bc060012v

4. Datta S., Christena L. R., Rajaram, Y. R. S. Enzyme immobilization: an overview on techniques and support materials. *3 Biotech*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 1–9. https://doi.org/10.1007/s13205-012-0071-7

5. Ranishenka B. V., Panarin A. Y., Chelnokova I. A., Terekhov S. N., Mojzes P., Shmanai V. V. Modification of Ag SERS-active surface to pro-mote charged analytes adsorption: effect of Cu^{2+} ions. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2021, vol. 12, pp. 902–912. https://doi.org/10.3762/bjnano.12.67

6. Sapsford K. E., Algar W. R., Berti L., Gemmill K. B., Casey B. J., Oh E., Stewart M. H., Medintz, I. L. Functionalizing Nanoparticles with Biological Molecules: Developing Chemistries that Facilitate Nanotechnology. *Chemical reviews*, 2013, vol. 113, no. 3, pp. 1904–2074. https://doi.org/10.1021/cr300143v

7. Bruce I. J., Sen T. Surface Modification of Magnetic Nanoparticles with Alkoxysilanes and Their Application in Magnetic Bioseparations. *Langmuir*, 2005, vol. 21, no. 15, pp. 7029–7035. https://doi.org/10.1021/la050553t

8. Sperling R. A., Parak W. J. Surface modification, functionalization and bioconjugation of colloidal inorganic nanoparticles. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2010, vol. 368, no. 1915, pp. 1333–1383. https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0273

9. Ranishenka B., Ulashchik E., Tatulchenkov M., Sharko O., Panarin A., Dremova N., Shmanai V. Graphene oxide functionalization via epoxide ring opening in bioconjugation compatible conditions. *FlatChem*, 2021, vol. 27, pp. 100235. https://doi.org/10.1016/j.flatc.2021.100235

10. Brzózka A., Brudzisz A., Rajska D., Bogusz J., Palowska R., Wójcikiewicz D., Sulka G. D. Chapter two – Recent trends in synthesis of nanoporous anodic aluminum oxides. *Nanostructured Anodic Metal Oxides.* Elsevier, 2020, pp. 35–88. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816706-9.00002-9

11. Bairamukov V., Bukatin A., Landa S., Burdakov V., Shtam T., Chelnokova I., Fedorova N., Filatov M., Starodubtseva M. Biomechanical Properties of Blood Plasma Extracellular Vesicles Revealed by Atomic Force Microscopy. *Biology*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 4. https://doi.org/10.3390/biology10010004

Інфармацыя аб аўтарах

Ранішэнка Багдан Вячаслававіч – навук. супрацоўнік. Інстытут фізіка-арганічнай хіміі НАН Беларусі (вул. Сурганава, 13, 220072, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: ranishenka@gmail.com

Чалнакова Ірына Аляксандраўна – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут радыебіялогіі НАН Беларусі (вул. Фядзюнінскага, 4, 246007, Гомель, Рэспубліка Беларусь). E-mail: irenachelnokova@gmail.com

Позняк Аляксандр Анатольевіч – канд. фіз.-мат навук, дацэнт, ст. навук. супрацоўнік. Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт інфарматыкі и радыёэлектронікі (вул. П. Броўкі, 6, 220013, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: poznyak@bsuir.by

Information about the authors

Ranishenka Bahdan V. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ranishenka@gmail.com

Chelnokova Irina A. – Researcher. Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninski str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: irenachelnokova@gmail.com

Poznyak Alexander A. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Senior Researcher. Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics (6, P. Brovki str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: poznyak@bsuir.by

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

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ

ANALYTICAL CHEMISTRY

УДК 615.285:542.61:543.544.5.068.7:543.51
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-387-397

Поступила в редакцию 25.08.2022
Received 25.08.2022

А. Г. Полоневич[1], С. М. Лещев[2], О. А. Булгакова[1], Л. Л. Белышева[1]

[1]Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь
[2]Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМИТРАЗА В МЕДЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИЕЙ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

Аннотация. Разработана и валидирована селективная, экспрессная, простая в исполнении методика определения остаточного содержания инсектицида амитраз в меде. Методика основана на экстрагировании амитраза из подщелаченного водного раствора меда *н*-гексаном и количественном определении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Валидацию проводили с использованием трех видов меда на трех уровнях внесения амитраза 6, 120 и 220 мкг/кг. Предел определения составил 0,9 мкг/кг, градуировочные графики линейны в диапазоне концентраций от 2,5 до 125,0 нг/мл (соответствующее содержание аналита в меде – от 5,0 до 250,0 мкг/кг), относительные значения стандартного отклонения повторяемости и внутрилабораторной воспроизводимости не превысили 3,4 и 5,9 % соответственно, величины смещения изменялись от –8,2 до 5,6 %, оценки расширенной неопределенности результатов составили от 12 до 16 % (P = 0,95). Также в процессе валидации были оценены инструментальный предел определения, общая эффективность процесса и устойчивость метода.

Ключевые слова: амитраз, жидкость-жидкостная экстракция, валидация методики, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия

Для цитирования. Разработка и валидация методики определения амитраза в меде высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-спектрометрическим детектированием / А. Г. Полоневич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 387–397. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-387-397

A. G. Polonevich[1], S. M. Leschev[2], V. A. Bulhakava[1], L. L. Belyshava[1]

[1]Scientific Practical Center of Hygiene, Minsk, Belarus
[2]Belarusian State University, Minsk, Belarus

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD FOR DETERMINATION OF AMITRAZ IN HONEY USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION

Abstract. Method for determination of the insecticide amitraz residual content in honey has been developed and validated. The method is selective, express and easy-to-perform. The technique is based on the extraction of amitraz from alkalized aqueous solutions of honey with n-hexane and quantitative determination by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. Validation was performed using three types of honey at three levels of amitraz application 6, 120 and 220 μg/kg. The limit of quantification was 0.9 μg/kg, the calibration curves were linear in the concentration range from 2.5 to 125.0 ng/mL (the corresponding analyte content in honey is from 5.0 to 250.0 μg/kg), relative values of the standard deviations of repeatability and within-laboratory reproducibility did not exceed 3.4 and 5.9 %, respectively, the bias values varied from –8.2 to 5.6 %, the expanded uncertainty estimates of the results ranged from 12 to 16 % (P = 0.95). Instrumental limit of quantification, overall efficiency of the process and robustness were also evaluated during the validation process.

Keywords: amitraz, liquid-liquid extraction, method validation, high-performance liquid chromatography, mass spectrometry

For citation. Polonevich A. G., Leschev S. M., Bulhakava V. A., Belyshava L. L. Development and validation of the method for determination of amitraz in honey using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series,* 2022, vol. 58, no. 4, pp. 387–397 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-387-397

Введение. Амитраз, инсектицид и акарицид широкого спектра действия повсеместно используют в сельском хозяйстве и ветеринарии [1]. В пчеловодстве данным препаратом обрабатывают ульи для защиты от паразитических клещей Varroa, которые вызывают у пчел заболевание варраотоз [2]. Такая практика может приводить к загрязнению меда. Амитраз, попадая в организм человека, оказывает токсическое воздействие: могут наблюдаться низкое кровяное давление, гипотермия, летаргия, анорексия, атаксия, судороги, мидриаз, рвота, высокий уровень глюкозы в крови и расстройства пищеварительного тракта, нарушение репродуктивной системы [1]. Для контроля безопасности меда установлен максимально допустимый уровень остаточного содержания амитраза – 200 мкг/кг [3]. Для рутинного контроля продукции необходимы методы, включающие быструю, нетрудоемкую и эффективную пробоподготовку. Наиболее распространенной реализацией данного подхода является метод QuEChERS («Quick Easy Cheap Effective Rugged Safe») в сочетании с методами масс-спектрометрии [2, 4–6]. Однако QuEChERS является «быстрым» лишь при использовании готовых наборов, в отсутствие которых необходимо затратить много времени на подготовку к анализу взвешивая соли и сорбенты для каждого образца. Помимо этого, реализация метода QuEChERS предполагает использование дорогостоящих реактивов (PSA (primary secondary amine, смесь первичных и вторичных аминов), безводного сульфата магния).

Таким образом, разработка удобного в исполнении и доступного для рутинных исследований метода определения амитраза в меде является актуальной задачей, для достижения которой целесообразно использовать простую в реализации жидкость-жидкостную экстракцию. Поскольку неполярный амитраз крайне мало растворим в воде и хорошо в органических растворителях [7, 8], он может быть селективно извлечен *н*-гексаном из водных растворов меда. С учетом нестабильности амитраза в водных растворах с низкими значениями pH [9] мед необходимо изначально растворять в растворах со щелочным pH. Подходящим для поддержания необходимого уровня pH является аммиак, поскольку он летуч и не приводит к загрязнению интерфейса ионизации масс-спектрометра даже в случае «захвата» водной фазы при отборе органического слоя.

Цель – разработать и валидировать экспрессную, селективную и доступную методику определения амитраза в меде с использованием жидкость-жидкостной экстракции для извлечения аналита и метода ВЭЖХ–МС/МС (высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией) для его инструментального определения.

Материалы и методы. В качестве стандартных образцов использовали амитраз (рис. 1) 99,8 мас.% производства фирмы Sigma-Aldrich (США) и амитраз-D_3 99,5 мас.% производства фирмы Witega (Германия). Структурная формула амитраза представлена на рис. 1.

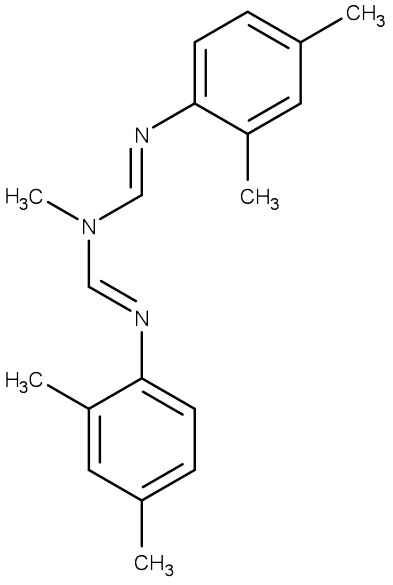


Рис. 1. Структурная формула амитраза

Fig. 1. Structural formula of amitraz

Применяли *н*-гексан для ВЭЖХ (≥ 96 %, Carlo Erba, Франция); ацетонитрил для ВЭЖХ (≥ 99,9 %, Carlo Erba, Франция), муравьиную кислоту (98 %, Acros Organics, Бельгия), аммиак водный ч. д. а. (АО «База № 1 Химреактивов», Россия). Деионизированную воду получали с помощью системы очистки воды Easy pure II RF/UV (Thermo Scientific, США). Образцы меда с частных пасек (гречишный, цветочный, разнотравье), не содержащие амитраз, которые были предварительно проанализированы для подтверждения отсутствия в них остатков инсектицида.

Использовали весы аналитические AS 220/C/2/N (Radwag Wagi Elektroniczne, Польша), электровстряхиватель Multi Reax (Heidolph, Германия), центрифугу охлаждаемую Sigma 3-18K (Sigma Laborzentrifugen, Германия), систему упаривания растворителей Turbo Vap (Biotage, Великобритания), шприцевые фильтры из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,2 мкм диаметром 15 мм (Agilent Technologies, Германия) и диаметром 13 мм (Macherey-Nagel, Германия).

Количественное определение амитраза проводили методом ВЭЖХ–МС/МС с помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектором Agilent 6410

(Agilent Technologies, Германия). В качестве неподвижной фазы использовали обращенно-фазовую колонку Zorbax SB C18 длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм, с зернением сорбента 3,5 мкм (Agilent Technologies, США). Компонентами подвижной фазы являлись: 0,1 %-ный раствор муравьиной кислоты в воде (А) и ацетонитрил (В). Режим градиентного элюирования: от 0 до 0,3 мин – 50 об.% В, от 0,3 до 0,8 мин – от 50 до 95 об.% В, от 0,8 до 7,0 мин – 95 об.% В, от 7,0 до 7,1 мин – от 95 до 50 об.% В, от 7,1 до 13,0 мин – 50 об.% В. Скорость потока подвижной фазы – 0,3 мл/мин. Температура термостата колонки – 40 °С. Объем ввода пробы – 5 мкл. Параметры масс-спектрометрического определения: ионизация электрораспылением в режиме регистрации положительно заряженных ионов, напряжение на капилляре – 4000 В, температура газа десольватации – 350 °С, расход газа для десольватации – 560 дм^3/ч, давление на распылителе – 45 psi (310 кПа). Параметры воздействия на ионы амитраза и амитраза-D_3 в режиме MRM (значения *m/z* родительских и дочерних ионов, соответствующие значения энергии соударений) представлены в табл. 1.

Таблица 1. **Параметры воздействия на ионы амитраза и амитраза-D_3 в режиме MRM**

Table 1. **Parameters of exposure on amitraz and amitraz-D_3 ions in the MRM mode**

Наименование вещества	*m/z* родительского иона	*m/z* дочернего иона	Энергия соударений, В
Амитраз	294	163	13
	294	122	34
	294	107	50
Амитраз-D_3	297	166	14

Подготовка образцов меда. К навеске меда массой 1,0 г, взвешенной в полипропиленовой пробирке вместимостью 15 см^3, вносили аликвоту раствора амитраза-D_3 в качестве внутреннего стандарта. Затем приливали 5 см^3 водного раствора аммиака одной из концентраций – 90, 100 либо 100 мМ – и перемешивали с помощью электровстряхивателя до растворения меда. Добавляли 5 см^3 *н*-гексана и встряхивали в течение 3, 4 и 5 мин. Далее пробы центрифугировали в течение 4 мин при 7000–10000 об/мин и 5–15 °С. Отбирали органический слой в чистую пробирку. Для части проб проводили экстрагирование амитраза второй порцией *н*-гексана объемом 4 мл и получали объединенный экстракт. Органический экстракт упаривали в токе азота при 30–35 °С с использованием системы упаривания растворителей до влажного сухого остатка. Остаток растворяли при перемешивании в течение 5 мин в 1 см^3 ацетонитрила, приливали 1 см^3 100 мМ водного раствора аммиака, перемешивали в течение 2–3 мин.

При проведении валидации методики оценивали селективность, инструментальный предел определения, матричный эффект, общую эффективность процесса, предел определения, градуировочные графики (линейность), устойчивость методики, повторяемость, внутрилабораторную воспроизводимость, смещение, неопределенность результатов.

Для проверки селективности метода проводили анализ трех образцов меда. На полученных хроматограммах проверяли наличие сигналов, которые потенциально могли бы искажать пики дочерних ионов амитраза и его дейтерированной формы.

Инструментальный предел определения *iLOQ* оценивали для каждого из дочерних ионов амитраза согласно [10] по формуле:

$$iLOQ = 10\frac{s_o}{b}, \quad (1)$$

где s_o – стандартное отклонение остатков градуировочного графика, усл. ед.; b – коэффициент регрессии градуировочного графика, усл. ед.$\cdot$ (нг/мл)$^{-1}$. Для расчета s_o и b строили градуировочные графики в диапазоне концентраций, охватывающем ожидаемые величины предела.

Для оценивания матричного эффекта *ME* и общей эффективности процесса *PE* (включает абсолютную степень извлечения и матричный эффект) использовали растворы амитраза одинаковых приписанных концентраций: растворы в чистом растворителе (solvent standard); матричные растворы, полученные внесением амитраза к навеске чистой пробы меда перед началом экстрагирования (pre-extraction standard); матричные растворы, полученные внесением амитраза к навеске чистой пробы меда после завершения пробоподготовки (post-extraction standard).

Оценки *PE* и *ME* получали тремя способами:

1) через сравнение значений углов наклона соответствующих градуировочных графиков *b*:

$$ME = \frac{b_{post-extraction\ standard}}{b_{solvent\ standard}} 100, \quad (2)$$

$$PE = \frac{b_{pre-extraction\ standard}}{b_{solvent\ standard}} 100; \quad (3)$$

2) посредством сравнения рассчитанных концентраций *C*:

$$ME = \frac{C_{post-extraction\ standard}}{C_{solvent\ standard}} 100, \quad (4)$$

$$PE = \frac{C_{pre-extraction\ standard}}{C_{solvent\ standard}} 100; \quad (5)$$

3) на основании сравнения площадей хроматографических пиков *S*:

$$ME = \frac{S_{post-extraction\ standard}}{S_{solvent\ standard}} 100, \quad (6)$$

$$PE = \frac{S_{pre-extraction\ standard}}{S_{solvent\ standard}} 100. \quad (7)$$

Поскольку величины *PE* и *ME* могут быть различными для разного уровня содержания аналита в пробе, готовили растворы амитраза следующих концентраций: растворы в смеси ацетонитрил – 100 мМ водный раствор аммиака концентрациями 2,5; 5,0; 12,5; 40,0; 70,0; 95,0 и 125,0 нг/мл (solvent standards) и матричные растворы с такими же приписанными концентрациями амитраза в итоговых растворах, которые соответствуют содержанию амитраза в меде 5,0; 10,0; 25,0; 80,0; 140,0; 190,0 и 250,0 мкг/кг (pre-extraction standards и post-extraction standards). Каждый раствор, приготовленный в двух параллелях, содержал также амитраз-D_3 с одинаковыми приписанными концентрациями.

Предел определения *LOQ* амитраза в меде оценили на основании полученных значений инструментального предела определения и общей эффективности процесса:

$$LOQ = iLOQ \frac{100}{PE}. \quad (8)$$

Градиуровочные растворы амитраза готовили в смеси ацетонитрил – 100 мМ водный раствор аммиака концентрациями 2,5; 5,0; 12,5; 40,0; 70,0; 95,0 и 125,0 нг/мл (соответствуют массовой доле амитраза в меде 5,0; 10,0; 25,0; 80,0; 140,0; 190,0 и 250,0 мкг/кг). Строили градуировочные графики в различных диапазонах: от 5 до 250 мкг/кг, от 5 до 140 мкг/кг, от 5 до 80 мкг/кг, от 5 до 25 мкг/кг и от 25 до 250 мкг/кг. Устанавливали зависимость относительной площади пика *y* (отношение площадей пиков амитраза и амитраза-D_3) от соответствующей относительной концентрации *x* (отношение концентрации амитраза к концентрации амитраза-D_3). Рассчитывали коэффициенты регрессии для зависимостей типа $y = a + bx$ и типа $y = bx$ при установлении не значимого отличия от нуля свободного коэффициента регрессии *a*. Линейность проверяли путем сравнения дисперсий «неадекватной аппроксимации» *MSSL* и «случайности» *MSSP* с помощью критерия Фишера $F_{lack} = MSSL/MSSP$ [11]. Рассчитывали также значения коэффициента детерминации R^2. Оценивание градуировочных графиков проводили для каждой серии исследований.

Проверку устойчивости методики к изменению концентрации водного раствора аммиака и продолжительности экстрагирования, а также к количеству экстракций проводили сравнивая средние значения результатов, полученных в заданных условиях, с помощью критерия Стьюдента. Полученное значение *t* сравнивали с критическим значением двустороннего распределения Стьюдента t_{crit} для уровня доверия 0,95 (уровня значимости 0,05) и числа степеней свободы $f = 4$: $t_{crit} = 2{,}8$. Значение $t < t_{crit}$ свидетельствовало о том, что изменение фактора не значимо влияет на получаемые результаты, значение $t \geq t_{crit}$ – о том, что влияние значимо.

Повторяемость, внутрилабораторная воспроизводимость и смещение изучали с использованием трех образцов меда (p = 3). В каждый из образцов вносили стандарт амитраза из расчета его содержания в меде γ = 6, 120 и 220 мкг/кг соответственно и стандарт амитраза-D_3 на уровне содержания 200 мкг/кг. Для каждого k-го ($k = \overline{1, p}$) образца меда на каждом уровне было проведено по 6 определений (n_k = 6).

Содержания амитраза на уровне внесения 6 мкг/кг рассчитывали по градуировочным графикам в диапазоне от 5 до 25 мкг/кг, на уровне 120 мкг/кг – от 25 до 250 мкг/кг, на уровне 220 мкг/кг – от 25 до 250 мкг/кг.

Результаты на каждом уровне внесения для каждого образца меда проверяли на выбросы по критерию Граббса: все результаты были корректными ($n_k = n$ = 6). В качестве оценок стандартного отклонения повторяемости s_r использовали средневзвешенные стандартные отклонения, рассчитанные на основании значений, полученных для каждого образца меда s_k:

$$s_k = \sqrt{\frac{1}{n_k - 1}\sum_{i=1}^{n_k}(x_{ki} - \overline{x}_k)^2}, \tag{9}$$

$$s_r = \sqrt{\frac{1}{p}\sum_{k=1}^{p} s_k^2}. \tag{10}$$

Стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости s_{RW} рассчитывали следующим образом:

$$s_{RW} = \sqrt{s_r^2 + s_L^2}, \tag{11}$$

где

$$s_L^2 = \frac{s_d^2 - s_r^2}{n}, \tag{12}$$

$$s_d^2 = \frac{1}{p-1}\sum_{k=1}^{p} n(\overline{x}_k - \overline{x})^2, \tag{13}$$

где $\overline{x}_k$ – среднее арифметическое результатов, полученных для k-го образца на заданном уровне внесения; $\overline{x}$ – среднее арифметическое всех результатов, полученных для всех образцов меда на заданном уровне внесения.

Правильность количественно оценивали по величине смещения $bias_k$, которое строго не равноценно ни (1 – R), ни (1 – PE) поскольку для количественного определения использовали метод внутреннего стандарта

$$bias_k = \overline{x}_k - \gamma. \tag{14}$$

Для установления значимости отличия $bias_k$ от 0 применяли статистический критерий t:

$$t = \frac{|\,bias_k\,|}{\sqrt{\frac{s_{rk}^2}{n_k} + u(\gamma)^2}}, \tag{15}$$

где u(γ) – неопределенность приписанного значения содержания амитраза в пробах с внесением, рассчитанная на основании механизма приготовления проб.

Полученное значение t сравнивали с критическим значением двустороннего распределения Стьюдента t_{crit} для уровня доверия 0,95 (уровня значимости 0,05) и числа степеней свободы $f = n_k$–1: t_{crit} = 2,6. Значение $t < t_{crit}$ свидетельствовало о том, что смещение не значимо отличается от нуля, значение $t \geq t_{crit}$ – о том, что смещение значимо.

Суммарную стандартную неопределенность u_c для каждого уровня рассчитывали согласно [12] на основании оценок неопределенности, связанной со случайными факторами – стандартного отклонения внутрилабораторной воспроизводимости s_{RW}, и неопределенности, обусловленной возможным смещением u(*bias*):

$$u_c = \sqrt{s_{RW}^2 + u(bias)^2}. \tag{16}$$

Неопределенность, обусловленную возможным смещением *u*(*bias*), оценивали для каждого уровня внесения следующим образом:

$$u(bias) = \sqrt{RMS_{bias}^2 + u(\gamma)^2}, \quad (17)$$

где RMS_{bias} – среднее квадратичное индивидуальных значений смещения $bias_k$:

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{1}{p}\sum_{k=1}^{p} bias_k^2}, \quad (18)$$

$$bias_k = \bar{x}_k - \gamma. \quad (19)$$

Величину расширенной неопределенности *U* (*P* = 95 %, *k* = 2) рассчитывали по формуле:

$$U = 2u_c. \quad (20)$$

Результаты и их обсуждение. Предварительно косвенно экспериментально установлено, что степень извлечения амитраза *н*-гексаном из водной фазы составляет более 99,9 %. Оценка получена через определение растворимости аналита в *н*-гексане. Так было показано, что данный растворитель является наиболее селективным, оптимальным экстрагентом, поскольку одновременно обеспечивает достаточную эффективность извлечения амитраза и отделение компонентов матрицы меда (сахара, белки и аминокислоты, минеральные вещества). Получаемые экстракты нет необходимости подвергать дополнительной очистке. Таким образом, использование других, более полярных, чем *н*-гексан, растворителей нецелесообразно.

Для достижения высокой селективности метода количественное определение амитраза проводили по основному наиболее интенсивному дочернему иону (*m*/*z* 163) при условии подтверждения идентификации по двум другим дочерним ионам (*m*/*z* 122 и 107). Также необходимым условием идентификации являлось соответствие времени удерживания в образцах времени, установленному по градуировочным растворам. Так, среднее время удерживания амитраза и амитраза-D_3, полученное при анализе градуировочных растворов, составило 5,78 и 5,74 мин соответственно. Хроматограммы, полученные для градуировочного раствора амитраза концентрацией 2,5 нг/мл, представлены на рис. 2.

Время удерживания в образцах не отклонялось относительно установленного более чем на 0,02 мин, что соответствует допустимому отклонению, равному ±0,1 мин, согласно рекомендации [13]. Свидетельством того что разработанный метод селективный, явилось отсутствие на хроматограммах, полученных для образцов трех видов меда, сигналов, превышающих уровень шума вблизи времени удерживания амитраза. Полученные хроматограммы для гречишного меда представлены на рис. 3.

Оценка инструментального предела определения *iLOQ* амитраза для регистрации основного перехода 294→163 составила 0,03 нг/мл, перехода 294→122 – 0,33 нг/мл, перехода 294→107 – 0,04 нг/мл. При этом величина отношения сигнал/шум (*S*/*N*) составляла не менее 10 при более низких концентрациях амитраза: для перехода 294→163, начиная с концентрации 0,0125 нг/мл, для переходов 294→122 и 294→107 – с 0,0250 нг/мл. Величину *iLOQ* приняли равной 0,33 нг/мл как наибольшей из всех полученных оценок. Данные значения оценок величины матричного эффекта *ME*, рассчитанные тремя способами, приведены табл. 2.

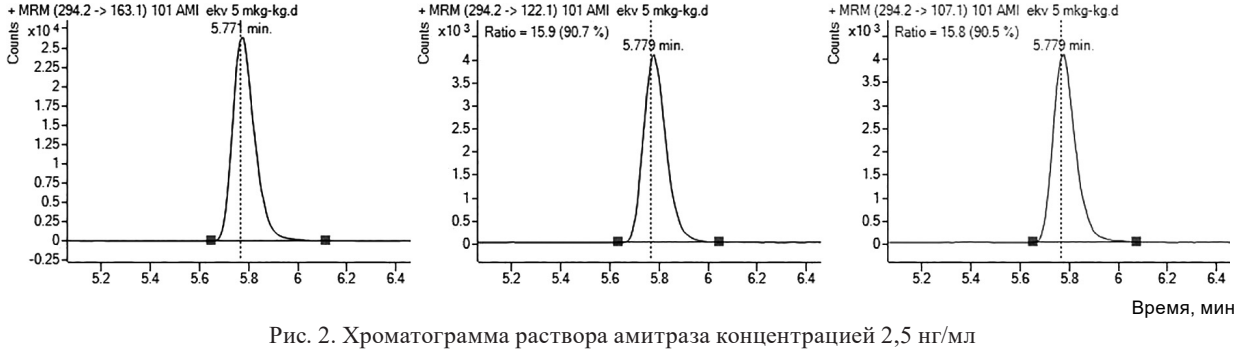


Рис. 2. Хроматограмма раствора амитраза концентрацией 2,5 нг/мл

Fig. 2. Chromatogram of amitraz solution with the concentration of 2,5 ng/ml

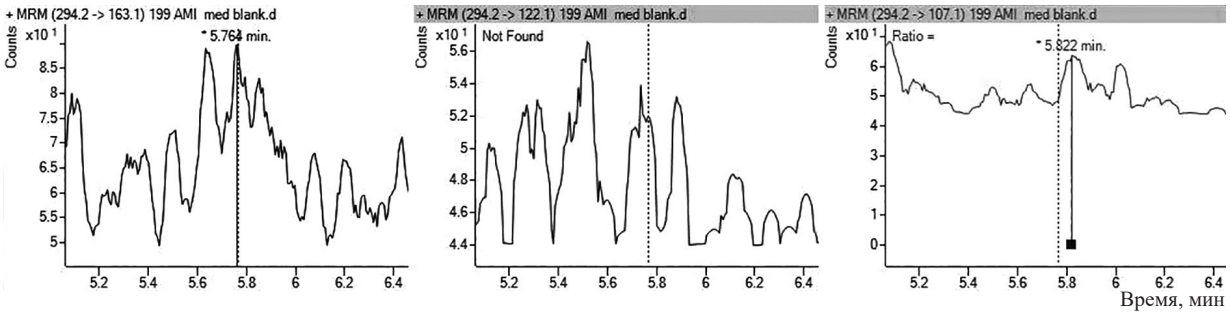


Рис. 3. Хроматограмма образца гречишного меда

Fig. 3. Chromatogram of the buckwheat honey sample

Т а б л и ц а 2. **Оценки величины матричного эффекта**

T a b l e 2. **Estimates of the matrix effect magnitude**

Концентрация амитраза в растворе, нг/мл	Массовая доля амитраза в меде, мкг/кг	*ME*, %		
		сравнение значений углов наклона градуировочных графиков	сравнение рассчитанных концентраций	сравнение площадей хроматографических пиков
2,5	5,0	98	100	102
5,0	10,0		97	99
12,5	25,0		98	97
40,0	80,0	100	100	101
70,0	140,0		97	94
95,0	190,0		98	99
125,0	250,0		100	100

Как видно из табл. 2, оценки, полученные через сравнения углов наклона градуировочных графиков, составили 98 и 100 %. Среднее арифметическое оценок, рассчитанных по величинам концентрации, составило 99 % со стандартным отклонением 1 %. Среднее арифметическое значений, рассчитанных по площадям хроматографических пиков, составило 99 % со стандартным отклонением 3 %. Таким образом, оценки матричного эффекта, полученные тремя различными подходами, близки, зависимости их величин от концентрации не наблюдали. Средняя величина эффективности процесса для дейтерированной формы аналита составила 101 %, стандартное отклонение – 3 %. Значительного матричного эффекта не зафиксировано. Рассчитанные оценки величины эффективности процесса *PE* приведены табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что оценки эффективности процесса, полученные сравнением углов наклона градуировочных графиков, составили 86 и 81 %. Среднее арифметическое оценок, рассчитанных по величинам концентрации, составило 79 % (стандартное отклонение 3 %). Среднее арифметическое значений, рассчитанных по площадям хроматографических пиков, – 81 % (стандартное отклонение 2 %). Оценки эффективности процесса, полученные с помощью трех подходов, близки, зависимости их величин от концентрации не зафиксировано. Средняя величина эффективности процесса для амитраза-D_3 составила 81 %, стандартное отклонение – 1 %. Средние оценки *PE* по хроматографическим пикам амитраза и амитраза-D_3 равны, что дает возможность количественного определения амитраза в меде методом внутреннего стандарта с использованием внешней калибровки без применения матричных градуировочных растворов.

Значения предела определения амитраза в меде *LOQ*, рассчитанные на основании оценок *iLOQ* и *PE*, составили 0,41 нг/мл (по среднему *PE* = 81 %) и 0,44 нг/мл (по наименьшему полученному значению *PE* = 75 %), что соответствует массовой доли амитраза в меде 0,8 и 0,9 мкг/кг соответственно. Результаты анализа градуировочных графиков представлены в табл. 4.

Данные табл. 4 показывают, что в большинстве случаев коэффициент *a* не значим (*a* = 0). Согласно результатам проверки линейности по критерию Фишера, для всех графиков не было оснований признавать непригодной линейную модель. Значения коэффициента детерминации

Т а б л и ц а 3. **Оценки величины эффективности процесса**

T a b l e 3. **Estimates of the process efficiency magnitude**

Концентрация амитраза в растворе, нг/мл	Массовая доля амитраза в меде, мкг/кг	*PE*, %		
		сравнение значений углов наклона градуировочных графиков	сравнение рассчитанных концентраций	сравнение площадей хроматографических пиков
2,5	5,0	86	76	79
5,0	10,0		79	81
12,5	25,0		84	83
40,0	80,0	81	75	81
70,0	140,0		81	83
95,0	190,0		78	77
125,0	250,0		80	82

Т а б л и ц а 4. **Результаты анализа градуировочных графиков**

T a b l e 4. **Results of the analysis of calibration curves**

Номер серии	Диапазон концентраций, нг/мл	Количество градуировочных уровней	*a*	*b*	R^2	Линейность
1	2,5–125	7	0	0,8511	0,999	Линейный
2	2,5–125	7	0	0,8508	0,999	
3	2,5–125	7	0	0,8544	0,999	
1	2,5–70	5	0	0,8704	0,999	Линейный
2	2,5–70	5	0	0,8287	0,999	
3	2,5–70	5	0	0,8466	1,000	
1	2,5–40	4	0	0,8887	0,998	Линейный
2	2,5–40	4	0	0,8014	1,000	
3	2,5–40	4	0	0,8580	0,999	
1	2,5–12,5	3	–0,003	0,8445	0,999	Линейный
2	2,5–12,5	3	0	0,7966	0,998	
3	2,5–12,5	3	–0,002	0,8436	0,999	
1	12,5–125	5	0	0,8512	0,999	Линейный
2	12,5–125	5	0	0,8509	0,999	
3	12,5–125	5	0	0,8545	0,999	

R^2 составили от 0,998 до 1,000. Обратно рассчитанные по полученным графикам концентрации всех градуировочных растворов не отклонялись от приписанных значений более чем на 15 %. Таким образом, все графики пригодны для количественного определения, в том числе график, построенный в широком диапазоне концентраций от 2,5 до 125 нг/мл. Тем не менее с целью снижения неопределенности получаемых результатов предпочтительней использовать график в более узком диапазоне, охватывающем содержание амитраза в образце, полученном по не менее чем трем точкам. Результаты расчета *t*-критерия для проверки устойчивости методики приведены в табл. 5.

Согласно табл. 5 ($t_{crit} = 2,8$), методика устойчива к изменению концентрации аммиака в растворе для растворения меда в диапазоне от 90 до 110 мМ (значения *t* составили от 0,5 до 1,6) и к изменению продолжительности экстрагирования *н*-гексаном в диапазоне от 3 до 5 мин (значения *t* составили от 0,4 до 1,2). Уменьшение количества экстракций характеризовалось значениями *t*-критерия ниже критического для уровней внесения 120 и 220 мкг/кг (0,7 и 1,6 соответственно), на уровне внесения 6 мкг/кг критерий $t = t_{crit} = 2,8$, что давало возможность сделать заключение

Таблица 5. **Результаты расчета *t*-критерия для проверки устойчивости метода**

Table 5. **The results of the *t*-criterion calculation for the method robustness test**

Фактор	Уровень внесения амитраза, мкг/кг	Разница средних, мкг/кг	Стандартная ошибка SE, мкг/кг	*t*
Время экстрагирования	6	0,27	0,17	1,6
	120	2,59	2,28	1,1
	220	4,32	8,01	0,5
Концентрация аммиака	6	0,13	0,11	1,2
	120	1,55	4,43	0,4
	220	6,56	6,65	1,0
Количество экстракций	6	0,15	0,05	2,8
	120	2,57	3,54	0,7
	220	5,08	3,21	1,6

о значимом влиянии количества экстракций на получаемые результаты. Однако, поскольку разница между средними, полученными при разном количестве экстракций, значительно ниже оцененной расширенной неопределенности результатов, а также учитывая, что результаты, полученные с использованием одностадийного экстрагирования, учли при расчете неопределенности измерений, приняли решение о приемлемости однократного экстрагирования амитраза.

Полученные относительные значения смещения $bias_k$ для каждого уровня внесения по каждому образцу меда и результаты проверки значимости смещения представлены в табл. 6.

Таблица 6. **Относительные значения смещения, проверка значимости смещения**

Table 6. **Relative bias values, bias significance checking**

k	6 мкг/кг			120 мкг/кг			220 мкг/кг		
	bias, %	*t*	сравнение с t_{crit}	*bias*, %	*t*	сравнение с t_{crit}	*bias*, %	*t*	сравнение с t_{crit}
1	1,6	0,5	$t < t_{crit}$	3,9	1,5	$t < t_{crit}$	5,6	1,9	$t < t_{crit}$
2	–8,2	2,9	$t > t_{crit}$	–1,8	0,6	$t < t_{crit}$	2,5	0,8	$t < t_{crit}$
3	–0,6	0,2	$t < t_{crit}$	3,5	1,2	$t < t_{crit}$	4,5	1,7	$t < t_{crit}$

Оценки смещения изменялись в диапазоне от –8,2 до 5,6 %, что соответствует критерию [13]: средние значения смещения должны принадлежать интервалу от –30 до +20 %. На всех уровнях внесения с использованием каждого из трех видов меда величины смещения не значимо отличались от нуля, за исключением одной, полученной для второго образца меда с внесением амитраза на уровне 6 мкг/кг. Учитывая, что фактическое значение смещения (–8,2 %) вошло в расчет неопределенности измерений через RMS_{bias} и расширенная неопределенность практически в два раза превышает рассматриваемое значение смещение, то нет необходимости использовать поправочный коэффициент [14].

Результаты оценивания относительных значений стандартного отклонения повторяемости s_r и внутрилабораторной воспроизводимости s_{RW}, среднеквадратичного смещения RMS_{bias}, суммарной стандартной неопределенности u_c и расширенной неопределенности U приведены в табл. 7.

Таблица 7. **Результаты оценивания относительных значений стандартного отклонения повторяемости и внутрилабораторной воспроизводимости, среднеквадратичного смещения, неопределенности результатов**

Table 7. **The results of evaluating the relative values of the standard deviation of repeatability and within-laboratory reproducibility, the root mean square bias, the uncertainty of the results**

Уровень, мкг/кг	s_r, %	s_{RW}, %	RMS_{bias}, %	*u(γ)*, %	*u(bias)*, %	u_c, %	*U*, %
6	2,8	5,9	4,8	2,6	5,5	8,0	16
120	3,4	4,3	3,2	2,5	4,1	6,0	12
220	3,3	3,3	4,4	2,5	5,0	6,1	12

Значения стандартного отклонения повторяемости составили от 2,8 до 3,4 %, стандартного отклонения внутрилабораторной воспроизводимости – от 3,3 до 5,9 %, что удовлетворяет критерию [13]: величины s_r и s_{RW} не должны превышать 20 %.

Полученные оценки расширенной неопределенности результатов составили 12 % для уровней внесения 120 и 220 мкг/кг и 16 % для содержания амитраза на уровне 6 мкг/кг.

Таким образом, на основании проведенных исследований и статистической обработки полученных результатов разработали следующую методику определения амитраза в меде. К навеске меда массой 1,0 г, взвешенной в полипропиленовой пробирке вместимостью 15 см^3, вносили аликвоту раствора амитраза-D_3 в качестве внутреннего из расчета его содержания в меде 200 мкг/кг. Приливали в 5 см^3 (90±10) мМ водного раствора аммиака и перемешивали с помощью электровстряхивателя до растворения меда. Затем к раствору меда приливали 5 см^3 *н*-гексана и встряхивали в течение 3±1 мин. Далее пробы центрифугировали в течение 4 мин при 7000–10000 об/мин при 5–15 °С. Отбирали органический слой в чистую пробирку и упаривали в токе азота при 30–35 °С с использованием системы упаривания растворителей до влажного сухого остатка. Остаток растворяли при перемешивании в течение 5 мин в 1 см^3 ацетонитрила, приливали 1 см^3 100 мМ водного раствора аммиака и перемешивали в течение 2–3 мин. Полученный раствор фильтровали через мембранный шприцевой фильтр из регенерированной целлюлозы в виалу для исследования методом ВЭЖХ–МС/МС. Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта с использованием внешней градуировки. Готовили градуировочные растворы в смеси ацетонитрил – 100 мМ водный раствор аммиака концентрациями амитраз 2,5; 5,0; 12,5; 40,0; 70,0; 95,0 и 125,0 нг/мл (соответствуют массовой доле амитраза в меде 5,0; 10,0; 25,0; 80,0; 140,0; 190,0 и 250,0 мкг/кг) и концентрацией дейтерированной формы амитраза 100 нг/мл (200 мкг/кг). Содержания амитраза в образце рассчитывали по графику, построенному по не менее чем трем уровням, охватывающим содержание амитраза в образце.

Заключение. Разработана селективная, экспрессная, простая в исполнении, приемлемая для рутинных исследований методика определения амитраза в меде, основанная на жидкость-жидкостной экстракции и количественном определении методом ВЭЖХ–МС/МС. Получаемые экстракты достаточно чистые и не требуют дополнительной очистки. Для реализации методики необходимы только широкодоступные реактивы и материалы. В процессе валидации методики оценены селективность, инструментальный предел определения, матричный эффект, общая эффективность процесса, предел определения, линейность, устойчивость методики, повторяемость, внутрилабораторную воспроизводимость, смещение, неопределенность результатов.

Список использованных источников

1. Amitraz. Veterinary Toxicology. Basic and Clinical Principles / ed. R. C. Gupta. – 3d ed. – Academic Press, 2018. – P. 525–531. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00041-6

2. Development and validation of modified QuEChERS method coupled with LC-MS/MS for simultaneous determination of cymiazole, fipronil, coumaphos, fluvalinate, amitraz, and its metabolite in various types of honey and royal jelly / W. Zheng [et al.] // J. Chromatogr. B. – 2018. – Vol. 1072. – P. 60–69. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.11.011

3. О безопасности пищевой продукции: ТР ТС 021/2011: принят 09.12.2011 : вступ. в силу 01.07.2013 / Совет Евраз. экон. комис. – Минск : Энергопресс, 2021. – 144 с

4. Analysis of ‘‘Amitraz (sum)’’ in pears with incurred residues – Comparison of the approach covering the individual metabolites via LC–MS/MS with the approach involving cleavage to 2,4-dimethylaniline / J. Hepperle [et al.] // Food Chem. – 2015. – Vol. 166. – P. 240–247. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.003

5. Simultaneous determination of nine acaricides and two metabolites in comb honey by LC/MS/MS / Y. Ohba [et al.] // Food Addit. Contam.: Part A. – 2018. – Vol. 35, iss. 12. – P. 2375–2386. https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1539252

6. Multi-residue method for the determination of pesticides and pesticide metabolites in honeybees by liquid and gas chromatography coupled with tandem mass spectrometry – Honeybee poisoning incidents / T. Kiljanek [et al.] // J. Chromatogr. A. – 2016. – Vol. 1435. – P. 100–114. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.01.045

7. Solvent and Surfactant Enhanced Solubilization, Stabilization, and Degradation of Amitraz / Ch. M. van Eeden [et al.] // J. Environ. Sci. Health, Part B. – 2004. – Vol. B39, N 1. – P. 33–51. https://doi.org/10.1081/PFC-120027437

8. New QSPR study for the prediction of aqueous solubility of drug-like compounds / P. R. Duchowicz [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16, iss. 17. – P. 7944–7955. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.067

9. Kinetics and mechanism of amitraz hydrolysis in aqueous media by HPLC and GC-MS / E Corta [et al.] // Talanta. – 1999. – Vol. 48, iss. 1. – P. 189–199. https://doi.org/10.1016/S0039-9140(98)00237-9

10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [Electronic resource]. – Mode of access: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2(R1)%20Guideline.pdf. – Date of access: 01.07.2022.

11. Калибровка линейная с использованием стандартных образцов: СТБ ISO 11095-2009. – Введ. 14.07.2009. – Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2009. – 31 с.

12. Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories, Nordtest Technical Report 537, 2017 [Electronic resource]. – Mode of access: http://nordtest.info/images/documents/nt-technical-reports/NT_TR_537_edition4_English_Handbook_for_calculation_of_measurement_uncertainty_in_environmental_laboratories.pdf. – Date of access: 01.07.2022.

13. Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed SANTE/12682/2019 [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/AqcGuidance_SANTE_2019_12682.pdf. – Date of access: 01.07.2022.

14. Treatment of an observed bias (information leaflet) [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.eurachem.org/images/stories/leaflets/mu/bias_01/Eurachem_Bias_Leaflet_01_EN.pdf. – Date of access: 01.07.2022.

References

1. Gupta R. C. (ed.). Amitraz. *Veterinary Toxicology. Basic and Clinical Principles.* 3d ed. Academic Press, 2018, pp. 525–531. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811410-0.00041-6

2. Weijia Zheng, Jin-A. Park, A. M. Abd El-Aty, Seong-Kwan Kim, Sang-Hyun Cho, Jeong-min Choi, Hee Yi, Soo-Min Cho, Amer Ramadan, Ji Hoon Jeong, Jae-Han Shim, Ho-Chul Shin. Development and validation of modified QuEChERS method coupled with LC–MS/MS for simultaneous determination of cymiazole, fipronil, coumaphos, fluvalinate, amitraz, and its metabolite in various types of honey and royal jelly. *Journal of Chromatography B*, vol. 1072, 2018, pp. 60–69. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.11.011

3. Council of the Eurasian Economic Commission. TR [Customs Union Technical Regulation] TS 021/2011. *On the Safety of Food Products*. Minsk, Energopress Publ., 2021. 144 p. (in Russian).

4. Julia Hepperle, Dorothea Mack, Irina Sigalov, Sigrid Schüler, Michelangelo Anastassiades. Analysis of "Amitraz (sum)" in pears with incurred residues – Comparison of the approach covering the individual metabolites via LC–MS/MS with the approach involving cleavage to 2,4-dimethylaniline. *Food Chemistry*, vol. 166, 2015, pp. 240–247, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.003

5. Yumi Ohba, Takayuki Nakajima, Maki Kanda, Hiroshi Hayashi, Youko Matsushima, Yukiko Nakagawa, Hiroshi Koike, Chieko Nagano, Kotaro Sekimura, Kenji Otsuka, Takeo Sasamoto, Tsuneo Hashimoto. Simultaneous determination of nine acaricides and two metabolites in comb honey by LC/MS/MS. *Food Additives and Contaminants*: *Part A*, 2018, vol. 35, iss. 12, pp. 2375–2386. https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1539252

6. Tomasz Kiljanek, Alicja Niewiadowska, Stanisław Semeniuk, Marta Gaweł, Milena Borzęcka, Andrzej Posyniak. Multi-residue method for the determination of pesticides and pesticide metabolites in honeybees by liquid and gas chromatography coupled with tandem mass spectrometry–Honeybee poisoning incidents. *Journal of Chromatography A*, 2016, vol. 1435, pp. 100–114. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.01.045

7. Charmaine M. van Eeden, Wilna Liebenberg, Jan L. du Preez & Melgardt M. de Villiers. Solvent and Surfactant Enhanced Solubilization, Stabilization, and Degradation of Amitraz. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 2004, vol. 39, no. 1, pp. 33–51. https://doi.org/10.1081/PFC-120027437

8. Pablo R. Duchowicz, Alan Talevi, Luis E. Bruno-Blanch, Eduardo A. Castro. New QSPR study for the prediction of aqueous solubility of drug-like compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 16, iss. 17, pp. 7944–7955. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.067

9. Corta E., Bakkali A., Berrueta L. A., Gallo B., Vicente F. Kinetics and mechanism of amitraz hydrolysis in aqueous media by HPLC and GC-MS. *Talanta*, 1999, vol. 48, iss. 1, pp. 189–199. https://doi.org/10.1016/S0039-9140(98)00237-9

10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2(R1)%20Guideline.pdf.

11. STB ISO 11095-2009. *Linear calibration using reference materials*. Minsk, Belarusian state Institute of Standardization and Certification, 2009. 31 p. (in Russian).

12. *Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories.* Nordtest Technical Report 537, 2017. Available at: http://nordtest.info/images/documents/nt-technical-reports/NT_TR_537_edition4_English_Handbook_for_calculation_of_measurement_uncertainty_in_environmental_laboratories.pdf

13. *Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed SANTE/12682/2019.* Available at: https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/AqcGuidance_SANTE_2019_12682.pdf

14. *Treatment of an observed bias (information leaflet).* Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/leaflets/mu/bias_01/Eurachem_Bias_Leaflet_01_EN.pdf

Информация об авторах

Полоневич Анна Геннадьевна – соискатель кафедры аналитической химии. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь); ведущий химик. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gannapalanevich@gmail.com

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

Булгакова Ольга Анатольевна – химик. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mjuse@rambler.ru

Белышева Людмила Леонидовна – зав. лаб. Научно-практический центр гигиены (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: llbelysheva@gmail.com

Information about the authors

Polonevich Anna G. – Doctoral student at the Department of Analytical Chemistry. Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220030). Leading Chemist. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gannapalanevich@gmail.com

Leschev Sergey M. – Ph. D. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya str., 220030). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com

Bulhakava Volha A. – Chemist. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mjuse@rambler.ru

Belysheva Liudmila L. – Head of the Laboratory. Scientific Practical Center of Hygiene (8, Akademicheskaya Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: llbelysheva@gmail.com

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

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

BIOORGANIC CHEMISTRY

УДК 577.11
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-398-406

Поступила в редакцию 08.08.2022
Received 08.08.2022

Е. А. Улащик, Т. П. Ахламёнок, П. Ю. Борищик, О. Л. Шарко, В. В. Шманай

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ НАПРАВЛЯЮЩИХ РНК НА ПЛАНШЕТНОМ АВТОМАТИЧЕСКОМ СИНТЕЗАТОРЕ

Аннотация. Разработан протокол синтеза и подобраны подходящие реагенты для получения направляющих РНК-олигонуклеотидов для системы CRISPR/Cas на автоматическом синтезаторе ASM-2000 в масштабе 500 нмоль. Отработаны методики выделения, очистки и аналитического контроля синтетических РНК-олигонуклеотидов. С использованием улучшенной технологии получены олигонуклеотиды, являющиеся направляющими РНК для системы CRISPR Cas12a.

Ключевые слова: направляющие РНК, CRISPR Cas12a, ASM-2000, олигонуклеотиды, олигонуклеотидный синтез, ВЭЖХ

Для цитирования. Оптимизация технологии получения направляющих РНК на планшетном автоматическом синтезаторе / Е. А. Улащик [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 398–406. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-398-406

E. A. Ulashchik, T. P. Akhlamionok, P. Y. Baryshchyk, O. L. Sharko, V. V. Shmanai

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

OPTIMIZATION OF THE TECHNOLOGY FOR OBTAINING GUIDE RNA USING PLATE AUTOMATIC SYNTHESIZER

Abstract. A synthetic protocol was developed and optimal reagents have been selected for obtaining guide RNA oligonucleotides for the CRISPR/Cas system using ASM-2000 automatic synthesizer in 500 nmol scale. Methods for the isolation, purification and analytical control of synthetic RNA oligonucleotides have been developed. The improved technology has been used for preparation of guide RNAs for the CRISPR Cas12a system.

Keywords: guide RNA, CRISPR CAS12a, ASM-2000, oligonucleotides, oligonucleotide synthesis, HPLC

For citation. Ulashchik E. A., Akhlamionok T. P., Baryshchyk P. Y., Sharko O. L., Shmanai V. V. Optimization of the technology for obtaining guide RNA using plate automatic synthesizer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series,* 2022, vol. 58, no. 4, pp. 398–406 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-398-406

Введение. Синтетические РНК-олигонуклеотиды находят широкое применение в биотехнологии и медицине [1, 2]. Активно ведутся исследования таких объектов, как миРНК, аптамеры, антисмысловые олигонуклеотиды, антагомиры и направляющие РНК в системе CRISPR/Cas [3–5]. Последняя технология, используемая для редактирования генома, сейчас переживает настоящий бум [6–8]. Ключевым компонентом системы CRISPR/Cas являются синтетические направляющие РНК, которые указывают нуклеазе место разреза в двухцепочечной ДНК-мишени (рис. 1). Длина таких РНК варьируется в зависимости от типа системы CRISPR/Cas [9]. Так, с нуклеазами Cas9 используются РНК-олигонукеотиды длиной около 100 нуклеотидов, а с нуклеазами Cas12a – порядка 40 нуклеотидов [10]. Недавно для нуклеаз Cas12a был продемонстрирован сплит-эффект, позволяющий использовать усеченные фрагменты направляющих РНК [11]. В силу активного изучения технологии CRISPR/Cas возникает потребность в достаточно большом количестве синтетических направляющих РНК.

РНК-олигонуклеотидный синтез – сложный автоматизированный процесс [12]. Цикличное повторение стадий позволяет выращивать на поверхности твердофазного носителя достаточно

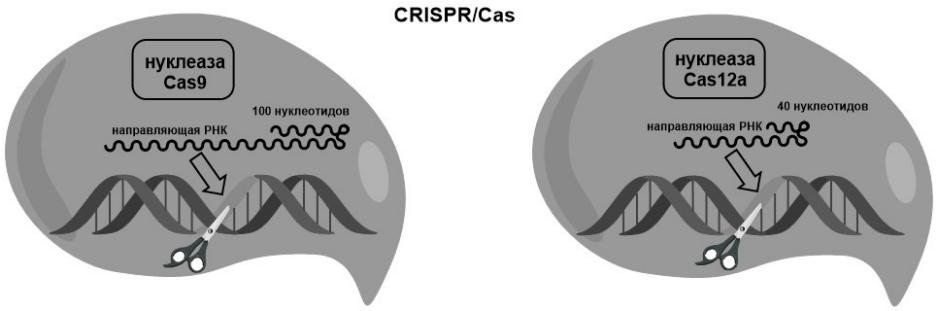


Рис. 1. Системы CRISPR/Cas и направляющие РНК

Fig. 1. CRISPR/Cas systems and guide RNAs

длинные цепи олигонуклеотидов, однако с увеличением длины цепи синтез становится более чувствительным к эффективности каждой стадии. При конденсации одного звена цепи происходят три химических реакции. Если выход каждой реакции составляет 99 %, то суммарный выход олигонуклеотида длиной 10 оснований без учета выделения и очистки составит $0{,}99^{30}$ = 74 %, длиной 20 оснований – $0{,}99^{60}$ = 55 %, длиной 40 оснований – $0{,}99^{120}$ = 30 %, длиной 100 оснований – $0{,}99^{300}$ = 5 %. Повышение выхода от 99 до 99,5 % увеличивает суммарный выход соответственно до 86 % (10), 74 % (20), 55 % (40) и 22 % (100). Чем длиннее синтезируемый олигонуклеотид, тем больше внимания необходимо уделить оптимизации протокола синтеза и состава используемых реагентов [13]. На рис. 2 изображены ключевые стадии РНК-олигонуклеотидного синтеза: стадия удаления диметокситритильных групп (деблокирование), стадия конденсации, стадия блокирования свободных ОН-групп (кэпирование, результат побочной реакции, которая не учитывалась в расчетах), стадия окисления. Так, неполное деблокирование ведет к снижению выхода и накоплению более короткого олигонуклеотида, плохо отработанная стадия конденсации способствует низкому выходу и накоплению продуктов обрыва роста цепи, плохо протекающая стадия кэпирования является причиной роста цепей с пропусками, а недо-

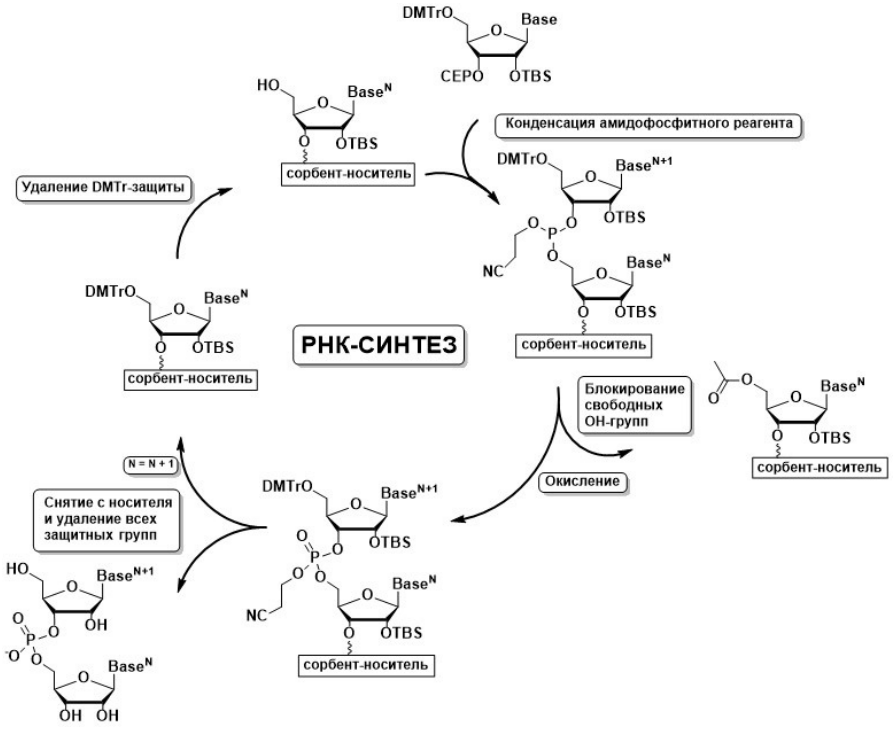


Рис. 2. Цикл автоматического РНК-синтеза

Fig. 2. Automatic RNA-synthesis cycle

окисленный фосфор является нестабильным и не выдерживает последующие стадии синтеза [14]. При синтезе длинных РНК-олигонуклеотидов необходимо не только тщательно подбирать состав реагентов, но и детально оптимизировать сам процесс синтеза для конкретного олигонуклеотидного синтезатора. Особое внимание следует уделять пост-синтетическим операциям, а именно: снятию РНК с носителя и удалению всех защитных групп, процедурам очистки и анализа синтетических олигонуклеотидов.

В данной работе улучшен подход к получению направляющих РНК-олигонуклеотидов с использованием автоматического синтезатора ASM-2000. В результате подобраны оптимальные по составу растворы реагентов, модифицированы программные протоколы производителя, отработаны условия удаления всех защитных групп с олигонуклеотидов, найдены оптимальные способы очистки и анализа синтезированных РНК.

Экспериментальная часть

Материалы, оборудование и методы. Для осуществления синтеза направляющих РНК использовали оптимизированные по составу рабочие растворы. При приготовлении растворов применяли абсолютизированные растворители. Для удаления диметокситритильной защиты использовали 3 %-ный раствор дихлоруксусной кислоты в хлористом метилене (деблокирующий раствор – Dbl); для осуществления реакции конденсации – 0,10 М и 0,075 М растворы защищенных нуклеозидных фосфорамидитов в ацетонитриле; в качестве активатора – 0,45 М раствор 5-(этилтио)-1Н-тетразола и 0,25 М раствор 5-(бензилтио)-1Н-тетразола в ацетонитриле (активатор – Act); для окисления фосфора до пятивалентного – 0,02 М раствор йода в смеси ТГФ/пиридин/вода («оксидайзер» – Oxd); в качестве кэпирующих растворов – 10 %-ный раствор уксусного ангидрида в смеси ТГФ/пиридин («кэпирующая смесь А» – Cap A) и 16 %-ный раствор N-метилимидазола в ТГФ с добавлением 3,7 % ДМАП («кэпирующая смесь В» – Cap B). В качестве носителя для олигонуклеотидного синтеза применяли стекло с контролируемым размером пор (500 Å), модифицированное 40 мкмоль/г универсального линкера. Для деблокирования РНК-олигонуклеотидов применяли 40 %-ный раствор метиламина в смеси с насыщенным раствором аммиака 1:1 (AMA), для удаления TBS-групп – $Et_3N{\cdot}3HF$. Все реагенты и растворители использовались квалификации «х. ч.» или аналогичной в случае зарубежных аналогов.

Синтез РНК осуществляли на автоматическом синтезаторе ДНК/РНК Биоссет ASM-2000. Аналитическую и препаративную ВЭЖХ проводили на хроматографе Thermo Scientific UltiMate 3000, масс-спектры записывали с помощью ВЭЖХ-МС системы (Thermo Scientific UltiMate 3000 с масс-детектором Thermo Scientific LTQ XL), тип ионизации – нагреваемый электроспрей. УФ-спектры поглощения записывали на фотометре Thermo Scientific NanoDrop One. Растворы упаривали с помощью роторного вакуумного концентратора (CentriVap Labconco).

Синтез направляющих РНК-олигонуклеотидов. Синтез осуществляли на автоматическом синтезаторе ДНК/РНК Биоссет ASM-2000 как под управлением стандартного протокола, так и с помощью модифицированной программы в масштабе 500 нмоль. Модификация программы включала в себя использование модифицированных блоков на определенных стадиях олигонуклеотидного синтеза.

Стадию удаления диметокситритильных групп (деблокирование) осуществляли путем 7-кратной подачи в реакционную колонку, загруженную твердофазным носителем, раствора деблокирующего реагента. Время контакта реагента с носителем за одну подачу − 15 с. В стандартном протоколе такая операции проводится путем 5-кратной подачи, время контакта – 10 с. Следует отметить, что удаление диметокситритильной защиты при использовании стандартного протокола неполное (можно оценить визуально по розовому окрашиванию носителя, если на данном этапе извлечь колонку с носителем).

Стадия отмывки сопел дозатора состояла из процедуры отмывки дозирующего устройства с помощью автоматической моющей системы, встроенной в ASM-2000. Процедура проводилась на каждом шаге олигонуклеотидного синтеза. В стандартном протоколе такая операция проводится лишь один раз в начале синтеза.

Стадия конденсации состояла из 2-кратного дозирования смеси растворов амидофосфитного реагента и активатора в объемном соотношении 1 : 1 в реакционную колонку, содержащую де-

блокированный нуклеотид на твердофазном носителе. Время контакта за одну подачу смеси – 3 мин, в стандартном протоколе время контакта – 35 с. При синтезе длинных РНК и использовании стандартного активатора такое время контакта неприемлемо из-за низкой эффективности стадии конденсации.

Стадия кэпирования состояла из 2-кратного дозирования смеси растворов для кэпирования Cap A и Cap B в объемном соотношении 1 : 1 в реакционную колонку. Время взаимодействия за одну подачу смеси – 30 с. В стандартном протоколе использовалось однократное дозирование с временем контакта 28 с.

Стадию окисления осуществляли путем 5-кратной подачи в реакционную колонку раствора окислителя. Время окисления за одну подачу составляло 23 с. В стандартном протоколе использовалась 2-кратная подача окислителя с временем контакта 20 с.

Вакуумный импульс был добавлен на каждой стадии олигонуклеотидного синтеза для лучшего смачивания носителя раствором соответствующего реагента. Вакуумирование колонки с твердофазным носителем в реакционной камере синтезатора осуществляли в течение 33 мс. В стандартном протоколе такая процедура отсутствует.

Деблокирование РНК. *Удаление цианоэтильных защитных групп* проводили после окончания синтеза в автоматическом режиме путем 3-кратной подачи 20 %-ного раствора диэтиламина в ацетонитриле в реакционную колонку. Время контакта за одну подачу составляло 5 мин.

Процедуры снятия с твердофазного носителя и одновременного удаления защитных групп с гетероциклических оснований осуществляли посредством воздействия смеси АМА на твердофазный носитель с олигонуклеотидом. Носитель извлекали из реакционной колонки, помещали в герметичную пробирку объемом 1,5 мл. В пробирку добавляли раствор АМА – 750 мкл, смесь выдерживали при 65 °С в течение часа. Затем раствор отделяли от носителя, помещали в пробирку объемом 1,5 мл и упаривали досуха с использованием вакуумного концентратора.

Процедуру удаления TBS-защитных групп осуществляли посредством воздействия $Et_3N{\cdot}3HF$. Остаток TBS-защищенной РНК растворяли в 63 мкл ДМСО, к этому раствору добавляли 79 мкл $Et_3N{\cdot}3HF$ и выдерживали при 65 °С в течение 2,5 ч. По завершении стадии снятия TBS-защитных групп в полученную смесь добавляли 33 мкл 3 М раствора ацетата натрия и 1 мл н-бутилового спирта. Полученную смесь перемешивали и оставляли при 0 °С на час. Затем полученный осадок центрифугировали, супернатант сливали, осадок промывали 1 мл этилового спирта и сушили в вакуумном концентраторе. Высушенный осадок растворяли в 1 мл свободной от РНКаз воды. Раствор хранили в замороженном виде при –20 °С.

Измерение количества РНК (методика А). Измерение количества проводили путем записи УФ-спектра поглощения. Для измерения 2 мкл водного раствора помещали на рабочую поверхность фотометра Thermo Scientific NanoDrop One и запускали программу записи УФ-спектра. Величина поглощения при 260 нм представляет собой количественную характеристику концентрации раствора олигонуклеотида, выраженную в оптических единицах на 1 мл (о.е./мл).

Анализ методом ВЭЖХ-ИО (методика Б). Анализ полученных РНК проводили методом ионообменной ВЭЖХ (ВЭЖХ-ИО) с использованием колонки TSKgel SuperQ-5PW (7,5 м × 7,5 см, 10 мкм) в градиенте буфера Б 0 – 47 % за 31,3 мин, 47 – 100 % за 6 мин с потоком 1 мл/мин. Буфер А: 50 мМ водный раствор Tris-HCl (pH 7,6) с добавлением 10 % ацетонитрила. Буфер Б: 600 мМ раствор $NaClO_4$ в буфере А. Для анализа отбирали аликвоту 10 мкл и разбавляли до 1 мл свободной от РНКаз водой. Образец помещали в накопитель автосамплера и вводили в автоматическом режиме.

МС анализ (методика В). Анализ методом МС проводили в автоматическом режиме с пробоподготовкой образца в процессе нанесения и анализа. Для анализа отбирали аликвоту (10 мкл) раствора РНК-олигонуклеотида и разбавляли до 100 мкл свободной от РНКаз водой. Образец помещали в накопитель автосамплера и в автоматическом режиме наносили на сорбционную колонку (DNA Pac RP 2,1 х 10 мм, 4 мкм) в потоке 0,4 мл/мин буфера Б. Сорбционную колонку промывали буфером Б 1 мин, при этом поток элюента направлялся в обход МС детектора. После удаления солей на колонку подавали 20 % буфер А в буфере Б в течение 1,5 мин, при этом поток элюента направлялся в МС-детектор на 1,3 мин анализа. Буфер А: ацетонитрил, буфер Б: 50 мМ водный раствор гексафторизопропанола (HFIP) с концентрацией диизоропилэтиламина (DIPEA) 5 мМ и содержанием ацетонитрила 5 % (pH 8,55). Запись вели в отрицательном режиме электроспрей-ионизации. Параметры МС: температура источника 350 °С, напряжение источника 2,5 кВ,

температура капилляра 380 °С, напряжение на капилляре – 42 В. Диапазон сканирования – 200–2000 а.е.м. Масс-спектр обрабатывали с использованием программ BioPharma Finder (Thermo Scientific) или ProMass (Novatia).

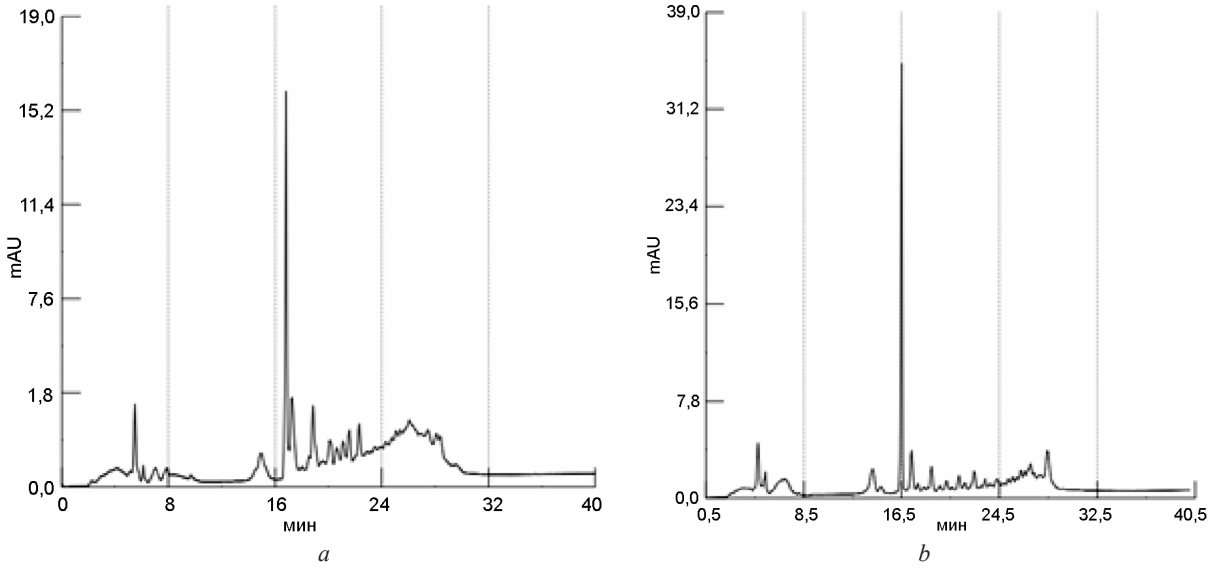
Очистка методом ВЭЖХ-ИО (методика Г). Очистку РНК проводили методом ионообменной ВЭЖХ (ВЭЖХ-ИО) с использованием колонки TSKgel SuperQ-5PW (7,5 мм × 7,5 см, 10 мкм) в градиенте буфера Б 0 – 47 % за 31,3 мин, 47 – 100 % за 6 мин с потоком 1 мл/мин. Буфер А: 50 мМ водный раствор Tris-HCl (pH 7,6) с добавлением 10 % ацетонитрила. Буфер Б: 600 мМ раствор $NaClO_4$ в буфере А. Для очистки образец разбавляли до 2 мл свободной от РНКаз водой, помещали в накопитель автосамплера и вводили в автоматическом режиме. Ориентируясь на хроматограмму, собирали фракции, соответствующие основному пику. Каждую фракцию анализировали по методике В. Целевые фракции объединяли и упаривали на вакуумном концентраторе Labconco. Упаренный РНК-олигонуклеотид растворяли в 100 мкл воды, свободной от РНКаз, и высаждали ацетоном при –5 °С. Затем полученный осадок центрифугировали, супернатант удаляли, осадок промывали 2 мл ацетона и сушили в вакуумном концентраторе. Высушенный осадок растворяли в 1 мл свободной от РНКаз воды, после чего измеряли его оптическую плотность по методике А. Полученные образцы охарактеризовали по методикам Б и В. Растворы РНК-олигонуклеотидов хранили в замороженном виде при –20 °С.

Результаты и их обсуждение

Оптимизация РНК-синтеза. Для оценки эффективности протоколов олигосинтеза была выбрана последовательность **ON1**, являющаяся направляющей РНК для нуклеазы семейства Cas12a длиной 40 нуклеотидов [1].

ON1: rUrArArUrUrUrCrUrArCrUrCrUrUrGrUrArGrArUrCrCrCrCrUrCrUrArUrUrGrArUrCrCrCrCrArCrC

Синтез длинных РНК-олигонуклеотидов на автоматическом синтезаторе ASM-2000 с использованием стандартных заводских протоколов и реагентов не приводил к удовлетворительному результату. Так, использование стандартной программы для масштаба синтеза 500 нмоль и рекомендуемых растворов позволили получить лишь смесь олигонуклеотидов с очень низким содержанием РНК нужной длины (рис. 3, *а*). Замена активатора на 5-(бензилтио)-1Н-тетразол и добавление в протокол синтеза стадии отмывки сопел дозатора позволило незначительно увеличить содержание целевого РНК-олигонуклеотида (рис. 3, *б*), однако количество коротких цепей в отно-



а *b*

Рис. 3. Аналитическая ВЭЖХ синтетической РНК (ON1) после удаления защитных групп (стандартный протокол синтеза): *а* – активатор 5-(этилтио)-1Н-тетразол, *b* – активатор 5-(бензилтио)-1Н-тетразол

Fig. 3. Analytical HPLC of synthetic RNA (ON1) after deprotection, standard synthetic protocol: *a* – activator 5-(ethylthio)-1H-tetrazole, *b* – activator 5-(benzylthio)-1H-tetrazole

шении к полноразмерному олигонуклеотиду оставалось неприемлемо большим.

Для повышения эффективности РНК-синтеза предпринят комплекс дополнительных мер по оптимизации протокола синтеза и подбору состава реагентов. Так, для повышения эффективности стадии удаления диметокситритильной защиты было увеличено время контакта носителя с деблокирующим раствором. Оценка удаления диметокситритильной группы проводилась визуально по остаточному окрашиванию носителя. При эффективной процедуре окрашивания не наблюдалось. Время конденсации было увеличено до 3 мин, процедура проводилась двукратно. Для увеличения эффективности блокирования незащищенных гидроксильных групп было увеличено время контакта с кэпирующей смесью до 2 мин (процедура проводилась 2 раза), а также использовали модифицированный по составу раствор Cap B с добавлением 3,7 % ДМАП. Добавка ДМАП существенно ускоряет реакцию ацилирования ОН-групп в олигосинтезе [15, 16]. Стадия окисления осуществлялась с использованием стандартного раствора, но с увеличенным временем контакта, что уменьшало содержание недоокисленных фосфитных групп. Для удаления защитных групп после синтеза использовали стандартные реагенты, время деблокирования раствором АМА увеличено до 60 мин для полного удаления защитных групп и линкера, остающегося после снятия цепи с универсального носителя. После оптимизации процесса РНК-синтеза на синтезаторе ASM-2000 удалось получить приемлемое соотношение основного и побочных продуктов (рис. 4). Кроме того, использование оптимизированного протокола позволило снизить рабочие концентрации амидофосфитных реагентов до 0,075 М.

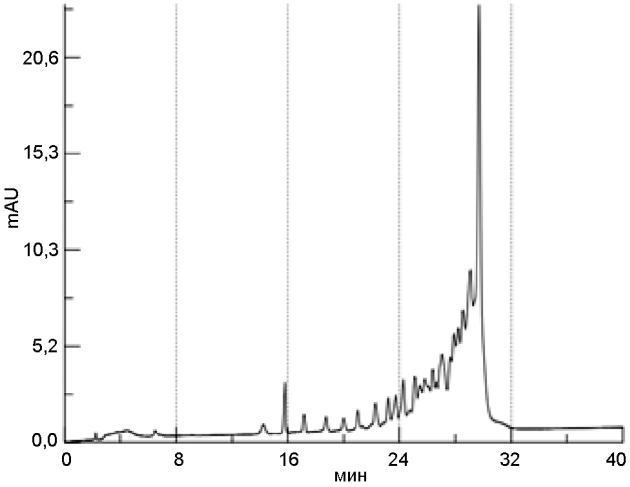


Рис. 4. Аналитическая ВЭЖХ синтетической РНК (**ON1**) после удаления защитных групп (модифицированный протокол синтеза)

Fig. 4. Analytical HPLC of synthetic RNA (**ON1**) after deprotection, modified synthetic protocol

Очистка направляющих РНК. После отработки условий синтеза РНК необходимо было подобрать подходящую методику очистки синтезированных олигонуклеотидов. Одним из распространенных подходов к очистке РНК-олигонукеотидов является ионообменная хроматография в градиенте перхлората натрия. Для создания градиента использовался 600 мМ раствор перхлората натрия в 50 мМ Tris-HCl буфере (pH 7,6). Для подбора оптимальной скорости роста градиента выполняли аналитический контроль по ВЭЖХ и оценивали эффективность разделения смеси олигонуклеотидов после синтеза. На рис. 5, *a* представлена хроматограмма, полученная при использовании градиента 0–47 % буфера Б за 15 мин. Видно, что при таком градиенте примеси плохо отделяются от основного вещества, и использование такой программы для очистки будет неэффективным. Увеличение скорости роста градиента в два раза приводило к приемлемой картине (рис. 5, *b*). На основании полученных аналитических данных была отработана препаративная методика (методика Г), которая использовалась для очистки направляющих РНК (рис. 5, *c*).

Анализ синтезированных РНК. Анализ синтезированных направляющих РНК проводили по методикам Б и В. Ионообменная ВЭЖХ с использованием перхлората натрия способствовала разрушению вторичных структур, что позволяло точнее оценить чистоту полученных объектов (рис. 6, *a*). Подтверждение правильности и целостности последовательности проводилось масс-спектрометрически (рис. 6, *b*). Особенностью масс-спектрометрического анализа являлось то, что пробоподготовка проводилась в процессе анализа. Так, сорбированный материал на колонке с обращенной фазой отмывался буфером, совместимым с масс-спектрометром, что позволяло удалить излишки солей. Дальнейший быстрый рост содержания ацетонитрила способствовал попаданию материала в МС-детектор. Полученный спектр обрабатывался программами BioPharma Finder (Thermo Scientific) и ProMass (Novatia) с использованием алгоритма деконволюции, что позволяло получить значение массы молекулярного иона (методика В).

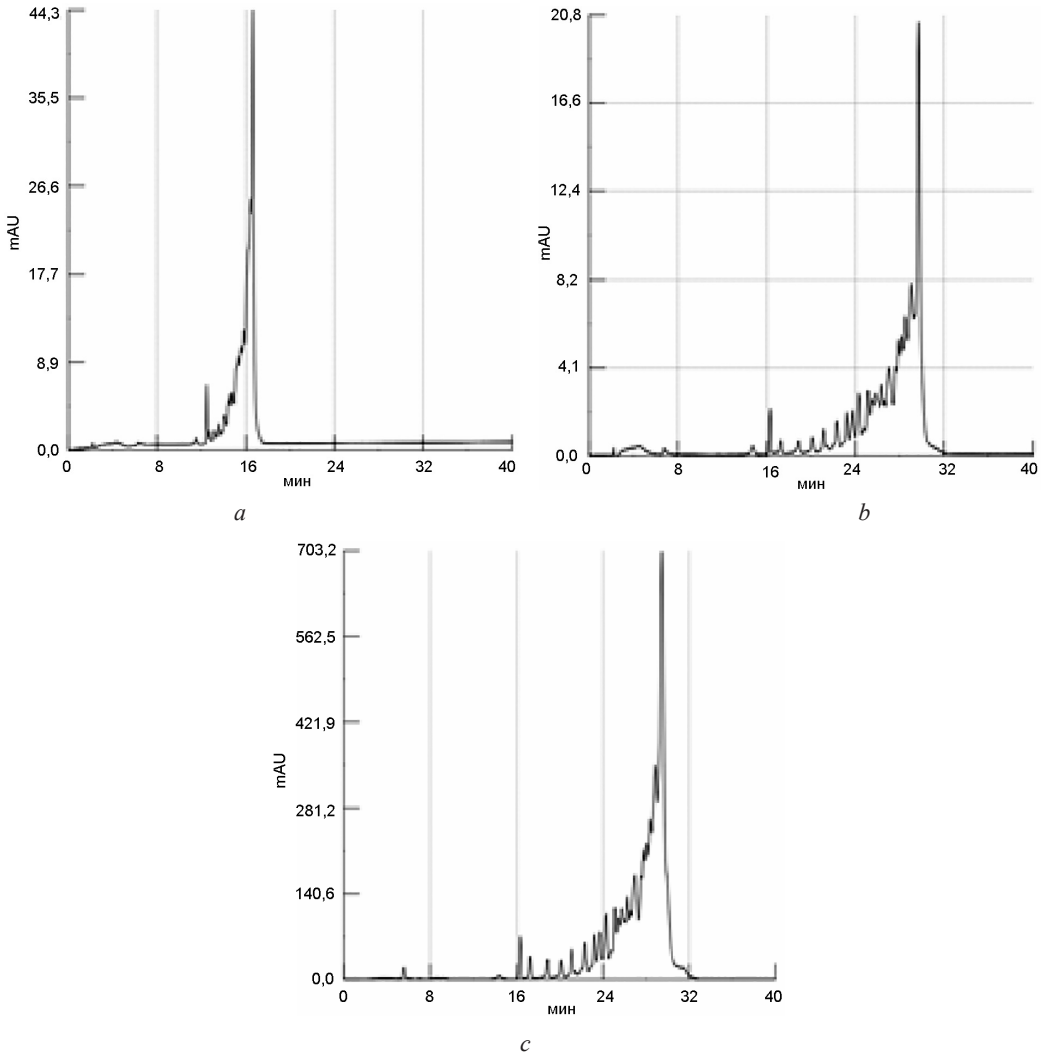


Рис. 5. Отработка условий очистки РНК (**ON1**):
a – быстрый рост градиента, *b* – медленный рост градиента, *c* – препаративная ВЭЖХ

Fig. 5. Development of RNA (**ON1**) purification conditions: *a* – fast gradient, *b* – slow gradient, *c* – preparative HPLC

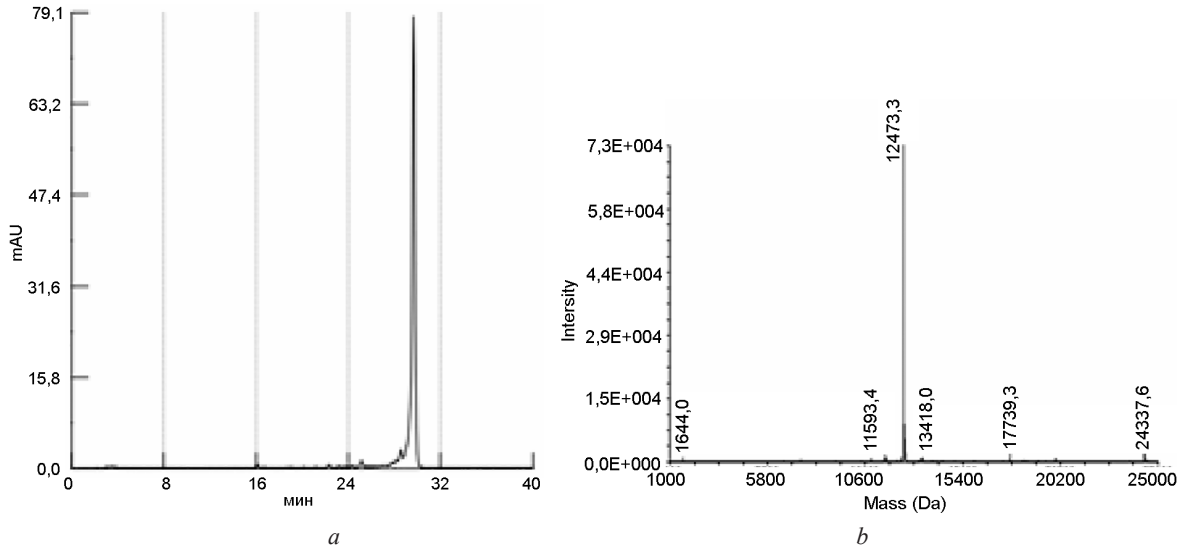


Рис. 6. Аналитическая хроматограмма и масс-спектр (после процедуры деконволюции) очищенной РНК (**ON1**)

Fig. 6. Analytical chromatogram and mass-spectrum (after deconvolution) of purified RNA (**ON1**)

Количества полученных направляющих РНК (таблица) определяли посредством измерения оптической плотности растворов с использованием фотометра Thermo Scientific NanoDrop по методике А.

Аналитические характеристики синтезированных РНК

Analytical characteristics of synthesized RNAs

Название	Последовательность, 5'-3'	Оптическая плотность (260 нм), о.е.	Рассчитанная масса, Да	Найденная масса, Да
ON1	rUrArArUrUrUrCrUrArCrUrCrUrUrGrUrArGrArUrCrCrCrCrUrCrUrArUrUrGrArUrCrCrCrCrArCrC	7.95	12 472.42	12 473.30
ON2	rUrArArUrUrUrCrUrArCrUrCrUrUrGrUrArGrArUrGrArGrArArGrUrCrArUrArUrArArUrArArGrGrUrA	8.96	13 105.87	13 106.04

Заключение. Таким образом, в данной работе выполнена оптимизация технологии синтеза направляющих РНК-олигонуклеотидов с использованием автоматического синтезатора ASM-2000. Предложены оптимальные по составу реагенты и протоколы синтеза, подходящие для эффективного РНК-синтеза. С использованием отработанных методик получены и охарактеризованы олигонуклеотиды (**ON1** и **ON2**), являющиеся направляющими РНК для системы CRISPR Cas12a. Полученные результаты могут быть полезны для оптимизации протоколов получения синтетических РНК на других автоматических ДНК/РНК-синтезаторах.

Список использованных источников

1. Bajan, S. RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs / S. Bajan, G. Hutvagner // Cells. – 2020. – Vol. 9, N 1. – P. 1–26. https://doi.org/10.3390/cells9010137

2. Khvorova, A. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility / A. Khvorova, J. K. Watts // Nat. Biotechnol. – 2017. – Vol. 35, N 3. – P. 238–248. https://doi.org/10.1038/nbt.3765

3. Kang, K. N. RNA aptamers: a review of recent trends and applications. / K. N. Kang, Y. S. Lee // Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. – 2013. – Vol. 131 – P. 153–169. https://doi.org/10.1007/10_2012_136

4. The Limitless Future of RNA Therapeutics / T. R. Damase [et al.] // Front. Bioeng. Biotechnol. – 2021. – Vol. 9, March. – P. 1–24. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137

5. Kole, R. RNA therapeutics: Beyond RNA interference and antisense oligonucleotides / R. Kole, A. R. Krainer, S. Altman // Nat. Rev. Drug Discov. – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 125–140. https://doi.org/10.1038/nrd3625

6. The CRISPR revolution and its potential impact on global health security / K. E. Watters [et al.] // Pathog. Glob. Health. – 2021. – Vol. 115, N 2. – P. 80–92. https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1880202

7. Novel crispr–cas systems: An updated review of the current achievements, applications, and future research perspectives / S. Nidhi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, N 7. – P. 1–42. https://doi.org/10.3390/ijms22073327

8. Khalil, A. M. The genome editing revolution: review / A. M. Khalil // J. Genet. Eng. Biotechnol. – 2020. – Vol. 18, N 1. – Art. N 68. https://doi.org/10.1186/s43141-020-00078-y

9. Allen, D. Using Synthetically Engineered Guide RNAs to Enhance CRISPR Genome Editing Systems in Mammalian Cells / D. Allen, M. Rosenberg, A. Hendel // Front. Genome Ed. – 2021. – Vol. 2. – P. 1–16. https://doi.org/10.3389/fgeed.2020.617910

10. Swarts, D. C. Cas9 versus Cas12a/Cpf1: Structure–function comparisons and implications for genome editing / D. C. Swarts, M. Jinek // Wiley Interdiscip. Rev. RNA. – 2018. – Vol. 9, N 5. – P. 1–19. https://doi.org/10.1002/wrna.1481

11. Efficient target cleavage by Type V Cas12a effectors programmed with split CRISPR RNA / R. Shebanova [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2022. – Vol. 50, N 2. – P. 1162–1173. https://doi.org/10.1093/nar/gkab1227

12. Caruthers, M. H. A brief review of DNA and RNA chemical synthesis / M. H. Caruthers // Biochem. Soc. Trans. – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 575–580.

13. Pradère, U. Chemical synthesis of long RNAs with terminal 5′-phosphate groups / U. Pradère, F. Halloy, J. Hall // Chem. – A Eur. J. – 2017. – Vol. 23, № 22. – P. 5210–5213. https://doi.org/10.1002/chem.201700514

14. Roy, S. Synthesis of DNA/RNA and their analogs via phosphoramidite and H-phosphonate chemistries / S. Roy, M. Caruthers // Molecules. – 2013. – Vol. 18, N 11. – P. 14268–14284. https://doi.org/10.3390/molecules181114268

15. The allylic protection method in solid-phase oligonucleotide synthesis. An efficient preparation of solid-anchored DNA oligomers / Y. Hayakawa [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – Vol. 112, N 5. – P. 1691–1696. https://doi.org/10.1021/ja00161a006

16. Chemical synthesis of a very long oligoribonucleotide with 2-cyanoethoxymethyl (CEM) as the 2′-O-protecting group: Structural identification and biological activity of a synthetic 110mer precursor-microRNA candidate / Y. Shiba [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2007. – Vol. 35, N 10. – P. 3287–3296. https://doi.org/10.1093/nar/gkm202

References

1. Bajan S., Hutvagner G. RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1–26. https://doi.org/10.3390/cells9010137

2. Khvorova A., Watts J. K. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility. *Nature Biotechnology*, 2017, vol. 35, no 3, pp. 238–248. https://doi.org/10.1038/nbt.3765

3. Kang K. N., Lee Y. S. RNA aptamers: a review of recent trends and applications. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2013, vol. 131, pp. 153–169. https://doi.org/10.1007/10_2012_136

4. Damase T. R., Sukhovershin R., Boada C., Taraballi F., Pettigrew R. I., Cooke J. P. The Limitless Future of RNA Therapeutics. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2021, vol. 9, pp. 1–24. https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137

5. Kole R., Krainer A. R., Altman S. RNA therapeutics: Beyond RNA interference and antisense oligonucleotides. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2012, vol. 11, no. 2, pp. 125–140. https://doi.org/10.1038/nrd3625

6. Watters K. E., Kirkpatrick J., Palmer M. J., Koblentz G. D. The CRISPR revolution and its potential impact on global health security. *Pathogens and Global Health*, 2021, vol. 115, no. 2, pp. 80–92. https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1880202

7. Nidhi S., Anand U., Oleksak P., Tripathi P., Lal J. A., Thomas G., Kuca K., Tripathi V. Novel crispr–cas systems: An updated review of the current achievements, applications, and future research perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 7, pp. 1–42. https://doi.org/10.3390/ijms22073327

8. Khalil A. M. The genome editing revolution: review. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 2020, vol. 18, no. 1. https://doi.org/10.1186/s43141-020-00078-y

9. Allen D., Rosenberg M., Hendel A. Using Synthetically Engineered Guide RNAs to Enhance CRISPR Genome Editing Systems in Mammalian Cells. *Frontiers in Genome Editing*, 2021, vol. 2, pp. 1–16. https://doi.org/10.3389/fgeed.2020.617910

10. Swarts D. C., Jinek M. Cas9 versus Cas12a/Cpf1: Structure–function comparisons and implications for genome editing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2018, vol. 9, no. 5, pp. 1–19. https://doi.org/10.1002/wrna.1481

11. Shebanova R., Nikitchina N., Shebanov N., Mekler V., Kuznedelov K., Ulashchik E., Vasilev R., Sharko O., Shmanai V., Tarassov I., Severinov K., Entelis N., Mazunin I. Efficient target cleavage by Type V Cas12a effectors programmed with split CRISPR RNA. *Nucleic acids research*, 2022, vol. 50, no. 2, pp. 1162–1173. https://doi.org/10.1093/nar/gkab1227

12. Caruthers M. H. A brief review of DNA and RNA chemical synthesis. *Biochemical Society Transactions*, 2011, vol. 39, no. 2, pp. 575–580.

13. Pradère U., Halloy F., Hall J. Chemical synthesis of long RNAs with terminal 5′-phosphate groups. *Chemistry–A European Journal*, 2017, vol. 23, no. 22, pp. 5210–5213. https://doi.org/10.1002/chem.201700514

14. Roy S., Caruthers M. Synthesis of DNA/RNA and their analogs via phosphoramidite and H-phosphonate chemistries. *Molecules*, 2013, vol. 18, no. 11, pp. 14268–14284. https://doi.org/10.3390/molecules181114268

15. Hayakawa Y., Wakabayashi S., Kato H., Noyori R. The allylic protection method in solid-phase oligonucleotide synthesis. An efficient preparation of solid-anchored DNA oligomers. *Journal of the American Chemical Society,* 1990, vol. 112, no. 5, pp. 1691–1696. https://doi.org/10.1021/ja00161a006

16. Shiba Y., Masuda H., Watanabe N., Ego T., Takagaki K., Ishiyama K., Ohgi T., Yano, J. Chemical synthesis of a very long oligoribonucleotide with 2-cyanoethoxymethyl (CEM) as the 2′-O-protecting group: Structural identification and biological activity of a synthetic 110mer precursor-microRNA candidate. *Nucleic Acids Research*, 2007, vol. 35, no. 10, pp. 3287–3296. https://doi.org/10.1093/nar/gkm202

Информация об авторах

Улащик Егор Александрович – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.ulashchik@gmail.com

Ахламёнок Татьяна Петровна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: t.akhlamionak@gmail.com

Борищик Полина Юрьевна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: contact.polina@yandex.by

Шарко Ольга Леонидовна – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sharko@ifoch.bas-net.by

Шманай Вадим Владимирович – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shmanai@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Ulashchik Egor 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: e.ulashchik@gmail.com

Akhlamionok Tatsiana P. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: t.akhlamionak@gmail.com

Baryshchyk Palina Y. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: contact.polina@yandex.by

Sharko Olga L. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher, Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sharko@ifoch.bas-net.by

Shmanai Vadim V. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shmanai@ifoch.bas-net.by

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

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

УДК 676.03:676.017:665.947.2
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-407-417

Поступила в редакцию 28.06.2022
Received 28.06.2022

В. Л. Флейшер

Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ АМИДОВ СМОЛЯНЫХ КИСЛОТ КАНИФОЛИ НА ПРОЧНОСТЬ МЕЖВОЛОКОННЫХ СВЯЗЕЙ В БУМАГЕ В Z-НАПРАВЛЕНИИ

Аннотация. Амиды смоляных кислот канифоли в зависимости от структуры могут оказывать на бумажные массы как гидрофобизирующее, так и упрочняющее действие. Установлено, что разработанные продукты модифицирования канифоли (клеевая канифольная композиция ТМАС-3Н и полиамидная смола ПроХим DUO), содержащие амиды смоляных кислот, при введении их в бумажные массы, изготовленные из волокнистых суспензий целлюлозы сульфатной (небеленой и беленой) хвойных и лиственных пород и макулатуры, отличающиеся степенью помола (25, 40 и 70 °ШР), способствуют повышению прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении. Действие эмульсии ТМАС-3Н сравнивали с традиционно применяемыми проклеивающими эмульсиями ТМ и AKD. Введение эмульсии ТМАС-3Н в бумажные массы (0,40 % от а. с. в.) обеспечивает максимальный прирост прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из целлюлозы, равный 16,7–88,6 %, и из макулатуры – 19,4–75,4 %, что по сравнению с эмульсией ТМ больше в 1,6–6,4 и 2,3–4,5 раза соответственно. Достигнутый положительный эффект обусловлен наличием в эмульсии ТМАС-3Н частиц дисперсной фазы оксиэтиламидов и аминоэтиловых эфиров смоляных кислот, способных образовывать водородные связи с гидроксильными группами на сопряженных поверхностях целлюлозных волокон. Проклейка бумажных масс эмульсией AKD снижает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении во всем исследуемом интервале ее содержания. Полиамидная смола ПроХим DUO, представляющая собой полиаминоамид смоляных кислот канифоли, при содержании ее в бумажных массах 0,10 % повышает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из целлюлозных и макулатурных суспензий, на 50,0–92,3 и 44,4–63,5 % соответственно. Полученные результаты повышения прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении амидами смоляных кислот канифоли полностью согласуются с механизмом мостиковых связей и теорией водородных связей.

Ключевые слова: прочность межволоконных связей, энергия внутренних связей по Скотту, проклеивающие эмульсии, полиамидная смола, целлюлоза, макулатура, бумага

Для цитирования. Флейшер, В. Л. Влияние амидов смоляных кислот канифоли на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении / В. Л. Флейшер // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 407–417. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-407-417

V. L. Fleisher

Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus

INFLUENCE OF ROSIN RESIN ACIDS AMIDES ON THE STRENGTH OF INTERFIBER BONDS IN PAPER IN THE Z-DIRECTION

Abstract. Resin acid amides of rosin, depending on the structure, can have both a hydrophobizing and hardening effect on paper pulps. It has been established that the developed products of rosin modification (adhesive rosin composition TMAS-3N and polyamide resin ProChem DUO) containing amides of resin acids, when introduced into paper pulps made from fibrous suspensions of sulphate cellulose (unbleached and bleached) of coniferous and broad-leaved species and waste paper, different in the degree of grinding (25, 40 and 70 °ShR), contribute to the increase in the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction. The effect of the TMAS-3N emulsion was compared with the traditionally used TM and AKD sizing emulsions. The introduction of the TMAS-3N emulsion into paper pulps (0.40 % of a. d. w.) provides the maximum increase in the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction made from cellulose, equal to 16.7–88.6 %, and from waste paper –

© Флейшер В. Л., 2022

19.4–75.4 %, which is 1.6–6.4 and 2.3–4.5 times more compared to TM emulsion, respectively. The achieved positive effect is due to the presence in the TMAS-3H emulsion of particles of the dispersed phase of hydroxyethylamides and aminoethyl ethers capable of forming hydrogen bonds with hydroxyl groups on the mating surfaces of cellulose fibers. Sizing paper stocks with AKD emulsion reduces the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction over the entire range of paper content studied. Polyamide resin ProChem DUO, which is a polyaminoamide of rosin resin acids, at its content in paper stocks of 0.10 %, increases the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction, made from cellulose and waste paper suspensions, by 50.0–92.3 and 44.4–63.5 %, respectively. The obtained results of increasing the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction by resin acid amides of rosin are in full agreement with the mechanism of bridged bonds and the theory of hydrogen bonds.

Keywords: interfiber bond strength, Scott internal bond energy, sizing emulsions, polyamide resin, cellulose, waste paper, paper

For citation. Fleisher V. L. Influence of rosin resin acids amides on the strength of interfiber bonds in paper in the z-direction. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series,* 2022, vol. 58, no. 4, pp. 407–417 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-407-417

Введение. Высококачественные виды бумаги и картона характеризуются гидрофобными и прочностными свойствами, включая такие показатели, как впитываемость при одностороннем смачивании, разрывная длина, прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении и т. д. [1–3]. Повышение гидрофобности бумаги, достигаемое введением в бумажные массы проклеивающих эмульсий модифицированной канифоли ТМ и димеров алкилкетенов (AKD), приводит, как правило, к незначительному снижению прочности (разрывной длины), так как процессы гидрофобизации и упрочнения бумаги носят конкурирующий характер. Основными факторами [1–4], оказывающими влияние на прочность бумаги, являются: вид исходного волокнистого полуфабриката (целлюлоза или макулатура); размер и форма волокон; прочность, гибкость и эластичность индивидуального волокна и его структурообразующие свойства; условия подготовки волокнистой суспензии и степень ее помола; структура и содержание функциональных химических веществ (гидрофобизирующих и упрочняющих) в бумажной массе; режим работы бумаго- или картоноделательных машин; температура сушки и термообработки бумаги; распределение напряжений в бумаге; наличие внутренних и внешних водородных связей, которые формируются на каждой стадии ее изготовления.

Прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении характеризуется энергией внутренних связей по Скотту [5], необходимой для расслаивания образца бумаги, и зависит от величины контакта между волокнами и уровня межволоконных соединений, на которые основное влияние, по-нашему мнению, оказывают, во-первых, структурообразующие свойства волокнистых суспензий и, во-вторых, структура и содержание функциональных химических веществ в бумажных массах.

Структурообразующие свойства волокнистых суспензий, зависящие от вида волокон и степени их помола, вносят основной вклад в прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении, поскольку обеспечивают необходимую площадь контакта между волокнами [6]. Данный факт объясняется наличием раскрытых гидроксильных групп на поверхности целлюлозных волокон, которые, в отличие от макулатурных, способны образовывать внутренние и внешние водородные связи [1], обеспечивающие более высокую степень межволоконного связывания.

Проблема повышения прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении проявляется при использовании макулатурных волокон [7]. Особенностью макулатурных волокон [8] являются низкие бумагообразующие свойства из-за многократной механической переработки и частичной или полной блокировки гидроксильных групп на их поверхности ранее введенными химическими веществами, значительно снижающими возможность формирования водородных связей.

Межволоконные связи в структуре бумаги имеют физико-химическую и электростатическую природу [1, 9] и проявляются между раскрытыми гидроксильными группами на поверхности волокон при их сближении. Механизм связеобразования достаточно сложен и в настоящее время существует несколько признанных теорий, среди которых можно выделить нанотеорию [10] и теорию водородных связей [1, 2]. В основе нанотеории [10] лежит свойство двойного электрического слоя изменять свои характеристики под действием катион- и анионактивных полимеров.

Согласно теории водородных связей [1, 2], они возникают между соседними волокнами за счет взаимодействия атомов кислорода гидроксильной группы на поверхности одного волокна с атомом водорода гидроксильной группы на сопряженной поверхности другого волокна [11]. В общем виде образование водородных связей обусловлено электростатическим взаимодействием атомов водорода, имеющих положительный заряд, с электронодонорными атомами (кислород, азот и др.), обладающими отрицательным зарядом. Как известно [1], водородная связь значительно слабее ковалентной и существенно превосходит силы Ван-дер-Ваальса.

На прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении существенное влияние оказывают применяемые функциональные химические вещества [5], такие как полиамидные смолы [12], полиакриламид [13, 14] и крахмал [15, 16], которые содержат в своей структуре амино-, амидо- и гидроксигруппы, способные образовывать водородные связи с активными отрицательно заряженными центрами (гидроксильными группами) на поверхности волокон.

Перспективными функциональными веществами для получения высококачественных видов бумаги являются амиды смоляных кислот канифоли. К таким веществам можно отнести новые разработанные продукты – клеевую канифольную композицию ТМАС-3Н и полиамидную смолу ПроХим DUO.

Клеевая канифольная композиция ТМАС-3Н содержит в своем составе оксиэтиламиды и аминоэтиловые эфиры смоляных кислот (структурные формулы приведены в [17]) и оказывает эффективное гидрофобизирующее действие на бумажные массы из первичных и вторичных волокнистых полуфабрикатов при максимальном сохранении (по сравнению с эмульсиями AKD и ТМ) первоначальной прочности бумаги [17]. Полиамидная смола ПроХим DUO (рис. 1) представляет собой водорастворимый полимер линейного строения (полиаминоамид смоляных кислот канифоли), обладающий бифункциональным действием на бумажные массы [18, 19], – упрочняющим и гидрофобизирующим. Применение клеевой канифольной композиции ТМАС-3Н и полиамидной смолы ПроХим DUO способствует, на наш взгляд, повышению прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении за счет образования дополнительных водородных связей между их функциональными и гидроксильными группами целлюлозных волокон.

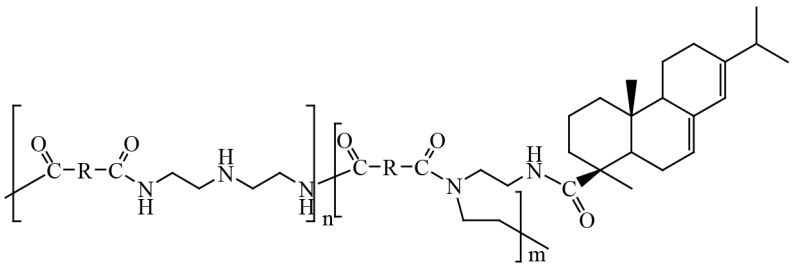


Рис. 1. Структура молекулы полиамидной смолы ПроХим DUO

Fig. 1. Molecule structure of ProChem DUO polyamide resin

Актуальность настоящей работы обусловлена отсутствием в литературе зависимостей влияния структуры и содержания проклеивающих эмульсий и упрочняющих веществ в составе бумажных масс на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении в сопоставимых условиях, включающих вид волокнистой суспензии, степень ее помола и содержание функциональных химических веществ в бумажных массах.

Цель работы – исследовать влияние структуры и содержания амидов смоляных кислот канифоли (клеевой канифольной композиции ТМАС-3Н и полиамидной смолы ПроХим DUO) в бумажных массах на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении и сравнить их действие с традиционно применяемыми проклеивающими эмульсиями ТМ и AKD.

Для достижения поставленной цели сформулированы и решены следующие задачи:

исследовано влияние структуры и содержания эмульсии ТМАС-3Н в бумажных массах, отличающихся видом и степенью помола волокнистых суспензий, на прочность межволоконных

связей в бумаге в z-направлении и проведен сравнительный анализ ее действия с традиционно применяемыми проклеивающими эмульсиями ТМ и AKD;

установлены зависимости прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении от структуры и содержания полиамидной смолы ПроХим DUO в целлюлозных и макулатурных массах;

научно обосновано повышение прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении амидами смоляных кислот канифоли.

Материалы и методы. Для приготовления волокнистых суспензий использовали первичные и вторичные волокнистые полуфабрикаты. Первичные – целлюлоза сульфатная небеленая хвойная ГОСТ 12765–88 (далее – целлюлоза 1), беленая хвойная ГОСТ 9571–89 (целлюлоза 2), беленая из лиственных пород древесины ГОСТ 14940–96 (целлюлоза 3); вторичные – макулатура марки МС-5. Подготовку волокнистых суспензий осуществляли роспуском в дезинтеграторе БМ-3 с последующим размолом на лабораторном ролле (ISO 5264/1) до степени помола 25, 40 и 70 °ШР. Степень помола определяли на приборе СР-2Т (ISO 5267/1) по ГОСТ 14363.4–89. Измерение pH волокнистых суспензий проводили на приборе HANNA PH 212 (Hanna Instruments, Германия).

В волокнистые суспензии вводили функциональные химические вещества (ТМАС-3Н, ТМ, AKD и ПроХим DUO) с рабочей концентрацией 2,00 %. Содержание частиц дисперсной фазы (далее – ЧДФ) эмульсий ТМАС-3Н и ТМ в бумажных массах варьировали в интервале от 0,20 до 2,00 % от абсолютно сухого волокна (далее – а. с. в.); эмульсии AKD – от 0,08 до 0,30 % от а. с. в.; раствора полиамидной смолы ПроХим DUO – от 0,05 до 0,50 % от а. с. в. Проклейку волокнистых суспензий эмульсиями модифицированной канифоли (ТМАС-3Н и ТМ) осуществляли с использованием электролита (10 %-ного раствора сульфата алюминия, ГОСТ 12966–85), введение которого снижало pH бумажных масс до 6,5–7,2 в случае применения ТМАС-3Н и 4,8–5,4 – ТМ. Образцы бумаги массоемкостью 80 г/м^2 получали на листоотливном аппарате Rapid-Ketten (Ernst Haage, Германия) при температуре сушки 100–105 °С. Термообработку бумаги проводили на сушильной установке LABTECH SD24E (Labtech Instruments Inc., Канада). При использовании канифольных эмульсий ТМАС-3Н и ТМ и полиамидной смолы ПроХим DUO температура составляла 120 °С, эмульсии AKD – 130 °С.

Прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении характеризовали энергией внутренних связей по Скотту и определяли в соответствии со стандартом TAPPI T 833-om. Подготовку образцов бумаги к испытанию на расслаивание осуществляли на автоматической станции TMI I-Bond Prep Station (модель 80-01-03, Testing Machines Inc., США) при следующих условиях: давление прижима (сила сжатия, прикладываемая при склеивании образца с держателем и уголком при помощи клейкой ленты) – 1214 кПа; задержка (интервал времени приложения силы при приклеивании образца) – 9,0 с; порог начала отсчета (процент от установленной силы прижима) – 90 %. Энергию внутренних связей по Скотту определяли на приборе Monitor/Internal Bond Tester (модель 80-01-01, Testing Machines Inc., США) как среднее значение энергии, необходимой для разделения образца бумаги на два отдельных слоя.

Результаты и их обсуждение. Исследование влияния структуры и содержания разработанных (ТМАС-3Н и ПроХим DUO) и традиционно применяемых (ТМ и AKD) функциональных химических веществ в бумажных массах на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении проводили в два этапа. Первый этап направлен на исследование действия проклеивающих эмульсий ТМАС-3Н, ТМ и AKD, второй – полиамидной смолы ПроХим DUO.

Результаты исследований первого этапа показали, что на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении значительное влияние оказывает вид волокнистого полуфабриката (использовали три вида целлюлозы и макулатуру), степень помола волокнистых суспензий (25, 40 и 70 °ШР), вид проклеивающих эмульсий (ТМАС-3Н, ТМ и AKD) и содержание их ЧДФ в бумажных массах (рис. 2).

При использовании целлюлозы 1 (рис. 2) получено, что выявленные зависимости энергии внутренних связей по Скотту от содержания ЧДФ эмульсий ТМАС-3Н и ТМ в бумажных массах имеют схожий характер и четко выраженные максимумы. Наибольшая энергия внутренних связей

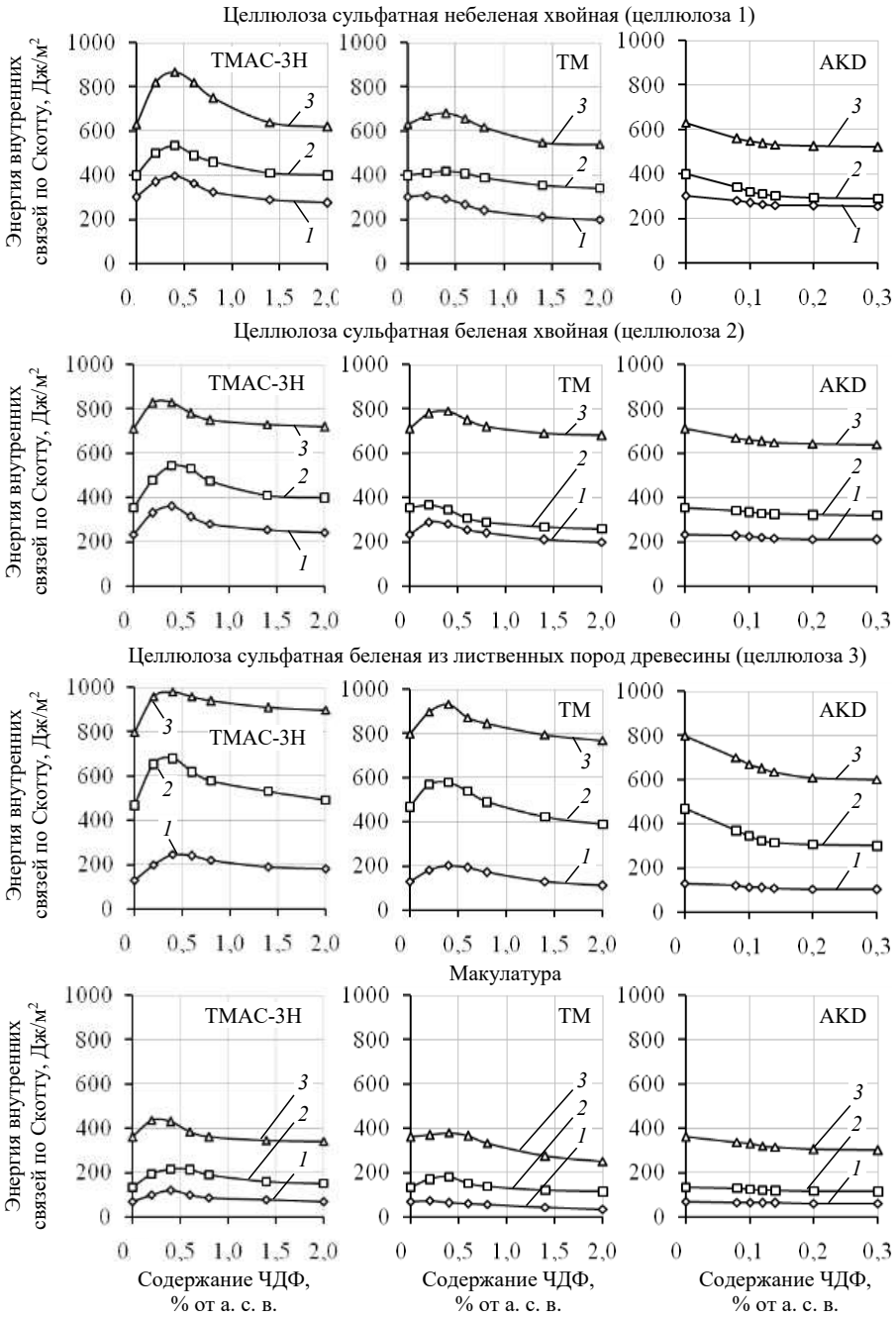


Рис. 2. Зависимость энергии внутренних связей по Скотту от содержания частиц дисперсной фазы (ЧДФ) эмульсий TMAC-3H, TM и AKD в бумажных массах, отличающихся видом волокнистого полуфабриката и степенью помола полученной из него суспензии, °ШР: 25 (кривая *1*), 40 (кривая *2*) и 70 (кривая *3*)

Fig. 2. Dependence of the internal bond energy according to Scott on the content of particles of the dispersed phase (PDP) of TMAS-3N, TM and AKD emulsions in paper stocks different in the type of fibrous semi-finished product and the degree of grinding of the suspension obtained from it, °ShR: 25 (curve *1*), 40 (curve *2*) and 70 (curve *3*)

по Скотту достигается при степени помола волокнистой суспензии 70 °ШР и содержании ЧДФ эмульсии TMAC-3H в бумажной массе 0,40 % от а. с. в. и составляет 867 Дж/м^2, что соответствует приросту прочности 37,6 %. При степенях помола волокнистых суспензий 25 и 40 °ШР максимальные значения энергии внутренних связей по Скотту меньше и составляют 396 Дж/м^2 (прирост 32,0 %) и 535 Дж/м^2 (прирост 33,7 %) соответственно. Повышение содержания ЧДФ эмульсии TMAC-3H в бумажных массах (более 0,40 % от а. с. в.) приводит к снижению прочности

межволоконных связей в бумаге в z-направлении, однако данный показатель остается выше первоначальных значений на 1,5–5,3 %. По сравнению с ТМАС-3Н применение эмульсии ТМ выявило следующие особенности. Во-первых, максимальный прирост прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении возрастает с повышением степени помола волокнистых суспензий и при 25, 40 и 70 °ШР составляет 2,6, 4,5 и 7,9 % соответственно, что в 4,7–12,3 раза ниже по сравнению с эмульсией ТМАС-3Н. Во-вторых, увеличение содержания ЧДФ эмульсии ТМ от 0,40 до 2,00 % от а. с. в. приводит к снижению прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении на 14,2–30,0 % ниже первоначальных значений. Характер полученных зависимостей носит комплексный характер и обусловлен, на наш взгляд, действием нескольких факторов:

повышение степени помола волокнистых суспензий способствует увеличению количества раскрытых гидроксильных групп на поверхности волокон, участвующих в образовании межмолекулярных водородных связей;

размер проклеивающих комплексов, образованных при использовании эмульсии ТМАС-3Н, значительно меньше по сравнению с эмульсией ТМ, что препятствует увеличению расстояния между волокнами [20] и способствует сохранению первоначальной прочности бумаги;

ЧДФ оксиэтиламидов и аминоэтиловых эфиров смоляных кислот, содержащиеся в эмульсии ТМАС-3Н, способны образовывать водородные связи с сопряженными поверхностями целлюлозных волокон, что повышает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении.

Проклейка бумажных масс эмульсией AKD (содержание ЧДФ в бумажных массах 0,08–0,20 % от а. с. в.) снижает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении на 1,4–25,1 %, что объясняется особенностью структуры димеров алкилкетенов, молекулы которых имеют два линейных разнонаправленных алкильных радикала, препятствующих сближению целлюлозных волокон. Данный эффект усиливается при повышении содержания ЧДФ эмульсии AKD в бумажных массах при одновременном улучшении гидрофобности бумаги [17].

При использовании целлюлозы 2 (рис. 2) установлено, что эмульсия ТМАС-3Н при содержании ее ЧДФ в бумажных массах 0,40 % от а. с. в. и степени помола волокнистых суспензий 25, 40 и 70 °ШР повышает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении на 55,2, 54,3 и 16,7 % соответственно от первоначального уровня, что по сравнению с ТМ больше в 2,6, 13,7 и 1,4 раза. Важно отметить, что избыточное содержание эмульсии ТМАС-3Н в бумажных массах (от 0,40 до 2,00 % от а. с. в.) снижает энергию внутренних связей по Скотту на 12,1–26,7 %, однако при этом обеспечивает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении выше первоначальной. Недостатком эмульсии ТМ является снижение данного показателя на 4,2–26,3 % в аналогичных условиях по сравнению с непроклеенными образцами бумаги. Особенностью эмульсии AKD является снижение энергии внутренних связей по Скотту на 9,3–9,8 % во всем исследуемом интервале содержания ЧДФ в бумажных массах (от 0,08 до 0,30 % от а. с. в.).

Особенностью целлюлозы 3 (рис. 2) по сравнению с целлюлозами 1 и 2 является меньшая средневзвешенная длина волокон [17], что оказывает положительное влияние на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении. Данный эффект проявляется с увеличением степени помола волокнистых суспензий и в наибольшей степени выражен при 70 °ШР. Это обусловлено повышением степени контакта поверхностей целлюлозных волокон, способствующей образованию механических и водородных связей. Подтверждением являются более высокие значения энергии внутренних связей по Скотту в образцах бумаги, изготовленных из целлюлозы 1, 2 и 3 без использования проклеивающих эмульсий, которые составляют 630, 710 и 800 Дж/м^2 соответственно. Максимальная прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении наблюдается при содержании ЧДФ эмульсии ТМАС-3Н в бумажных массах 0,40 % от а. с. в. и в зависимости от степени помола составляет 22,5–88,6 % от первоначальной прочности. Эмульсия ТМ обеспечивает прирост прочности от 3,9 до 20,6 %, что по сравнению с эмульсией ТМАС-3Н ниже в 4,3–5,7 раза. Синтетическая эмульсия AKD снижает первоначальную прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении во всем исследуемом диапазоне от 0,08 до 0,30 % от а. с. в., при этом наиболее заметное падение, равное 15,4–30,6 %, проявляется в интервале от 0,08 до 0,12 % от а. с. в.

При использовании макулатурных суспензий полученные зависимости энергии внутренних связей по Скотту от содержания ЧДФ проклеивающих эмульсий в бумажных массах носят аналогичный характер. Установлено, что эмульсия ТМАС-3Н (содержание 0,40 % от а. с. в.) обеспечивает повышение прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении на 19,4–75,4 %, что больше в 2,3–4,5 раза по сравнению с действием эмульсии ТМ (4,3–33,3 %). Эмульсия AKD снижает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении на 13,0–16,6 % во всем исследуемом диапазоне ее содержания в бумажных массах.

Следовательно, достоинством применения эмульсии ТМАС-3Н является сохранение первоначальной прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении и незначительное ее увеличение, которое объясняется образованием водородных связей ее ЧДФ оксиэтиламидов и аминоэтиловых эфиров смоляных кислот канифоли с раскрытыми гидроксильными группами (рис. 3), расположенными на сопряженных поверхностях целлюлозных волокон, обеспечивающих прочную фиксацию волокон между собой на стадии термообработки. Обнаруженный положительный эффект эмульсии ТМАС-3Н подтверждается приростом прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении по сравнению с эмульсией ТМ в 1,6–6,4 раза для целлюлозных суспензий и 2,3–4,5 раза для макулатурных.

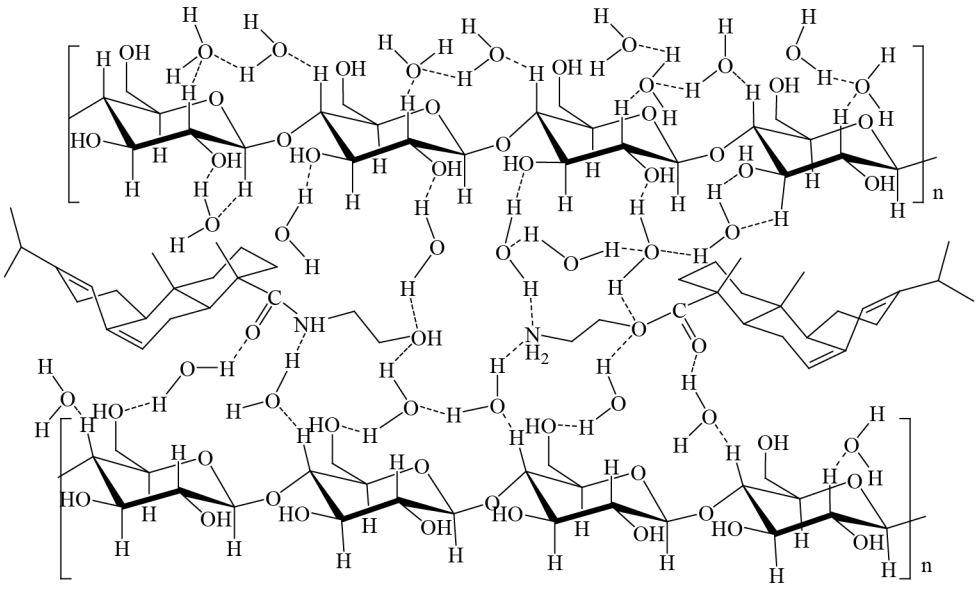


Рис. 3. Сформировавшиеся водородные связи (---) в бумажных массах между амидами смоляных кислот эмульсии ТМАС-3Н и сопряженными поверхностями целлюлозных волокон

Fig. 3. The formed hydrogen bonds (---) in paper pulps between the amides of resin acids of the TMAS-3N emulsion and matching surfaces of cellulose fibers

Снижение прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении при использовании эмульсии ТМ объясняется наличием в ее составе натриевых солей смоляных кислот и моноэтилцеллозольвмалеината, которые в присутствии электролита образуют крупнодисперсные проклеивающие комплексы. Повышение их содержания в бумажных массах приводит к увеличению расстояния между волокнами и, как следствие, снижению прочности межволоконных связей в структуре бумаги.

На втором этапе работы установлено, что максимальный прирост прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из целлюлозных и макулатурных суспензий, достигается при содержании полиамидной смолы ПроХим DUO в бумажных массах 0,10 % от а. с. в. и составляет, %: для целлюлозы 1 – 60,0–66,7, для целлюлозы 2 – 57,7–67,1, для целлюлозы 3 – 50,0–92,3 и для макулатуры – 44,4–63,5. Показано, что полиамидная смола оказывает сопоставимое упрочняющее действие на бумагу независимо от вида волокнистого полуфабриката, из которого она получена. Установленные зависимости (рис. 4) носят идентичный характер

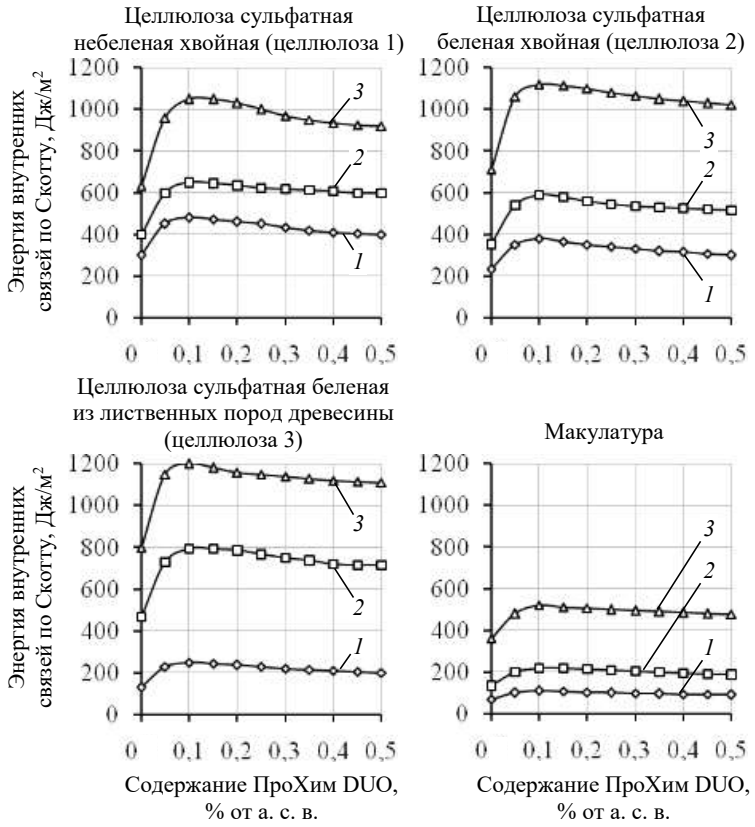


Рис. 4. Зависимость энергии внутренних связей по Скотту от содержания полиамидной смолы ПроХим DUO в бумажных массах, отличающихся видом волокнистого полуфабриката и степенью помола полученной из него суспензии, °ШР: 25 (кривая *1*), 40 (кривая *2*) и 70 (кривая *3*)

Fig. 4. Dependence of the energy of internal bonds according to Scott on the content of ProChem DUO polyamide resin in paper pulps, differing in type of wood pulp and the degree of grinding of received suspension, °ShR: 25 (curve *1*), 40 (curve *2*) and 70 (curve *3*)

и позволяют научно обосновать упрочняющее действие полиамидной смолы ПроХим DUO на бумажные массы, основанное на электростатическом взаимодействии положительно заряженных протонов аминогрупп полимера с отрицательно заряженными гидроксильными группами на поверхности волокон.

При введении полиамидной смолы ПроХим DUO в волокнистые суспензии ее молекулы начинают образовывать на поверхности волокон «мономолекулярный слой» полиаминоамида, формирование которого завершается при содержании ее в бумажных массах 0,10 % от а. с. в. Данный процесс сопровождается связыванием соседних волокон друг с другом за счет образования водородных связей (рис. 5), что подтверждается повышением прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из суспензий целлюлозы 1–3, на 50,0–92,3 % и макулатуры на 44,4–63,5 %. При этом, как было отмечено ранее [19], одновременно повышается прочность бумаги (разрывная длина) на 23,8 % и снижается впитываемость при одностороннем смачивании на 38,3 % за счет присутствия гидрофобных смоляных кислот в полиамидной смоле. Происходит насыщение поверхности волокон молекулами полиамидной смолы и блокировка свободных гидроксильных групп образованными водородными связями.

Повышение содержания полиамидной смолы ПроХим DUO в бумажных массах более 0,10 % от а. с. в. приводит к наслаиванию макромолекул полимера друг на друга и увеличению толщины «мономолекулярного слоя» на поверхности волокон до «полимолекулярного» за счет электростатического взаимодействия между молекулами полиаминоамида. Следствием образования «полимолекулярного слоя» является увеличение расстояния между поверхностями волокон, что приводит к незначительному снижению прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из целлюлозы 1–3 и макулатуры на 8,1–26,6 и 8,5–22,2 % соответственно

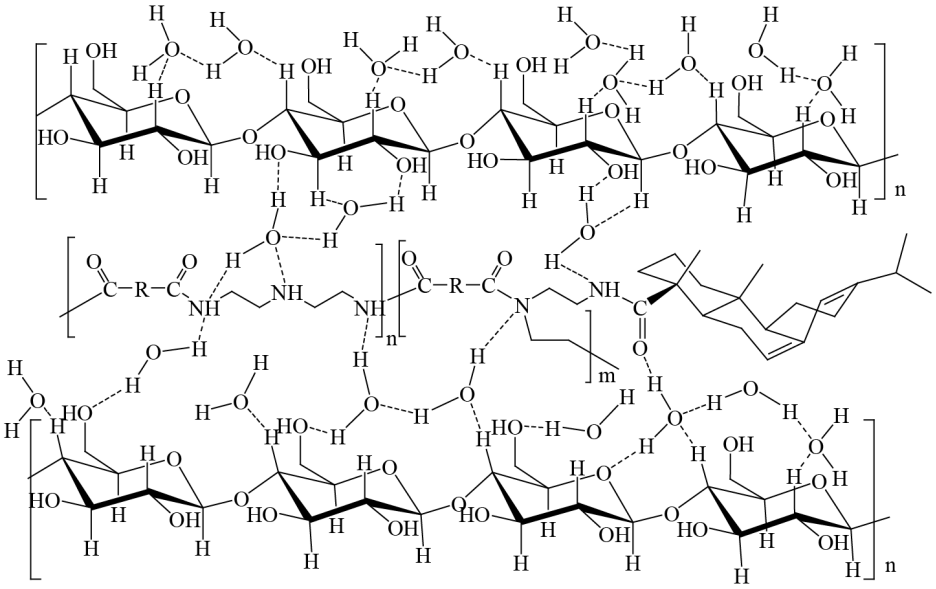


Рис. 5. Сформировавшиеся водородные связи (---) в бумажных массах между полиамидной смолой ПроХим DUO и сопряженными поверхностями целлюлозных волокон

Fig. 5. The formed hydrogen bonds (---) in paper pulps, formed between ProChem DUO polyamide resin and the matching surfaces of cellulose fibers

от максимальных значений, достигнутых при содержании полиамидной смолы в бумажных массах 0,10 % от а. с. в. Ранее нами было установлено [19], что повышение содержания полиамидной смолы ПроХим DUO от 0,10 до 0,50 % от а. с. в. снижает разрывную длину бумаги до значений исходных образцов, полученных без использования функциональных химических веществ, а впитываемость при одностороннем смачивании повышается на 11,3 %. Повышению гидрофобности способствует увеличение в структуре бумаги молекул полиамидной смолы, которые при температуре термообработки бумаги 120 °С образуют гидрофобные пленки на поврехности волокон за счет присутствия смоляных кислот канифоли.

Следовательно, упрочняющее действие полиамидной смолы ПроХим DUO на межволоконные связи в бумаге в z-направлении описывается механизмом мостиковых связей [3, 10], в соответствии с которым молекулы полиаминоамидов притягиваются частью своих положительных зарядов к отрицательно заряженным активным центрам (гидроксильным группам) на поверхностях сопряженных волокон, образуя между ними полимерные мостики. В то же время научно обоснованное повышение прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении амидами смоляных кислот канифоли не противоречит общепринятой теории водородных связей [1].

Заключение. Установлено, что повышение прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении зависит от структуры и содержания амидов смоляных кислот канифоли, режимов применения их в бумажных массах, вида волокнистых суспензий и степени их помола.

Канифольная эмульсия ТМАС-3Н, содержащая амиды смоляных кислот, при наличии ее частиц дисперсной фазы в бумажных массах в количестве 0,40 % от а. с. в. обеспечивает максимальный прирост прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из целлюлозных суспензий на 16,7–88,6 % и из макулатурных – 19,4–75,4 % по сравнению с непроклееными образцами. Положительный эффект достигается за счет присутствия в эмульсии ТМАС-3Н частиц дисперсной фазы оксиэтиламидов и аминоэтиловых эфиров смоляных кислот, способных к электростатическому взаимодействию с раскрытыми гидроксильными группами на поверхности сопряженных волокон с образованием водородных связей. По сравнению с традиционно применяемой канифольной эмульсией ТМ разработанная эмульсия ТМАС-3Н повышает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении, изготовленной из целлюлозы, в 1,6–6,4 раза и макулатуры – в 2,3–4,5 раза. Синтетическая эмульсия AKD снижает прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении, наибольшее падение которой наблюдается

в диапазоне содержания ее частиц дисперсной фазы в бумажных массах до 0,12 % от а. с. в. и для целлюлозы (сульфатной небеленой и беленой из хвойных и лиственных пород древесины) составляет 5,6–30,6 %, для макулатуры – 13,0–16,6 %.

Полиамидная смола ПроХим DUO, представляющая собой полиаминоамид смоляных кислот, обеспечивает максимальный прирост прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении, полученной из целлюлозных и макулатурных суспензий, который составляет 50,0–92,3 и 44,4–63,5 % соответственно при содержании ее в бумажных массах 0,09–0,11 % от а. с. в. Повышение содержания полиамидной смолы ПроХим DUO от 0,10 до 0,50 % от а. с. в. снижает прочность межволоконных связей в бумаге, полученной из целлюлозы (сульфатной небеленой и беленой из хвойных и лиственных пород древесины) и макулатуры, на 8,1–26,6 и 8,5–22,2 % соответственно от достигнутых максимальных значений. Упрочняющее действие полиамидной смолы ПроХим DUO обусловлено образованием «мономолекулярного» слоя полиаминоамида между сопряженными поверхностями волокон, связанных водородными связями, образованными за счет электростатического взаимодействия. Формирование «мономолекулярного» слоя завершается при содержании ее в бумажных массах 0,10 % от а. с. в. Повышение содержания ПроХим DUO в бумажных массах (от 0,10 до 0,50 % от а. с. в.) приводит к формированию «полимолекулярного» слоя полиаминоамидов, способствующего увеличению расстояния между поверхностями волокон и снижению прочности межволоконных связей в бумаге в z-направлении.

Полученные новые научно обоснованные результаты влияния амидов смоляных кислот канифоли на прочность межволоконных связей в бумаге в z-направлении не противоречат механизму мостиковых связей и согласуются с теорией водородных связей.

Список использованных источников

1. Иванов, С. Н. Технология бумаги / С. Н. Иванов. – Изд. 3-е, переработ. – М.: Лесн. пром-сть, 2006. – 696 с.

2. Фляте, Д. М. Свойства бумаги / Д. М. Фляте. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Лесн. пром-сть, 1976. – 648 с.

3. Черная, Н. В. Теория и технология клееных видов бумаги и картона: монография / Н. В. Черная. – Минск: БГТУ. – 2009. – 394 с.

4. Дубовый В. К. Силы связи в бумаге из растительных и минеральных волокон / В. К. Дубовый, Г. И. Чижов // Изв. вузов. Лесной журн. – 2005. – № 4. – С. 116–124.

5. Vahey, D. W. Tests for z-direction fibre orientation in paper / D. W. Vahey J. M. Considine // Appita Journal. – 2010. – Vol. 63, N 1. – P. 27–41.

6. Study on the wet-web strength and pressability of paper sheet during the press process with the addition of nanofibrillated cellulose (NFC) / Z. Lu [at al.] // Carbohydrate Polymers. – 2019. – Vol. 210. – P. 332–338. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.083

7. Теоретические основы технологии повышения прочности картона из макулатуры полимерами / С. Л. Андреева [и др.] // Химия раст. сырья. – 2010. – № 1. – С. 179–181.

8. Слаутин, Д. В. Повышение прочности бумаги, изготовленной из макулатурной массы // Д. В. Слаутин, М. В. Теплоухова, Р. Э. Андраковский // Вестн. ПНИПУ. Хим. технология и биотехнология. – 2018. – № 1. – С. 113–135. https://doi.org/10.15593/2224-9400/2018.1.10

9. Тарасов, С. М. Химические вспомогательные средства в производстве целлюлозных композиционных материалов / С. М. Тарасов. – М.: ФГБОУ ВО МГУЛ, 2016. – 36 с.

10. Хованский, В. В. Применение химических вспомогательных веществ в производстве бумаги и картона. Ч. II / В. В. Хованский, В. К. Дубовый, П. М. Кейзер. – Санкт-Петербург: СПбГТУРП, 2013. – 72 с.

11. Кожевников, С. Ю. Межволоконные электростатические связи в бумаге / С. Ю. Кожевников, И. Н. Ковернинский // Химия раст. сырья. – 2012. – № 3. – С. 197–202.

12. Polyamidoaminoepichlorohydrin resin a novel synthetic anti-corrosive water soluble polymer for mild steel / G. Nirmala Devi [at al.] // Progress in organic coatings. – 2017. – Vol. 109. – P. 117–125. https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2017.04.034

13. Grigoriev, V. New strength technology: opportunities for cost savings and unique sheet characteristics / V. Grigoriev, M. Vartanen // Me tissue chemicals. – 2015. – N 27. – P. 56–59.

14. Hagiopol, C. Chemistry of modern papermaking / C. Hagiopol, J. W. Johnston. – CRC Press, 2012. – 431 p. https://doi.org/10.1201/b11011

15. Осипов, П. В. Эффекты синергизма между синтетическими полимерами и катионным крахмалом в макулатурных композициях / П. В. Осипов // Целлюлоза. Бумага. Картон. – 2011. – № 3. – С. 74–77.

16. Holik, H. Handbook of paper and board / H. Holik. – Wiley-VCH, 2013. – 528 p. https://doi.org/10.1002/9783527652495

17. Флейшер, В. Л. Особенности применения эмульсий димеров алкилкетенов и модифицированных смоляных кислот в целлюлозных и макулатурных суспензиях для получения высококачественных видов бумаги и картона / В. Л. Флейшер, Н. В. Черная, Ж. С. Шашок // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 2. – С. 237 – 250. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-2-237-250

18. Андрюхова, М. В. Новый азотсодержащий полимер с упрочняющим и гидрофобизирующим действием на бумагу и картон / М. В. Андрюхова, В. Л. Флейшер, Н. В. Черная // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 1. – С. 99 – 106. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-99-106

19. Флейшер, В. Л. Импортозамещающая технология получения и применения полиамидной смолы с гидрофобизирующим и упрочняющим действием на бумагу и картон / В. Л. Флейшер [и др.] // Полимерные материалы и технологии. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 72 – 83.

20. Chernaya, N. V. The creation and implementation of the resource-conserving technology of paper and paperboard sizing with hydrodispersions of modified rosin in the mode of heteroadagulation of peptized particles / N. V. Chernaya, V. L. Fleisher, N. V. Zholnerovich // Bulletin of the Perm National Research Polytechnic University. Applied ecology. Urbanistics. – 2017. – Vol. 2, no 2. – P. 87–101.

References

1. Ivanov S. N. *Paper technology*. Moscow, Lesnaya promyshlennost Publ., 2006. 696 p. (in Russian).

2. Flyate D. M. *Paper Properties*. Moscow, Lesnaya promyshlennost Publ., 1976. 648 p. (in Russian).

3. Chornaya N. V. *Theory and technology of glued types of paper and cardboard*. Minsk, BSTU Publ., 2009. 394 p. (in Russian).

4. Dubovyi V. K., Chizhov G. I. Bonding forces in paper made from vegetable and mineral fibers. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Lesnoy zhurnal = Lesnoy Zhurnal (Russian Forestry Journal)*, 2005, no 4, pp. 116–124 (in Russian).

5. Vahey D. W., Considine J. M. Tests for z-direction fibre orientation in paper. *Appita Journal*, 2010, vol. 63, no 1, pp. 27–41.

6. Z. Lu, X. An, H. Zhang, M. Guan, J. Liu, Y. Sun, S. Nie, H. Cao, B. Lu, H. Liu. Study on the wet-web strength and pressability of paper sheet during the press process with the addition of nano-fibrillated cellulose (NFC). *Carbohydrate Polymers*, 2019, vol. 210, pp. 332–338. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.083

7. Andreeva S. L., Kozhevnikov S. Yu., Dul'kin D. A., Dubovyi V. K. Theoretical foundations of technology for increasing the strength of cardboard from waste paper with polymers. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of plant raw materials*, 2010, no. 1, pp. 178–181 (in Russian).

8. Slautin D. V. Teploukhova M. V., Andrakovskiy R. E. Improving the strength of paper from waste paper. *Vestnik PNIPU. Khimicheskaya tekhnologiya i biotekhnologiya = PNRPU Bulletin. Chemical Technology and Biotechnology*, 2018, no 1, pp. 113–135 (in Russian). https://doi.org/10.15593/2224-9400/2018.1.10

9. Tarasov S. M. *Chemical auxiliaries in the production of cellulosic composite materials*. Moscow, MSFU Publ., 2016. 36 p. (in Russian).

10. Khovanskiy V. V., Dubovyi V. K., Keizer P. M. *The use of chemical auxiliary substances in the production of paper and cardboard. Part II*. St. Petersburg, St. Petersburg State Technological University of Plant Polymers, 2013. 72 p. (in Russian)

11. Kozhevnikov S. Yu., Koverninskiy I. N. Interfiber electrostatic bonds in paper. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of plant raw materials*, 2012, no. 3, pp. 197–202 (in Russian).

12. Nirmala Devi G., Jagadeesan S., Manjubaashini N., Thangadurai T. D., Roopan S. M., Chitra S. Polyamidoaminoepichlorohydrin resin a novel synthetic anti-corrosive water soluble polymer for mild steel. *Progress in organic coatings*, 2017, vol. 109, pp. 117–125. https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2017.04.034

13. Grigoriev V., Vartanen M. New strength technology: opportunities for cost savings and unique sheet characteristics. *Me tissue chemicals*, 2015, no 27, pp. 56–59.

14. Hagiopol C., Johnston J. W. *Chemistry of modern papermaking.* Boca Raton, CRC Press, 2012. 431 p. https://doi.org/10.1201/b11011

15. Osipov P. V. Synergistic effects between synthetic polymers and cationic starch in waste paper compositions. *Tsellyuloza. Bumaga. Karton* [Cellulose. Paper. Cardboard], 2011, no 3, pp. 74–77 (in Russian).

16. Holik H. *Handbook of paper and board*. Wiley-VCH, 2013. 528 p. https://doi.org/10.1002/9783527652495

17. Fleisher V. L., Chornaya N. V., Shashok Zh. S. Features of application of alkylketene dimer emulsions and modified resin acids in cellulosic and waste suspensions for obtaining high-quality types of paper and cardboard. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2022, vol. 58, no. 2, pp. 237 – 250 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-2-237-250

18. Andrukhova M. V., Fleisher V. L., Chernaya N. V. New nitrogen-containing polymer with strengthening and hydrophobizing effect on paper and cardboard. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 1, pp. 99 – 106 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-99-106

19. Fleisher V. L., Andrukhova M. V., Chernaya N. V. Misyurov O. A. Import-substituting technology of production and application of polyamide resin with a hydrophobizing and hardening effect on paper and cardboard. *Polimernye materialy i tekhnologii = Polymer materials and technologies*, 2018, vol. 4, no 3, pp. 72 – 83 (in Russian).

20. Chernaya N. V. Fleisher V. L., Zholnerovich N. V. The creation and implementation of the resource-conserving technology of paper and paperboard sizing with hydrodispersions of modified rosin in the mode of heteroadagulation of peptized particles. *Bulletin of the Perm National Research Polytechnic University. Applied ecology. Urbanistics*, 2017, vol. 2, no 2, pp. 87–101.

Информация об авторах

Флейшер Вячеслав Леонидович – канд. техн. наук, доцент, зав. кафедрой. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: v_fleisher@list.ru

Information about the authors

Viachaslau L. Fleisher – Ph. D. (Engineering), Associate Professor. Head of the Department of Chemical Processing of Wood. Belarusian State Technological University (13A, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v_fleisher@list.ru

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

УДК 676.2+677.494.745.32
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-418-422

Поступила в редакцию 21.06.2022
Received 21.06.2022

U. Ja. Eshbaeva[1], A. A. Djalilov[2]

[1]Namangan Institute of Engineering Technology Namangan, Uzbekistan
[2]Tashkent Institute of Textile and Light Industry, Tashkent, Uzbekistan

COMPOSITE TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF PAPER AND CARDBOARD INCLUDING SYNTHETIC FIBERS

Abstarct. In the modern world, the importance and volumes of packaging produced are constantly increasing. It is a powerful means of promoting goods on the market, but at the same time, the role of its quality increases. Currently, paper and paperboard packaging is not only a significant part of paper and paperboard market in general, but also a large part of the world's packaging consumption. Currently, the world pays special attention to the use of secondary paper waste for the production of paper and cardboard and increase the volume of their processing. The article is devoted to the production of new types of multilayer paper and cardboard with the addition of chemical fiber and secondary waste, as well as high-quality paper and cardboard that can be used in the printing industry, in order to save valuable cotton cellulose in the country. However, the article shows in what proportions it is advisable to use secondary fibers in combination with cellulose in the production of multilayer composite paper and cardboard for the printing and paper industries.

Keywords: cotton cellulose, modified polyacrylonitrile fiber waste, multilayer composite paper and cardboard

For citation. Eshbaeva U. Ja.,. Djalilov A. A Composite technology for the production of paper and cardboard including synthetic fibers. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2022, vol. 58, no. 4, pp. 418–422. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-418-422

У. Ж. Ешбаева[1], А. А. Джалилов[2]

[1]Наманганский инженерно-технологический институт, Намаган, Республика Узбекистан
[2]Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности, Ташкент, Узбекистан

КОМПОЗИЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ БУМАГИ И КАРТОНА, ВКЛЮЧАЮЩАЯ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА

Аннотация. В настоящее время в мире особое внимание уделяется использованию вторичных бумажных отходов для производства бумаги и картона и увеличению объемов их переработки. Показано производство новых видов многослойной бумаги и картона с добавлением химических волокон и вторичных отходов, а также качественной бумаги и картона, которые можно использовать в полиграфической промышленности с целью экономии ценной хлопковой целлюлозы в стране. Найдены необходимые пропорции, которые целесообразно включать во вторичные волокна в сочетании с целлюлозой при производстве многослойной композиционной бумаги и картона для полиграфической и бумажной промышленности.

Ключевые слова: хлопковая целлюлоза, отходы модифицированного полиакрилонитрильного волокна, степень помола, многослойная композиционная бумага и картон

Для цитирования. Ешбаева, У. Ж. Композиционная технология получения бумаги и картона, включающая синтетические волокна / У. Ж. Ешбаева, А. А. Джалилов // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 418–422. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-418-422

Introduction. At present, Uzbekistan pays great attention to the processing of secondary raw materials into finished products. Research is being carried out in the country on the production of paper and cardboard products using various local secondary raw materials, including textile industry waste [1, 2].

Uzbekistan is one of the largest suppliers of materials such as cotton, natural and synthetic fibers. Cotton cellulose plays an important role among the raw materials used in paper production. It is used to make high-quality paper, but given that the production of paper from pure cotton pulp is not economically viable, the addition of chemical waste to cotton pulp can effectively and rationally use existing raw materials in the country, solve problems in the paper industry, eliminate shortages of printing materials, helps to save valuable cotton cellulose, reduce the cost of paper.

© Eshbaeva U. Ja., Djalilov A. A., 2022

At Navoiazot, synthetic polyacrylonitrile (PAN) nitron fiber is obtained in the form of staple fibers and tow by the rhodanide method from three types of copolymers of monomers (92.5 % acrylonitrile, 6 % methylacrylate, 1.5 % itaconic acid).

PAN fiber is widely used in the textile industry. Fiber waste generated during the production process serves as a valuable raw material for the production of paper and cardboard [3, 4].

At present, Uzbekistan pays great attention to the use of semi-finished products from local raw materials in the pulp and paper industry. In addition, the use of waste generated by enterprises in the paper industry is aimed at significantly reducing the cost of production through the expansion of the range of paper and the use of waste.Advantages of using secondary waste in terms of savings:the consumption of electricity for crushing the fiber mass is reduced by 2–4 % of the cost of 1 ton of paper [5, 6].

Studies have been conducted on the introduction of modified polyacrylonitrile (MPAN) fiber waste into the paper composition to ensure strong adhesion of the fiber mass in both wet and dry conditions. Modification of PAN fibers is carried out by treatment with a solution of natural silk waste [7]. Research has been conducted to obtain multilayer paper and cardboard based on cotton cellulose, modified polyacrylonitrile (MPAN) and secondary raw materials and to study their strength properties.

Materials and methods. During the experimental work, multilayer composite paper and cardboard were prepared using primary and secondary fiber materials and polymers. Preparation of paper samples and assessment of their physical and mechanical properties were carried out in the testing laboratory of JV "Global Komsco Daewoo" in accordance with the approved technological regulations.

According to GOST 7420, the mass of 1 m^2 of cardboard designed for flat layers of corrugated cardboard is in the range of 125–250 g. In Uzbekistan, materials with a mass of 150 g/m^2 are used in most cases, which require image printing for the top flat layer of corrugated cardboard.

Therefore, the preparation of samples with a mass of 150 g/m^2 was carried out in the sheet casting laboratory "Rapid" (Germany) In research, an adhesive was added to the mass in an amount of 1.5 % relative to the usual paper mass. To achieve a good gluing effect, the pH of the paper mass was required to be 4.5–5.0, for which $Al_2(SO_4)_3$ was used as a precipitating reagent.

T a b l e 1. **Options of two-layer castings of compositional content**

Option Number	Compositional content		
	Top layer 40–55 °ShR		The lower layer 21–28 °SHR
	CC, %	MPAN, %	MS-5B, %
Sample N1	100	–	100
Sample N2	80	20	100
Sample N3	50	50	100
Sample N4	30	70	100

In the preparation of the samples, the cellulose was ground to a grinding level of 40–55 ° SHR for the top layer of the composite material and 21–28 ° SHR for the bottom layer. Paper castings with a mass of 150 g/m^2 were made from ground cellulose (top layer weight 60 g/m^2, bottom layer weight 90 g/m^2 (Table 1).

As the main raw material for the production of a new type (grades) of multilayer paper and cardboard, bleached cotton cellulose and waste with the following technical indicators were used:

Bleached cotton pulp from linter BCP (Specifications TSh 13-91:2003). BCP obtained from the Yangiyul paper mill according to the current technology. The lint is de-seeded, loosened, boiled in NaOH, washed and bleached in an alkaline solution of hydrogen peroxide. From 1300 kg of lint, 1000 kg of pure pulp is obtained with the following indicators:

Mechanical strength during grinding in the CRA mill up to 600 ShR,

Breaking length, m, 3500

Whiteness, % 75

Humidity, % up to 12

Part of the cotton cellulose was replaced by waste of modified synthetic fiber nitron manufactured by Navoiyazot JSC with indicators according to the quality certificate of staple fiber and tow of polyacrylonitrile cotton-like type: (Specifications TSh 6.1-00203849-51:2002). Brand H-3, batch 13.

Nominal linear density of fiber, tex 0.17
Nominal fiber length, m 0.037
Number of twists per 0.010 m 3.5
Specific breaking load of fiber, mN/tex, 362
Specific breaking load of fiber in a loop, mN/tex, 89
Fiber elongation at break, % 35
Fiber whiteness, % 76.4

For the production of composite packaging paper and cardboard, waste paper of group B, grade MS-5B was used – the content of primary fiber is up to 70 %; average fiber length, not less than 1.9 mm; pH, no more than 8.5; ash content not more than 5 %; specific tensile strength not less than 1.3 kN.

Pine rosin, item No. 27 (GOST 19113), (open joint stock company "Lesohimik").

Rosin is a mixture of resin acids of the composition $C20H30O_2$.

Softening temperature, °C 73 (66–69)
Acid number, mg KOH 171 (166–169)

Prototypes of paper and cardboard were produced and their quality was assessed in the testing laboratory of JV "Global Komsco Daewoo" in accordance with the approved technological regulations. Castings of samples containing cotton cellulose fibers, fibers obtained from modified nitron waste, and MS-5V waste paper in various ratios were obtained. Grinding of fibrous materials was carried out on a pilot plant of the Central Research Institute of Paper (Moscow) at Massroll-22.5. According to GOST 7420, the mass of 1 m2 of paper and cardboard is in the range of 125–250 g/m^2. In this work, the preparation of paper and cardboard samples weighing 150 g/m^2 was carried out in the laboratory of sheet casting "Rapid" (Germaniya). To achieve a good bonding effect, it was required that the pH of the paper pulp be 4.5–5.0, for which $Al_2(SO_4)_3$ was used as a precipitating agent.

In addition, samples were made in which, in addition to fibrous materials, a filler was introduced. Kaolin was chosen as the filler. The choice of this filler is due to the following considerations:

the most accessible and relatively cheap;
improves physical and chemical affinity of paper in relation to paint.

In composite wrapping paper, it is necessary to introduce sizing to improve water resistance and strength. Therefore, sizing agents were introduced into the prototypes. In all model paper samples, rosin glue was used as a sizing agent. The production of prototypes was carried out according to the approved technological regulations. The consumption of materials based on 1 ton of paper from the mixture was:

1) cotton cellulose 0–100 %;
2) chemical fiber waste 2–100 %;
3) waste paper MS-5V 0–100 %;
4) kaolin – 145 kg/t;
5) alum – 43 kg/t;
6) rosin glue – 25.7 kg/t;
7) unifloc – 0.2 kg/t.

To determine the optimal composition of the paper composition, studies were conducted using four options.In the first variant, cotton cellulose and waste paper were used, in the remaining variants the percentage composition of the main components of the paper composition was varied: cotton cellulose + modified PAN fiber + waste paper.

For the production of multilayer composite paper and cardboard, the process of gluing the surface with a polymer adhesive was additionally introduced (Figure). Glue from the surface serves to improve the structure of the paper surface, increase mechanical strength and resistance to moisture [8, 9].

A solution of rosin glue, acrylic emulsion and alcohol product of secondary polyethylene terephthalate with diethylene glycol was used to glue the paper composition. Kaolin obtained as a filler is sufficient and a relatively inexpensive product, as well as improves the physicochemical flexibility of the dye relative to the paper.

№ 1 paper sample consists of 100 % cotton cellulose, № 2 and 4 paper samples contain 20 to 70 % of modified PAN fiber waste. Material consumption for 1 t of paper was as follows.

Mass of paper was prepared separately for each layer of multilayer composite papers. For producing such papers, we can use two technological systems and two net paper-casting machines were used.

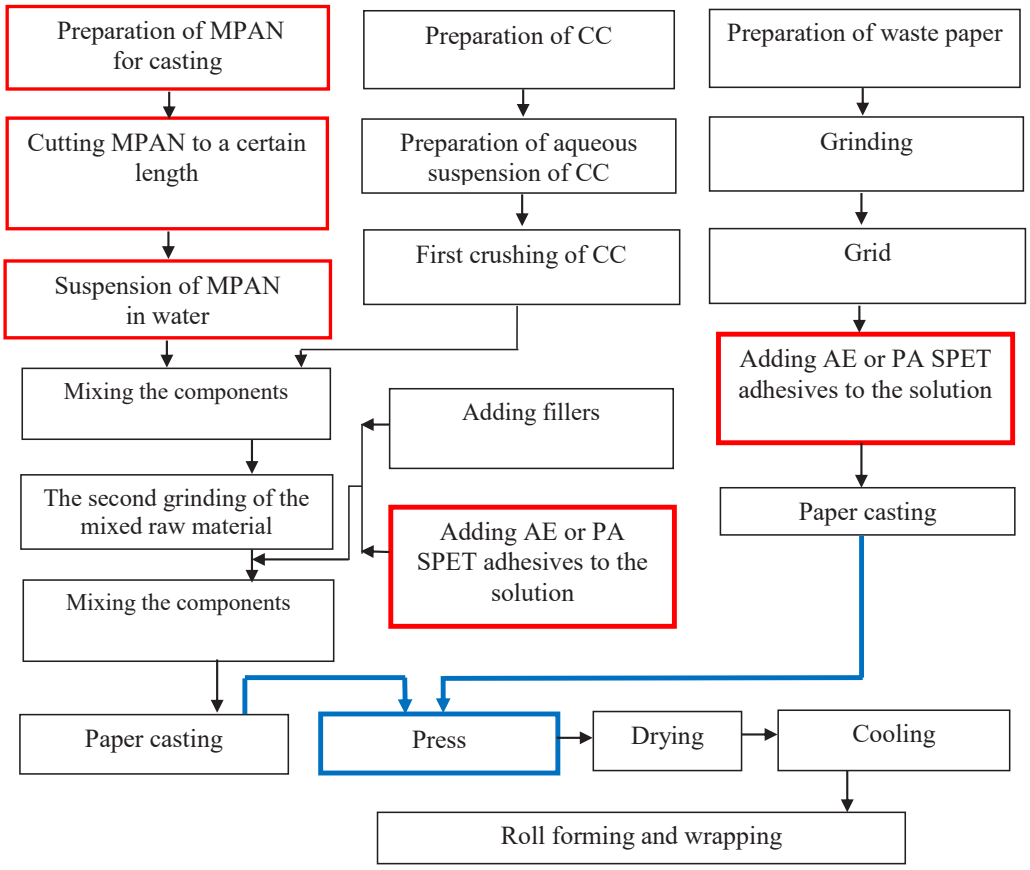


Fig. 1. Production of multilayer paper and cardboard based on cotton cellulose and MPAN waste

Initially, the bottom layer is formed. The mass of the top layer prepared according to the appropriate composition is transferred from the second reservoir and at the time of formation is combined with the bottom layer, and in the pressed state the layers are joined.

Results and discussion. In order to study the mechanical properties of the newly developed materials, research was carried out on the drying of samples and their storage under standard conditions, followed by the study of their physical and mechanical properties. The dependence of the physical and mechanical properties of paper on the nature and amount of components in the paper composition was studied (Table 2).

The obtained data (Table 2) show that the addition of 100 % cotton cellulose to the mass composition in sample №1 provided good crushing and fibrillation of cotton fibers, which affected the mechanical properties of the paper. The value of fracture resistance is 79 i.b.s., which is 3.0–3.5 times higher than the norms established for offset printing paper in accordance with GOST 9094, and the length of the cut was 2235 m. The results of the determination of the shear length values of the test papers № 2 and 3 confirmed the possibility of using modified PAN fiber waste in the amount of 20 to 50 % in the mass of the top layer compositionWhen the amount of modified PAN fiber waste is increased again, the total amount of inter-fiber bonds between the cellulose fibers decreases, which is reflected in a 17 % decrease in the break length of № 4 sample compared to № 1 sample. The indicators characterizing the resistance to abrasion and elongation remained almost the same, regardless of the percentage of PAN fiber waste added to the modification.

A decrease in the swelling value in one-sided wetting from 148 to 144 g/m^2 indicates an increase in hydrophobic properties due to the compaction of the paper surface structure or the addition of modified PAN fiber waste [10, 11].

Conclusions. Based on the obtained datas, the following results were identified. The physical and mechanical properties of composite multilayer paper with the addition of modified PAN fiber waste to

Table 2. **Physical and mechanical properties of experimental paper and cardboard**

Parameters	№ 1 100/100	№ 2 80:20/100	№ 3 50:50/100	№ 4 30:70/100
Mass 1 m^2, g	150	150	150	150
Thickness, mm	0.24	0.21	0.22	0,25
Humidity, %	5.3	5.1	5.5	5.8
Smoothness, p	40	39	33	22
Ashes , %	5.1	6.4	7.1	7.8
Absorption in unilateral wetting (Kobb60) g/m^2	148	144	144	145
Break length, m	2235	2220	2201	1902
Fracture resistance, number of bends in both directions	79	75	74	75
Abrasion resistance, kPa	372	365	362	365
Elongation resistance, mN	270	274	271	274

the composition of cotton cellulose were studied. By analyzing the values of mechanical properties, the optimal composition of the paper composition, which serves to maintain the strength properties of cotton fibers was determined. Experiments have shown that the breaking length and refractive index of multilayer paper and cardboard with the addition of modified PAN fiber waste to the composition of cotton cellulose allow to obtain a quality product that meets the normative document. The use of multilayer paper and cardboard as packaging material has been confirmed to solve the problem of raw materials in the paper industry through the use of secondary domestic raw materials, reducing the cost of the finished product and its suitability for recycling.

References

1. Eshbaeva U. J., Rafikov A. S. *Alternative and recycled paper.* Tashkent, Tafakkur gulshani, 2015. p. 112 (in Russian).

2. Klimova E. D., Kravchina N. A., Sretentseva T. E. *Printed paint. Laboratory work*. Moscow: IPK MGUP, 2004. 120 p. (in Russian).

3. Djalilov A. A., Galimova Z. K. Waste from the textile industry in paper production. *Composite materials*, 2018, no. 2, pp. 85−87.

4. Eshbaeva U. J., Rafikov A. A., Nabieva I. A., Rafikov A. S. Properties of paper based on cotton cellulose and modified polyacrylonitrile fibers. *Tsellyuloza. Bumaga. Karton* [Cellulose. Paper. Cardboard], 2014, no. 1, pp. 58−61 (in Russian).

5. Eshbaeva U. J. *Offset paper with the introduction of synthetic polymers and its printing and technical properties*. Tashkent, TITLP, 2017. p. 234. (in Russian).

6. Djalilov A., Yeshbaeva U. J., Rafikov A. Paper with introduction of waste of polyacrylonitrile fiber. *European Science Review*, 2018, no. 7–8, pp. 211−213.

7. Eshbaeva U. J., Djalilov A. A., Magrupov F. A., Zhuraev A. B. Research of strength properties of multi-layer cellular composite materials for packing. *Universum: Technical Sciences*, 2019, no. 10, pp. 43−46 (in Russian).

8. Eshbaeva U. J., Djalilov A. A., Assessment of quality indicators of printing on composite packaging materials. *Universum: Technical Sciences*, 2020, vol. 78, no. 9, pp. 15−18.

9. Dulkin D. A. *Development of scientific foundations and improvement of paper and cardboard technology processes from waste paper.* Arkhangelsk, ASTU, 2008. 44 p. (in Russian).

10. Eshbaeva U. J., Rafikov A. S., Askarov M. Influence of the degree of grinding on the strength properties of papers from synthetic fiber waste. *Proceedings of Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan*, 2013, no. 5, pp. 37−39.

11. Ivanov S. N. *Paper technology.* 3rd ed. Moscow, Shkola bumagi Publ., 2006. 646 p. (in Russian).

Information about the authors

Eshbaeva Uibosin Ja. – D. Sc. (Engineering), Professor. Namangan Institute of Engineering and Technology (19, Uckurgon str.,160115, Namangan, Republic of Uzbekistan). E-mail: Guli-67@mail.ru

Djalilov Anvar A. – D. Sc. (Engineering), Head of the Department. Tashkent Institute of Textile and Light Industry (5, Shokhjakhon str., 100100, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: anvar-matbaa@mail.ru

Информация об авторах

Ешбаева Улбосин Жамаловна – д-р техн. наук, профессор. Наманганский инженерно-технологический институт (ул. Учкургон, 19, 160115, Намаган, Республика Узбекистан). E-mail: Guli-67@mail.ru

Джалилов Анвар Абдугафарович – д-р философии по техн. наукам, зав. кафедрой. Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности (ул. Шохжахон, 5, 100100, Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: anvar-matbaa@mail.ru

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

НАВУКІ АБ ЗЯМЛІ

EARTH SCIENCES

УДК 504.054
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-423-432

Поступила в редакцию 01.06.2022
Received 01.06.2022

С. В. Какарека, Т. И. Кухарчик

Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

ПОСТУПЛЕНИЕ СУРЬМЫ В АТМОСФЕРНЫЙ ВОЗДУХ НА ТЕРРИТОРИИ БЕЛАРУСИ: ИСТОЧНИКИ, УРОВНИ И МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА

Аннотация. Обсуждаются результаты первой оценки поступления сурьмы в атмосферный воздух на территории Беларуси. Определены основные антропогенные источники выбросов сурьмы, разработаны удельные показатели выбросов и рассчитаны объемы ее поступления за период с 1990 по 2020 г. Показано, что валовые выбросы сурьмы изменялись в диапазоне от 1,6 до 5,6 т в год с максимальными значениями в начале 1990-х годов и минимальными – в 2000 г. Выбросы сурьмы в 2020 г. на территории страны оценены в 2,4 т, вклад Беларуси в глобальные выбросы – в 0,1 %. Установлен нисходящий тренд выбросов сурьмы за 30-летний период и изменение вклада основных источников в валовые выбросы. Существенное снижение вклада стационарного сжигания топлива (с 66 до 14 %) обусловлено изменением топливного баланса; оно сопровождалось увеличением вклада истирания тормозов (от 34 до 61 %). Полученные данные могут быть использованы для моделирования переноса и рассеивания сурьмы, оценки риска для здоровья и экосистем, при разработке мероприятий по сокращению поступления сурьмы в окружающую среду.

Ключевые слова: сурьма, антропогенные выбросы, сжигание топлива, сжигание отходов, мобильные источники

Для цитирования. Какарека, С. В. Поступление сурьмы в атмосферный воздух на территории Беларуси: источники, уровни и многолетняя динамика / С. В. Какарека, Т. И. Кухарчик // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2022. – Т. 58, № 4. – С. 423–432. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-423-432

S. V. Kakareka, T. I. Kukharchyk

Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

THE RELEASE OF ANTIMONY INTO THE ATMOSPHERIC AIR ON THE TERRITORY OF BELARUS: SOURCES, LEVELS AND LONG-TERM DYNAMICS

Abstract. The results of the first assessment of the antimony release into the atmospheric air on the territory of Belarus are discussed. The main anthropogenic sources of antimony emission have been identified, the emission factors have been developed, and the volumes of antimony emission for the period from 1990 to 2020 have been calculated. It is shown that total antimony emissions varied in the range from 1.6 to 5.6 tons per year with maximum values in the early 1990 s, and minimal – in 2000. Antimony emission in 2020 on the territory of the country is estimated at 2.4 t, the contribution of Belarus to global emission is 0.1 %. Decreasing trend of antimony emission over a 30-year period and a change in the contribution of the main sources to total emission have been established. A significant decrease in the contribution of stationary combustion of fuel (from 66 to 14 %) is due to a change in the fuel balance and is accompanied by increase of the contribution of brake wear (from 34 to 61 %). The data obtained can be used to model the transport and dispersion of antimony, to assess health and ecosystems risks, and to develope measures to reduce the releases of antimony into the environment.

Keywords: antimony, anthropogenic emission, fuel combustion, waste incineration, mobile sources

For citation. Kakareka S. V., Kukharchyk T. I. The release of antimony into the atmospheric air on the territory of Belarus: sources, levels and long-term dynamics. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series,* 2022, vol. 58, no. 4, pp. 423–432 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2022-58-4-423-432

© Какарека С. В., Кухарчик Т. И., 2022

Введение. Сурьма (Sb) – редкий элемент, металлоид, относящийся к 15-й группе периодической системы химических элементов и проявляющий токсические свойства [1, 2]. После поступления в атмосферу сурьма может включаться в региональный и глобальный атмосферный перенос и накапливаться по пищевой цепи [3, 4]. Считается, что современные концентрации сурьмы в окружающей среде в 50–100 раз выше, чем в доиндустриальную эпоху [3].

Еще в 1970-х годах Агентством по охране окружающей среды США (US EPA) сурьма и ее соединения были включены в список приоритетных загрязняющих веществ [1]. Согласно разделу 112 Закона о чистом воздухе США, сурьма входит в перечень опасных загрязнителей воздуха (HAP), насчитывающий 188 наименований, которые вызывают или подозреваются в том, что вызывают рак или другие серьезные последствия для здоровья человека или ущерб экосистемам [5]. Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло триоксид сурьмы (Sb_2O_3) к группе веществ, которые подозреваются в канцерогенности для человека.

Использование сурьмы и ее соединений в медицинской практике для лечения различных заболеваний в течение последних 600 лет позволило накопить достаточно данных о побочных негативных последствиях попадания сурьмы в организм человека. Наиболее чувствительными мишенями являются дыхательные пути, сердце, желудочно-кишечный тракт, уровень глюкозы в сыворотке [1].

Минимальные уровни риска (MRL) для острого ингаляционного воздействия сурьмы составляют 0,001 мг Sb/м^3, хронического – 0,0003 мг Sb/м^3. MRL для острого перорального воздействия MRL составляет 1 мг Sb/кг/сут, среднего – 0,0006 мг Sb/кг/сут [1]. Утвержденные в Республике Беларусь нормативы содержания сурьмы пятисернистой (в пересчете на сурьму) и трехокиси сурьмы (в пересчете на сурьму) в атмосферном воздухе населенных пунктов и мест массового отдыха населения составляют: ПДК максимальная разовая – 40 мкг/м^3, среднесуточная – 20 мкг/м^3, среднегодовая – 8 мкг/м^3; величина ориентировочно безопасного уровня воздействия сурьмы – 10 мкг/м^3 (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 ноября 2016 г. № 113). Пыль сурьмы металлической относится ко второму классу опасности, ее соединений – ко второму или третьему классу опасности в зависимости от соединения.

В последнее десятилетие изучению техногенных потоков сурьмы и особенностям ее поведения в окружающей среде уделяется повышенное внимание [2–4, 6–10]. Однако, несмотря на внимание к исследованиям сурьмы, в отношении ее поступления в окружающую среду остается много пробелов. Сурьма не входит в перечень веществ, регулируемых международными соглашениями, такими как Протокол по тяжелым металлам к Женевской конвенции, соответственно не выполняется инвентаризация ее выбросов в рамках Программы ЕМЕП, отсутствует методическое обеспечение инвентаризации выбросов. В то же время детальная информация о выбросах сурьмы является необходимым условием оценки ее воздействия на здоровье и экосистемы, сокращения поступления в окружающую среду и снижения связанных с поступлением сурьмы рисков. В Беларуси оценки выбросов сурьмы не выполнялись.

Цель работы – оценить поступление сурьмы в атмосферный воздух на территории Беларуси от основных категорий антропогенных источников и изменение ее объемов за период с 1990 по 2020 г.

Методы и исходные данные. Оценка поступления сурьмы в атмосферный воздух от антропогенных источников основана на традиционной методологии с использованием коэффициентов выбросов и данных о деятельности. Основная формула расчета:

$$E = \sum V_m \cdot F_m, \quad (1)$$

где E – валовые выбросы сурьмы, т/год; V_m – интенсивность деятельности в секторе m, млн т/год; F_m – удельный показатель выброса сурьмы в секторе m, г/т.

Получение оценок выбросов сурьмы включало: идентификацию основных категорий источников выбросов сурьмы на территории Беларуси; разработку удельных показателей выбросов сурьмы для основных категорий источников; оценку интенсивности деятельности в категориях источников выбросов сурьмы и их динамики с 1990 по 2020 г.; расчет выбросов сурьмы по категориям источников и валовых за период с 1990 по 2020 г.

Категории источников сурьмы. Выбросы сурьмы в атмосферу происходят из природных и антропогенных источников, соотношение которых в глобальном масштабе в 1980-х годах, согласно [11], оценивалось в 41 и 59 % соответственно. Естественные источники в порядке убывания представлены следующим образом: частицы почвы, переносимые ветром, – 32,5 %, вулканы – 29,6 %, брызги морской соли – 23,3 %, лесные пожары – 9,2 % и биогенные источники – 12,1 %.

Антропогенные потоки сурьмы и их поступление в окружающую среду связаны с ее производством и последующим рассеянием при использовании, а также с поступлением вследствие непреднамеренного образования при сжигании топлива и отходов, металлургических и других производственных процессов. Ниже представлена информация, на основании которой выполнена идентификация источников выбросов сурьмы на территории Беларуси.

Производство и использование. Мировые объемы производства сурьмы в 2019 г. оцениваются в 162 тыс. т; основными производителями являются Китай (более 50 %), Российская Федерация и Таджикистан [12]. В Беларуси выплавка сурьмы ни из рудного сырья, ни из лома не осуществляется.

Сурьма нашла широкое применение для различных целей, при этом чаще всего она используется в виде сплавов с другими металлами (оловом, свинцом, медью и др.), а также в виде соединений. Сплавы сурьмы и олова применяются в электротехнике, сурьмы и свинца – для изготовления аккумуляторных пластин, кабельных оболочек, листов и труб химической аппаратуры; сурьмы с оловом, свинцом и медью (иногда с добавками цинка и висмута) – вкладышей подшипников скольжения [1]. Известно, что до 60 % первичной сурьмы используется в качестве антипирена в пластмассах и текстильных изделиях промышленного и бытового назначения [2]. Оксиды сурьмы (в основном триоксид сурьмы) используются для производства стекла, керамики, резины, пластмасс, текстиля, пигментов, пиротехники, клеев и антипиренов; соединения сурьмы – для изготовления регенерированных волокон, тормозных колодок и т. д. [7]. Это означает, что источниками поступления сурьмы в окружающую среду являются различные процессы, начиная от ее добычи и выплавки и заканчивая утилизацией отходов потребления, содержащих сурьму.

Непреднамеренные выбросы сурьмы. Поступление сурьмы в атмосферу при ее производстве, а также при производстве других цветных металлов обусловлено процессами плавки, при которых происходит улетучивание сурьмы. Ряд других промышленных процессов, в частности производство чугуна и стали, цемента, также являются источниками поступления сурьмы, содержащейся в сырье, в окружающую среду.

Сжигание топлива и в первую очередь угля – один из основных глобальных источников выбросов сурьмы [13]. Содержание сурьмы в углях, золе уноса и шлаках составляет 1,6, 2,8 и 1 ppm при зольности углей в 40 % соответствует улетучиванию одной трети сурьмы при их сжигании [14]. В странах СНГ средние содержания сурьмы в бурых и каменных углях составляют 0,84±0,09 и 1,00±0,9 г/т, а в золах – 5,0±0,4 и 7,5±0,6 г/т соответственно [15]. В углях Китая диапазон ее содержания варьирует от 0 до 159,05 г/т, среднеарифметическое значение составляет 1,27 г/т [6]. Сурьма содержится также в нефти, хотя данные о ее содержании весьма ограничены. Согласно работы [16], сырая нефть содержит 0,1–150 мкг Sb/кг.

К настоящему времени экспериментально доказано, что сурьма присутствует в очень высоких количествах в отходах и золе [1]. Было показано, что Sb становится летучей примерно при 800 °C, что выше, чем, например, Cd и Pb, но ниже температур, обычно преобладающих при горении. По данным [17], в Японии концентрация сурьмы в летучей золе при сжигании отходов составила 4,7 мкг/г (грамм).

Обогащение твердых частиц сурьмой в воздухе в зонах влияния автотранспорта было подтверждено исследованиями в Японии [17], Аргентине [18] и других странах [19]. Доминирующий вклад в выбросы сурьмы от автотранспорта вносит истирание тормозных колодок и незначительно – истирание шин [9].

Анализ доступных данных позволил определить следующие источники выбросов сурьмы в Беларуси:

в секторе «Стационарное сжигание топлива» – сжигание угля и мазута в энергетике, жилищно-коммунальном хозяйстве, промышленности, сельском и лесном хозяйстве и бытовом секторе;

в секторе «Промышленность» – производство чугунного литья, стали и цемента;

в секторе «Сжигание отходов» – сжигание муниципальных, промышленных и медицинских отходов;

в секторе «Мобильные источники» – истирание тормозных колодок.

Удельные показатели выбросов. Для получения удельных показателей выбросов были изучены последние издания Руководства по инвентаризации атмосферных выбросов ЕМЕП/ЕЕА (2019 г.) и АР-42 (1996 г.), проанализирована доступная литература по источникам и кадастрам выбросов в различных странах [1, 6, 9, 13, 20]. Выявлено, что коэффициенты выбросов сурьмы в последних изданиях Руководства ЕМЕП/ЕЕА, а также в других методических документах отсутствуют, однако в более ранних изданиях имеются некоторые данные по выбросам сурьмы.

Удельные показатели выбросов сурьмы при сжигании топлив были получены на основании данных о ее содержании в углях СНГ [14, 15], а также в мазутах различных стран [16, 21]; расчет удельных показателей осуществлялся с учетом эффективности пылеулавливания для различных категорий источников и возможного обогащения пыли (при сжигании угля).

Для процессов производства чугунного литья и стали принят фактор 0,008 г/т, что близко значению 0,01 г/т, использованному в Китае [8].

Удельные показатели выбросов сурьмы вследствие истирания тормозов, согласно обобщению [6, 22], варьируют от 31,8 до 220 мкг/авт-км. По данным [19], коэффициенты выбросов сурьмы составили 11±7 и 86±42 мкг/авт-км для легковых и большегрузных автомобилей соответственно. В данной инвентаризации использован удельный показатель выброса сурьмы 41,3 мкг/авт-км для легковых и грузовых автомобилей.

При сжигании различных видов отходов (промышленных, муниципальных, медицинских) в данной работе использован унифицированный удельный показатель выбросов сурьмы 3 г/т, что эквивалентно значениям, принятым в работах [8, 13]. В сводном виде полученные удельные показатели выбросов сурьмы приведены в табл.1.

Т а б л и ц а 1. **Удельные показатели выбросов сурьмы от различных категорий источников, использованные при оценке выбросов сурьмы в Беларуси**

T a b l e 1. **Antimony emission factors from main anthropogenic sources used in the estimation of antimony emission in Belarus**

Категория источника	Удельный показатель выброса сурьмы
Стационарное сжигание топлива	
Энергетика	
каменный уголь, г/т угля	0,095
мазут, г/т мазута	0,665
Сжигание топлива в жилищно-коммунальном хозяйстве, промышленности, сельском и лесном хозяйстве	
каменный уголь, г/т угля	0,045
мазут, г/т мазута	0,665
Сжигание топлива в бытовом секторе	
каменный уголь, г/т угля	0,150
мазут, г/т мазута	0,665
Промышленные процессы	
Производство чугунного литья, г/т литья	0,008
Производство цемента, г/т цемента	0,001
Производство стали, г/т стали	0,008
Мобильные источники	
Истирание тормозов, мкг/км-машину	41,3
Сжигание отходов, г/т отходов	3,0

Данные о деятельности в основных секторах источников. Издания Национального статистического комитета Республики Беларусь за период с 1990 по 2020 г. послужили основным источником информации для характеристики уровней активности в секторах, являющихся источниками выбросов сурьмы. Статистические данные были приведены к требуемому для выполнения расчетов классификатору видов деятельности.

Результаты и их обсуждение. Результаты расчета показали, что валовые выбросы сурьмы с 1990 по 2020 г. изменялись в диапазоне от 1,6 до 5,6 т в год (рис. 1). В 2020 г. выбросы сурьмы на территории страны оценены в 2,4 т. Максимальные выбросы характерны для периода 1990–1991 гг., минимальные – для 2000 г. В целом характерен нисходящий тренд выбросов сурьмы: в 2019–2020 гг. средние годовые выбросы были в 2,3 раза меньше, чем в 1990–1991 гг. При этом наиболее выраженное снижение выбросов сурьмы происходило до 2000 г.; в последующий период отмечается вариабельность значений.

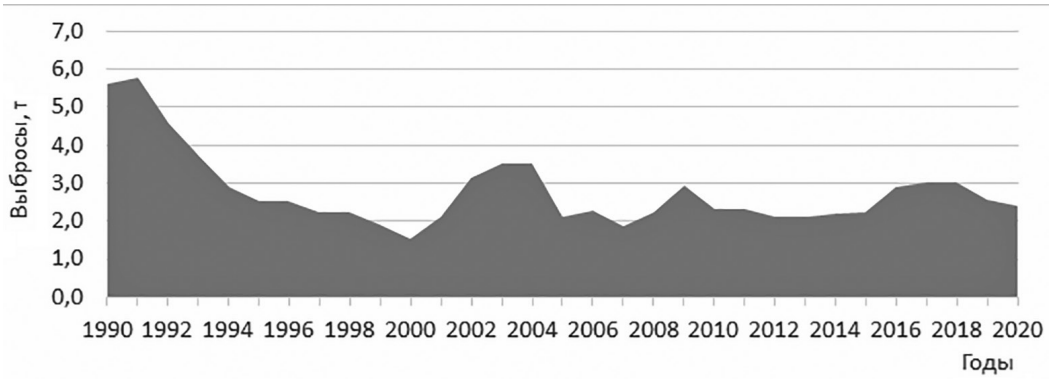


Рис. 1. Валовые выбросы сурьмы на территории Беларуси за период с 1990 по 2020 г., т в год

Fig. 1. Total antimony emissions on the territory of Belarus for the period from 1990 to 2020, t/year

Вклад Беларуси в глобальные выбросы сурьмы незначителен и оценивается в 0,1 % (сравнение для 2010 г.); глобальные оценки сурьмы взяты из работы [8]. Сравнение по отдельным странам и регионам осложняется отсутствием сопоставимых данных. Как следует из табл. 2, имеющиеся оценки получены для некоторых стран и/или регионов за разные годы. Не всегда очевиден перечень источников, для которых выполнены оценки. Например в США, для 1990–1993 гг. приводятся данные о выбросах с разбивкой на городские и сельские, точечные и рассеянные источники и т.д. Вероятно, система получения оценок также различается: в Австралии и США – это официальные данные (учет по источникам «снизу–вверх»), в Китае – расчет с использованием удельных показателей выбросов (инвентаризация «сверху–вниз»). Глобальные оценки получены для разных периодов с учетом природных и антропогенных [11] или только антропогенных источников [8, 13].

Как следует из имеющихся данных, в глобальном масштабе максимальные выбросы сурьмы от антропогенных источников характерны для 1980-х годов – около 3,6 тыс. т или 59 % суммарных выбросов [11], минимальные – для середины 1990-х – 1,6 тыс. т [13]. По данным [8], за период с 1995 по 2010 г. пик выбросов сурьмы (2,2 тыс. т) приходился на 2005 г. с постепенным снижением до 2010 г. (1,9 тыс. т). При этом выбросы сурьмы в атмосферный воздух в Китае характеризуются восходящим трендом [9]. В целом на Азию приходится около 57 % общемировых выбросов сурьмы, а Китай наряду с США и Японией входит в перечень крупнейших стран-эмитентов. По данным [3, 25], к 2050 г. ожидается увеличение глобальных объемов выбросов сурьмы до 4 тыс. т в год за счет увеличения сжигания отходов и производства в цветной металлургии (если не будут внесены серьезные изменения в эффективность контроля выбросов и сохранится действующее законодательство в отношении качества воздуха – сценарий с текущим законодательством).

Нисходящий тренд выбросов сурьмы на территории Беларуси обусловлен прежде всего изменением структуры потребления топлива за 30-летний период, в первую очередь существенным снижением объемов сжигания каменного угля. Если в начале 1990-х годов доминирующим источником выбросов сурьмы является стационарное сжигание топлива (66 % валовых выбросов), то в 2020 г. – истирание тормозных колодок (61 %) (рис. 2). В последние годы значительный вклад в выбросы сурьмы в Беларуси вносит также такая категория источников, как сжигание отходов: 26 % в 2010 г. и 23 % в 2020 г. Поступление сурьмы в атмосферный воздух от промышленных процессов (производство чугунного литья, стали, цемента) за весь рассматриваемый период не превышает 1 %.

Приведенные примеры соотношения вклада основных источников в валовые выбросы сурьмы на территории Беларуси не являются исчерпывающими. Как и в других странах, соотношение источников выбросов и их вклад на протяжении длительного времени менялись, что связано преимущественно с вариабельностью объемов сжигания отходов и/или объемов сжигаемого топлива и его структуры. Например, в 2002–2004 гг. сжигание отходов обеспечивало от 50 до 58 % суммарных выбросов сурьмы, в 2009 г. преобладал вклад стационарного сжигания топлива (44 %).

Следует отметить, что в глобальном масштабе сжигание топлива является основной категорией источников выбросов сурьмы [8, 13]. На преобладающий вклад сжигания топлива в выбросы сурьмы указано также в работе [6] при оценке выбросов сурьмы в Китае: сжигание угля обеспечивает 61,8 % суммарных выбросов; выплавка цветных металлов – 26,7 %, производства чугуна и стали – 1 % и сжигание твердых бытовых отходов – 7 %. В то же время более поздние

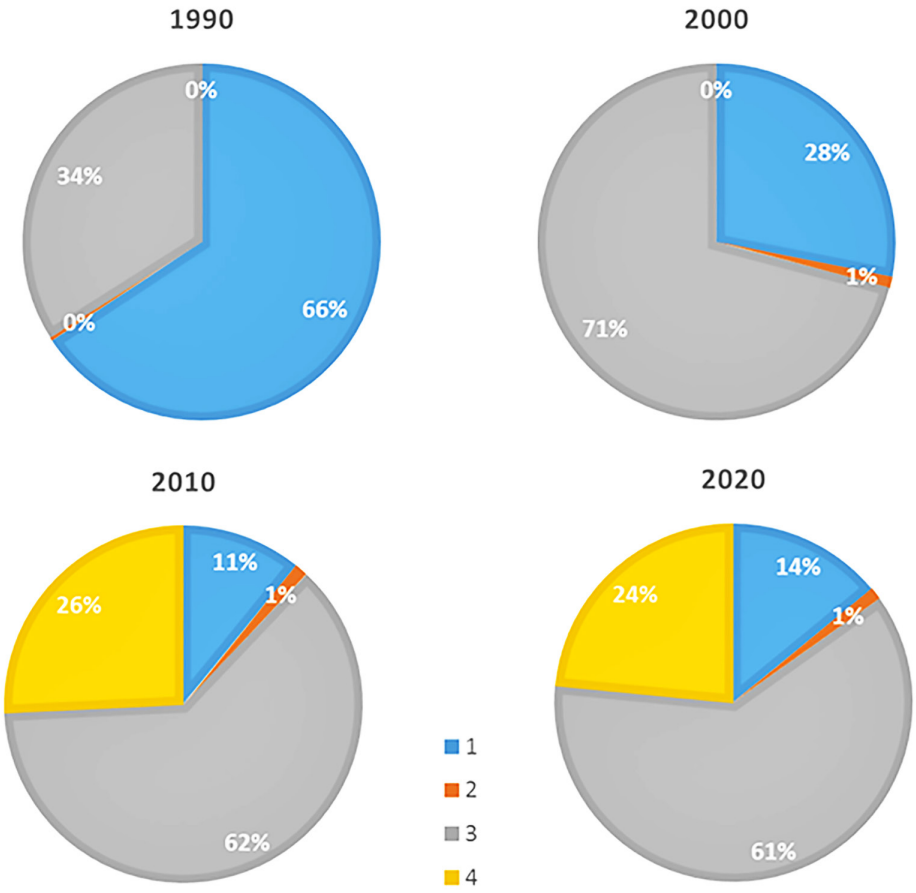


Рис. 2. Изменение вклада основных источников выбросов сурьмы на территории Беларуси за период 1990–2020 гг.: *1* – стационарное сжигание топлива, *2* – промышленные процессы, *3* – мобильные источники, *4* – сжигание отходов

Fig. 2. Change in the contribution of the main sources of antimony emissions on the territory of Belarus for the period 1990–2020: *1* – stationary fuel combustion, *2* – industrial processes, *3* – mobile sources, *4* – waste incineration

Т а б л и ц а 2. **Сравнение оценок выбросов сурьмы в атмосферный воздух в разных странах**

T a b l e 2. **Comparison of antimony emission estimates into the atmospheric air in different countries**

Регион, страна	Годы, для которых выполнены оценки	Примеры объемов выбросов, т в год (год)	Оцениваемые источники выбросов	Ссылка
Австралия	2010–2021	7,5 (2010), 17 (2013), 11 (2021)	Нет данных	[23]
Китай	2005–2009	818 (2009)	Сжигание топлива, цветная и черная металлургия, истирание шин и тормозных колодок, сжигание отходов	[6]
	1949–2012	337,3 (1990), 566,1 (2000), 797,9 (2005), 1068,1 (2010), 1251,7 (2012)	То же	[9]
Китай, провинция Шаньдун	2005–2014	40,26 (2005), 51,36 (2014)	Сжигание угля	[24]
США	1990–1993	103	Точечные, площадные, дорожный и внедорожный транспорт	[5]
	2011–2021	40 (2011), 36,9 (2014), 55,7 (2017)	Сжигание топлива, черная и цветная металлургия, прочие промышленные процессы	[20]
Мир в целом	1980-е	6100	Природные и антропогенные	[11]
	Середина 1990-х	1561	Сжигание топлива, производство свинца, цинка, меди, чугуна и стали, сжигание бытовых отходов и осадка сточных вод	[13]
	1995–2010	2232 (2005), 1904 (2010)	Сжигание топлива, производство черных и цветных металлов, автомобильный транспорт, сжигание отходов	[8]

оценки для Китая показали, что к основным источникам выбросов сурьмы относятся следующие: сектор износа тормозов и шин, потребление угля промышленными котлами и сектор выплавки цветных металлов: 39,9, 20,1 и 11,5 % от общего объема выбросов сурьмы соответственно [9].

В США также на долю сжигания топлива приходится значительная часть выбросов сурьмы [20]. Так, в 2014 г. примерно 33 % общих выбросов сурьмы обусловлено сжиганием топлива, при этом основной вклад вносит сжигание угля в энергетике; цветная металлургия обеспечивает примерно 14,3 % выбросов сурьмы, черная металлургия – 2 % (0,8 т), производство цемента – 0,3 % (0,12 т). Значителен вклад прочих промышленных процессов (30 %), около 10 % из них приходится на химическую промышленность и нефтехимию, однако конкретизации источников сурьмы в секторе нет.

В целом полученные оценки выбросов сурьмы от антропогенных источников на территории Беларуси сопоставимы с оценками для других стран с учетом вклада Беларуси в активность основных секторов-источников выбросов в глобальном масштабе. Выполненный анализ свидетельствует о сложности проблемы оценки выбросов сурьмы, в отношении которой требуются измерения ее содержания в отходящих газах, летучей золе и пыли. Такие данные позволят в будущем уточнить факторы эмиссии и детализировать оценки. Более пристального внимания заслуживает такая категория источников сурьмы, как истирание тормозов и шин, поскольку образование твердых частиц в результате абразивного износа зависит, в частности, от плотности дорожного движения, схемы светофоров, скорости движения, тормозных усилий.

Как и в отношении других загрязняющих веществ, важным представляется получение пространственно распределенных выбросов для определения зон повышенных рисков и проведения исследований с учетом путей и интенсивности поступления в окружающую среду. Как указано в работе [26], требуется развитие междисциплинарных исследований для понимания мобильности и путей переноса сурьмы в окружающей среде с целью предотвращения ее накопления в токсичных концентрациях по пищевой цепи. Это тем более актуально для Беларуси, поскольку пока отсутствуют данные о содержании сурьмы в природных компонентах и уровнях их загрязнения, несмотря на сопоставимые с некоторыми тяжелыми металлами объемы ее поступления в атмосферный воздух.

Заключение. Впервые для территории Беларуси получены оценки выбросов сурьмы. С использованием разработанных удельных показателей выбросов для основных категорий источников рассчитаны объемы поступления сурьмы в атмосферный воздух за период с 1990 по 2020 г. Установлено, что валовые выбросы сурьмы с 1990 по 2020 г. изменялись в диапазоне от 1,6 до 5,6 т в год. Максимальные объемы выбросов характерны для периода 1990–1991 гг., минимальные – для 2000 г. Наиболее выражен нисходящий тренд выбросов сурьмы для периода с 1990 по 2000 г., в последующие годы отмечается вариабельность значений. В целом в 2019–2020 гг. средние годовые выбросы были в 2,3 раза меньше, чем в 1990–1991 гг. Показано изменение соотношения основных источников выбросов за 30-летний период, выражающееся прежде всего в снижении доли сжигания топлива.

Полученные результаты могут быть использованы для моделирования переноса и рассеивания сурьмы, оценки риска для здоровья человека и экосистем при разработке мероприятий по сокращению поступления сурьмы в окружающую среду.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований «Природные ресурсы и окружающая среда» подпрограммы 10.1 «Природные ресурсы и их рациональное использование», № госрегистрации 20210126 (2021–2025) и договора с Институтом Пауля Шеррера (PSI), Швейцария (№ PSI-INM 01-2022), № госрегистрации 20220255 (2022).

Acknowledgements. The study has been performed within the State Program of Scientific Research «Natural resources and environment», subprogram «Natural resources and their rational use», state registration 20210126 (2021–2025) and the contract with Paul Scherrer Institute, Switzerland (PSI), state registration 20220255 (2022).

Список использованных источников

1. Toxicological Profile for Antimony and Compounds [Electronic resource] / The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. The Environmental Protection Agency. – U.S. Public Health Service, 2019. – Mode of access: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.pdf. – Data of access: 15.02.2022.

2. Antimony speciation in the environment: Recent advances in understanding the biogeochemical processes and ecological effects / M. He [et al.] // J. Environ Sci. (China). – 2019. – Vol. 75. – P. 14–39. https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.05.023

3. Antimony contamination and its risk management in complex environmental settings: A review / N. Bolan [et al.] // Environment International. – 2022. – Vol. 158. – P. 106908. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106908

4. Characteristics, Accumulation, and Potential Health Risks of Antimony in Atmospheric Particulate Matter / J. Jiang [et al.] // ACS Omega. – 2021. – Vol. 6, N 14. – P. 9460–9470. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06091

5. National air pollutant emission trends, 1900–1998 [Electronic resource] / U.S. Environmental Protection Agency. 2000. – Mode of access: https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/2000ETJA.PDF?Dockey=2000ETJA.PDF. – Data of access: 10.02.2022.

6. Anthropogenic Atmospheric Emissions of Antimony and Its Spatial Distribution Characteristics in China / H. Tian [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2012. – Vol. 46. – P. 3973–3980. https://doi.org/10.1021/es2041465

7. A review of the environmental chemical behavior, detection and treatment of antimony / Y. Zhang [et al.] // Environmental Technology & Innovation. – 2021. – Vol. 24. – P. 102026. https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.102026

8. A Comprehensive Global Inventory of Atmospheric Antimony Emissions from Anthropogenic Activities, 1995-2010 / H. Tian [et al.] // Environmental science & technology. – 2014. – Vol. 48. – P. 10235–10241. https://doi.org/10.1021/es405817u

9. Quantitative assessment of atmospheric emissions of toxic heavy metals from anthropogenic sources in China: historical trend, spatial distribution, uncertainties, and control policies / H. Z. Tian [et al.] // Atmos. Chem. Phys. – 2015. – Vol. 15. – P. 10127–10147. https://doi.org/10.5194/acp-15-10127-2015

10. Antimony contamination, consequences and removal techniques: A review / J. Li [et al.] // Ecotoxicol Environ Saf. – 2018. – Vol. 156. – P. 125–134. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.03.024

11. Nriagu, J. O. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals / J. O. Nriagu, J. M. Pacyna // Nature. – 1988. – Vol. 1988333. – P. 134–139. https://doi.org/10.1038/333134a0

12. Mineral commodity summaries 2021 / U. S. Geological Survey. – U.S. Geological Survey, 2021. – 200 p. https://doi.org/10.3133/mcs2021

13. Pacyna, J. M. An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide / J. M. Pacyna, E. G.Pacyna // Environ Rev. – 2001. Vol. 9, N 4. – P. 269–298. http://doi.org/10.1139/a01-012

14. Зырянов, В. В. Зола уноса – техногенное сырье / В. В. Зырянов, Д. В. Зырянов. – М: Маска, 2009. – 320 с.

15. Юдович, Я. Э. Ценные элементы в углях / Я. Э. Юдович, М. П. Кетрис. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 538 с.

16. Filby, R. H. A comparion of INAA and ICP-MS for trace element determination in petroleum geochemistry / R. H. Filby, S. D. Olsen // J. Radioanal. Nucl. Chem. – 1994. – Vol. 180. – P. 285–294.

17. Clarification of the predominant emission sources of antimony in airborne particulate matter and estimation of their effects on the atmosphere in Japan / A. Iijima [et al.] // Environ. Chem. – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 122–132. https://doi.org/10.1071/EN08107

18. Antimony: a traffic-related element in the atmosphere of Buenos Aires, Argentina / D. R. Gómez [et al.] // J. Environ. Monit. – 2005. – Vol. 7. – P. 1162−1168. https://doi.org/10.1039/b508609d

19. Real-world emission factors for antimony and other brake wear related trace elements: size-segregated values for light and heavy duty vehicles / N. Bukowiecki [et al.] // Environ Sci Technol. – 2009. – Vol. 43, N 21. – P. 8072-8. https://doi.org/10.1021/es9006096. PMID: 19924925

20. National Emissions Inventory (NEI). 2022. [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.epa.gov/air-emissions-inventories/national-emissions-inventory-nei. – Data of access: 1.03.2022

21. Kitto, M. E. Trace-element patters in gasolines for use in source apportionment // Air & Waste. – 1993. – Vol. 43, N 10. https://doi.org/10.1080/1073161X.193.10467213

22. Emission factor for antimony in brake abrasion dusts as one of the major atmospheric antimony sources / A. Iijima [et al.] // Environmental science & technology. – 2008. – Vol. 42, N 8. – P. 2937–2942. https://doi.org/10.1021/es702137g

23. 2019/2020 Data within Australia – Antimony & compounds from all sources [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.npi.gov.au/npidata/action/load/summary-result/criteria/destination/ALL/substance/10/source-type/ALL/substance-name/Antimony%2B%2526%2Bcompounds/subthreshold-data/Yes/year/2020. – Data of access: 10.04.2022.

24. Fan, J. Atmospheric Emissions of As, Sb, and Se from Coal Combustion in Shandong Province, 2005–2014 / J. Fan, Y. Wang // Pol. J. Environ. Stud. – 2016. – Vol. 25, N 6. – P. 2339–2347. https://doi.org/10.15244/pjoes/63656

25. Future trends of global atmospheric antimony emissions from anthropogenic activities until 2050 / J. Zhou [et al.] // Atmospheric Environment. – 2015. – Vol. 120. – P. 385–392. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.09.018

26. Bioavailability of Arsenic and Antimony in Terrestrial Ecosystems: A Review / S. Bagherifam [et al.] // Pedosphere. – 2019. – Vol. 29, is. 6. – P. 681–720. https://doi.org/10.1016/S1002-0160(19)60843-X

References

1. The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. The Environmental Protection Agency *Toxicological Profile for Antimony and Compounds*. U. S. Public Health Service, 2019. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.pdf (accessed 15 February 2022).

2. He M., Wang N., Long X., Zhang C., Ma C., Zhong Q., Wang A., Wang Y., Pervaiz A., Shan J. Antimony speciation in the environment: Recent advances in understanding the biogeochemical processes and ecological effects. *Journal of Environmental Sciences*. 2019, vol. 75, pp. 14–39. https://doi.org/10.1016/j.jes.2018.05.023

3. Bolan N., Kumar M., Singh E., Kumar A., Singh L., Kumar S., Keerthanan S., Hoang S. A., El-Naggar A., Vithanage M., Sarkar B., Wijesekara H., Diyabalanage S., Sooriyakumar P., Vinu A., Wang H., Kirkham M. B., Shaheen S. M., Rinklebe J., Siddique K. H. M. Antimony contamination and its risk management in complex environmental settings: A review. *Environment International.* 2022, vol. 158, 106908. https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106908

4. Jiang J.,Wu Y., Sun G., Zhang L., Li Z., Sommar J., Yao H., Feng X. Characteristics, Accumulation, and Potential Health Risks of Antimony in Atmospheric Particulate Matter. *ACS Omega.* 2021, vol. 6, no. 14, pp. 9460–9470. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06091

5. U. S. Environmental Protection Agency. *National air pollutant emission trends, 1900–1998*. 2000. Available at: https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/2000ETJA.PDF?Dockey=2000ETJA.PDF (accessed 10 February 2022).

6. Tian H., Zhao D., Cheng K., Lu L., He M.,Hao J. Anthropogenic Atmospheric Emissions of Antimony and Its Spatial Distribution Characteristics in China. *Environmental science & technology.* 2012, vol. 46, pp. 3973–3980. https://doi.org/10.1021/es2041465

7. Zhang Y., Ding C., Gong D., Deng Y., Huang Y., Zheng J., Xiong S., Tang R., Wang Y., Su L. A review of the environmental chemical behavior, detection and treatment of antimony. *Environmental Technology & Innovation*. 2021, vol. 24, pp. 102026. https://doi.org/10.1016/j.eti.2021.102026

8. Tian H. Z., Zhou J., Zhu C., Zhao D., Gao J., Hao J., He M., Liu K., Wang K., Hua S. A Comprehensive Global Inventory of Atmospheric Antimony Emissions from Anthropogenic Activities, 1995–2010. *Environmental science & technology.* 2014, vol. 48, pp. 10235–10241. https://doi.org/10.1021/es405817u

9. Tian H. Z., Zhu C. Y., Gao J. J., Cheng K., Hao J. M., Wang K., Hua S. B., Wang Y., Zhou J. R. Quantitative assessment of atmospheric emissions of toxic heavy metals from anthropogenic sources in China: historical trend, spatial distribution, uncertainties, and control policies. *Atmospheric Chemistry and Physics.* 2015, vol. 15, pp. 10127–10147. https://doi.org/10.5194/acp-15-10127-2015

10. Li J., Zheng B., He Y., Zhou Y., Chen X., Ruan S., Yang Y., Dai C., Tang L. Antimony contamination, consequences and removal techniques: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2018, vol. 156, pp. 125–134. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.03.024

11. Nriagu J. O., Pacyna J. M. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature,* 1988, vol. 1988333, pp. 134–139. https://doi.org/10.1038/333134a0

12. *Mineral commodity summaries 2021*. U. S. Geological Survey. 2021. 200 p. https://doi.org/10.3133/mcs2021

13. Pacyna J. M., Pacyna E. G. An assessment of global and regional emissions of trace metals to the atmosphere from anthropogenic sources worldwide. *Environmental Reviews*, 2001, vol. 9, no. 4, pp. 269–298. http://doi.org/10.1139/a01-012

14. Zyryanov V. V., Zyryanov D. V. *Fly ash is a man-made raw material*. Moscow: Maska Publ., 2009. 320 p. (in Russian).

15. Yudovich Ya. E., Ketris M. P. *Valuable Trace Elements in Coals*. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2006. 538 p. (in Russian).

16. Filby R. H., Olsen S. D. A comparion of INAA and ICP-MS for trace element determination in petroleum geochemistry. *Journal of Radioanalytical Chemistry,*1994, vol. 180, pp. 285–294.

17. Iijima A., Sato K., Fujitani Y., Fujimori E., Saito Y., Tanabe K., Ohara T., Kozawa K., Furuta N. Clarification of the predominant emission sources of antimony in airborne particulate matter and estimation of their effects on the atmosphere in Japan. *Environmental Chemistry* 2009, vol. 6, no. 2, pp. 122–132. http://doi.org/10.1071/EN08107

18. Gómez D. R., Fernanda Gine M., Sanchez Bellato A. C., Smichowski P. Antimony: a traffic-related element in the atmosphere of Buenos Aires, Argentina. *Journal of Environmental Monitoring.* 2005, vol. 7, pp. 1162−1168. http://doi.org/10.1039/b508609d

19. Bukowiecki N., Lienemann P., Hill M., Figi R., Richard A., Furger M., Rickers K., Falkenberg G., Zhao Y., Cliff S. S., Prevot A. S., Baltensperger U., Buchmann B., Gehrig R. Real-world emission factors for antimony and other brake wear related trace elements: size-segregated values for light and heavy duty vehicles. *Environmental Science & Technology.* 2009, vol. 43, no. 21, pp. 8072-8. http://doi.org/10.1021/es9006096

20. *National Emissions Inventory (NEI)*. 2022. Available at: https://www.epa.gov/air-emissions-inventories/national-emissions-inventory-nei (accessed 1 March 2022).

21. Kitto, M. E. Trace-element patters in gasolines for use in source apportionment. *Air&Waste,*1993, vol. 43, pp. 10. http://doi.org/10.1080/1073161X.193.10467213

22. Iijima A., Sato K., Yano K., Kato M., Kozawa K., Furuta N. Emission factor for antimony in brake abrasion dusts as one of the major atmospheric antimony sources. *Environmental science & technology*. 2008, vol. 42, no. 8, pp. 2937–2942. https://doi.org/10.1021/es702137g

23. *2019/2020 Data within Australia – Antimony & compounds from all sources*. Available at: http://www.npi.gov.au/npidata/action/load/summary-result/criteria/destination/ALL/substance/10/source-type/ALL/substance-name/Antimony%2B%2526%2Bcompounds/subthreshold-data/Yes/year/2020 (accessed 10 April 2022).

24. Fan J., Wang Y. Atmospheric Emissions of As, Sb, and Se from Coal Combustion in Shandong Province, 2005–2014. *Polish Journal of Environmental Studies.* 2016, vol. 25, no. 6, pp. 2339–2347. https://doi.org/10.15244/pjoes/63656

25. Zhou J., Tian H., Zhu C., Hao J., Gao J., Wang Y., Xue Y., Hua S., Wang K. Future trends of global atmospheric antimony emissions from anthropogenic activities until 2050. *Atmospheric Environment*, 2015, vol. 120, pp. 385–392. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.09.018

26. Bagherifam S., Brown T. C., Fellows C. M., Naidu R. Bioavailability of Arsenic and Antimony in Terrestrial Ecosystems: A Review. *Pedosphere*, 2019, vol. 29, no. 6, pp. 681–720. https://doi.org/10.1016/S1002-0160(19)60843-X

Информация об авторах

Какарека Сергей Витальевич – д-р техн. наук, профессор, зав. лаб. Институт природопользования НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sk001@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-4267-0948

Кухарчик Тамара Иосифовна – д-р географ. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси (ул. Ф. Скорины, 10, 220076, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tkukharchyk@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-3434-1244

Information about the authors

Kakareka Sergey V. – D. Sc. (Engineering), Professor, Head of the Laboratory. Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus (10, Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sk001@yandex.ru. https://orcid.org/0000-0002-4267-0948

Kukharchyk Tamara I. – D. Sc.(Geography), Associate Professor, Chief Researcher. Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus (10, Skoriny str., 220076, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tkukharchyk@gmail.com. https://orcid.org/0000-0003-3434-1244