

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

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2024. Т. 60, № 3

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2024. Т. 60, № 3

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

Алексей Валентинович Труханов – Отделение химии и наук о Земле
Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия

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

М. А. Богдасаров – Брестский государственный университет имени А. С. Пушкина, Брест, Беларусь
И. В. Войтов – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
А. И. Иванец – Министерство образования Республики Беларусь, Минск, Беларусь
С. В. Какарека – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Е. Н. Калинин – Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. И. Кулак – Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Г. Левашкевич – Отделение химии и наук о Земле Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
И. А. Левицкий – Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь
В. И. Поткин – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Д. В. Свиридов – Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
С. А. Усанов – Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. А. Хрипач – Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. В. Шманай – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. В. Янцевич – Институт биорганической 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, Россия
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. 2024. Том 60, № 3.

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Н. И. Минич*

Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 05.08.2024. Выход в свет 28.08.2024. Формат 60×84^{1/8}. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 44 экз. Заказ 155.

Цена: индивидуальная подписка – 14,01 руб., ведомственная подписка – 32,74 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, 2024

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2024, vol. 60, no. 3

The Journal was founded in January 1965

Periodicity is 4 issues per annum

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

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

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

Editor-in-Chief

Aleksey V. Trukhanov – Department of Chemistry and Earth Science of the National Academy of Sciences
of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial board

- Alexandr V. Bilyukevich** (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of Physical Organic Chemistry of the National
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
- Nikolay P. Krutko** (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of General and Inorganic Chemistry of the National
Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
- Natallia I. Minich** (*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
- Mikhail V. Artemyev** – Belarusian State University, Minsk, Belarus
- Maksim A. Bogdasarov** – Brest State A. S. Pushkin University, Brest, Belarus
- Igor V. Voitov** – Belarusian State University of Technology, Minsk, Belarus
- Andrei I. Ivanets** – Ministry of Education of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
- Sergey B. Kakareka** – Institute of Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
Belarus
- Elena N. Kalinichenko** – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus
- Anatoly I. Kulak** – Institute of General and Inorganic 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 A. Levitsky** – Belarusian State University of Technology, 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
Sergey A. Usanov – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Vladimir A. Khripach – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Vadim V. Shmanai – Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Aleksey V. Yantsevich – Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Council

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

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

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.

Chemical series, 2024, vol. 60, no. 3.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *N. I. Minich*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent of the press 05.08.2024. Appearance 28.08.2024. Format 60×84¹/₈. Offset paper.
The press digital. Printed pages 10,23. Publisher's signatures 11,3. Circulation 44 copies. Order 155.
Price: individual subscription – 14,01 byn., departmental subscription – 32,74 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, 2024

ЗМЕСТ

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ

- Нестеронок П. В., Шаченкова Л. Н., Вонсович Н. В., Солдатов В. С., Косандрович Е. Г., Езубец А. П.** Волокнистый анионит с третичными аминогруппами как компонент субстрата для выращивания растений.... 183
- Пригожаева Л. М., Медяк Г. В., Шункевич А. А., Поликарпов А. П., Огородников В. А.** Новые волокнистые карбоксильные катиониты для извлечения из воды катионов цветных и тяжелых металлов 192

КАЛОІДНАЯ ХІМІЯ

- Яковец Н. В., Крутько Н. П., Лукша О. В., Сычева О. А., Кульбицкая Л. В.** Надмолекулярная структура и термические превращения модифицированных смолисто-асфальтеновых веществ 203

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

- Маргун Е. Н., Колесник И. А., Акишина Е. А., Дикусар Е. А., Логвиненко Н. А., Волчков Н. С., Поткин В. И.** Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов 215

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

- Агабеков В. Е., Адзериho И. Э., Владимирская Т. Э., Дубатовка Е. И., Жилкевич А. В., Лутик И. Л.** Влияние липосомальной формы алтеплазы на эффективность тромболиза в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда 222
- Карпуть Е. Ю., Капустина И. И., Табакмахер К. М., Макарьева Т. Н., Кича А. А., Иванчина Н. В., Дмитренко П. С., Калужский Л. А., Гилеп А. А.** Лиганд-связывающие характеристики СУР51 *Mycobacterium tuberculosis* в отношении стероидных соединений из морских организмов 235

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

- Ешбаева У. Ж., Джалилов А. А.** ИК-спектроскопический анализ взаимодействия многослойной бумаги и картона, содержащих синтетические волокна, с печатными красками 246
- Левицкий И. А., Дяденко М. В., Кучерова Д. В.** Влияние оксидов металлов переменной валентности на физико-химические и антибактериальные свойства полужитованных глазурей 254

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

- Nesteronok P. V., Shachenkova L. N., Vansovich N. V., Soldatov V. S., Kosandrovich E. G., Ezubets A. P.** Fibrous anion exchanger with ternary amino groups as a component of the substrate for plants growing..... 183
- Pryhazhayeva L. M., Medyak G. V., Shunkevich A. A., Polikarpov A. P., Ogorodnikov V. A.** New fibrous carboxyl cation exchangers for sorption cations of heavy and non-ferrous metals from water..... 192

COLLOIDAL CHEMISTRY

- Yakovets N. V., Krut'ko N. P., Luksha O. V., Sycheva O. A., Kulbitskaya L. V.** Supramolecular structure and thermal transformations of modified resinous-asphaltene substances 203

ORGANIC CHEMISTRY

- Margun E. N., Kolesnik I. A., Akishina E. A., Dikusar E. A., Logvinenko N. A., Volchkov N. S., Potkin V. I.** Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles..... 215

BIOORGANIC CHEMISTRY

- Agabekov V. E., Adzerikho I. E., Vladimirskaia T. E., Dubatouka K. I., Zhilkevich A. V., Lutsik I. L.** The effect of the liposomal form of alteplase on the effectiveness of thrombolysis in coronary arteries in acute myocardial infarction..... 222
- Karputs A. I., Kapustina I. I., Tabakmakher K. M., Makarieva T. N., Kicha A. A., Ivanchina N. V., Dmitrenok P. S., Kaluzhskiy L. A., Gilep A. A.** Ligand-binding characteristics of CYP51 *Mycobacterium tuberculosis* in relation to marine steroid compounds..... 235

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

- Eshbaeva U. J., Djalilov A. A.** IR-spectroscopic analysis of interaction with multi-layer paper and cardboard containing synthetic fibers with printing inks 246
- Levitskii I. A., Dyadenko M. V., Kucherova D. V.** Influence of variable valence metal oxides on physico-chemical and antibacterial properties of semi-coated glazes 254

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRYУДК: 541.183.12+631.589
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-183-191>Поступила в редакцию 17.10.2023
Received 17.10.2023**П. В. Нестеронок, Л. Н. Шаченкова, Н. В. Вонсович, В. С. Солдатов,
Е. Г. Косандрович, А. П. Езубец***Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ВОЛОКНИСТЫЙ АНИОНИТ С ТРЕТИЧНЫМИ АМИНОГРУППАМИ
КАК КОМПОНЕНТ СУБСТРАТА ДЛЯ ВЫРАЩИВАНИЯ РАСТЕНИЙ**

Аннотация. Выполнен необходимый комплекс исследований волокнистого анионита с третичными аминогруппами на основе промышленного полиакрилонитрильного волокна Нитрон С для определения его пригодности к использованию в качестве компонента ионитных почв. Образец ионита лабораторного приготовления имел рабочую обменную емкость 0,9 мэкв/г по лимитирующему биологическую продуктивность субстрата для выращивания растений аниону нитрата в физиологическом интервале pH = 5,5–7,5 и концентрации равновесного питательного раствора 0,02 экв/л. Это находится на уровне лучших гранульных ионитов и превосходит емкость использовавшихся ранее волокнистых ионитов для выращивания растений в невесомости на космических станциях в 1970–1994 гг. («Мир», «Союз» ТМ-10 – ТМ-17). Полученный ионит является полиамфолитом и содержит три типа ионообменных групп, обладает высокой гидрофильностью и механическими свойствами, позволяющими перерабатывать его в текстильные изделия и применять по любым назначениям, в которых могут быть использованы волокнистые иониты (очистка воздуха и воды, индивидуальные средства защиты органов дыхания и т. п.).

Ключевые слова: волокнистый анионит, гранульный катионит, обменная емкость, потенциметрическое титрование, питательный раствор, ионитный субстрат

Для цитирования. Волокнистый анионит с третичными аминогруппами как компонент субстрата для выращивания растений / П. В. Нестеронок [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 183–191. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-183-191>

P. V. Nesteronok, L. N. Shachenkova, N. V. Vansovich, V. S. Soldatov, E. G. Kosandrovich, A. P. Ezubets*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***FIBROUS ANION EXCHANGER WITH TERNARY AMINO GROUPS AS A COMPONENT
OF THE SUBSTRATE FOR PLANTS GROWING**

Abstract. A set of studies necessary to determine the suitability of a fibrous anion exchanger with ternary amino groups based on industrial polyacrylonitrile fiber Nitron C as a component of ion substrates was carried out. A laboratory-prepared ion exchanger sample had a working exchange capacity equal to 0.9 meq/g for the nitrate anion, which limits the biological productivity of the substrate for growing plants, in the physiological pH range = 5.5–7.5 and the concentration of the equilibrium nutrient solution is 0.02 eq/l. This capacity is at the level of the best granular ion exchangers and significantly exceeds the capacity of the previously used fibrous ion exchangers for growing plants in zero gravity conditions on space stations in 1970–1994 (Mir, Soyuz TM-10 – TM-17). The synthesized ion exchanger is a polyampholyte and contains three types of ion exchange groups, has high hydrophilicity and mechanical properties that allow it to be processed into textiles and used for any purpose, in which fibrous ion exchangers can be used (air and water purification, human protection means, etc.).

Keywords: fibrous anion exchanger, granular cation exchanger, exchange capacity, potentiometric titration, nutrient solution, ion exchanger substrate

For citation. Nesteronok P. V., Shachenkova L. N., Vansovich N. V., Soldatov V. S., Kosandrovich E. G., Ezubets A. P. Fibrous anion exchanger with ternary amino groups as a component of the substrate for plants growing. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 183–191 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-183-191>

Введение. Волокнистые ионитные субстраты были разработаны для выращивания растений в космосе в условиях невесомости [1]. Они использовались для длительного выращивания различных видов растений в культивационных модулях «Оазис-1» и «Оазис-2» и бытовых отсеках космических станций «Салют». Субстраты показали свою эффективность и надежность работы при различных экстремальных режимах [2]. Решающее значение при их выборе для применения в космосе имело сочетание их следующих свойств:

отсутствие необходимости использования питательных растворов или других форм удобрений (требовался только полив водой на протяжении всего цикла выращивания растений);

высокая гидрофильность и водоудерживающая способность, обеспечивающая отсутствие выделения капель воды в окружающее пространство;

отсутствие фрагментации в невесомости, при смене ориентации и сильных вибрациях с выделением в окружающее пространство частиц.

В последнее время возможность применения волокнистых ионитных почв интенсивно исследуется в Институте медико-биологических проблем РАН [3–6].

В связи с тем что цель этих экспериментов была достигнута – было доказано, что растения могут успешно расти в условиях невесомости, а также по ряду других причин, в конце 1980-х гг. интенсивность исследований была снижена до минимума, позволяющего не утратить накопленный в этой области опыт.

В настоящее время интерес к космическому растениеводству снова возрос в связи с планированием новых космических программ, включающих длительную работу людей на орбитальных станциях. В рамках программы «Конвергенция–2025» Национальной академии наук Беларуси выполняется раздел, предусматривающий разработку современного волокнистого субстрата для проведения в земных условиях экспериментов по выращиванию растений в условиях переменной ориентации относительно направления силы тяжести.

Применявшиеся в упомянутых выше экспериментах ионитные субстраты изготавливались из доступных в то время ионитов (не производятся в настоящее время), уступающих по некоторым свойствам современным материалам этого типа и не соответствующих современным стандартам качества [7]. В частности, они не обладали достаточной химической и микробиологической стойкостью, так как имели целлюлозную матрицу или/и недостаточно высокую обменную емкость по некоторым элементам питания растений.

В настоящей статье сообщается о получении и исследовании свойств анионообменного компонента таких субстратов. В качестве носителя основных питательных элементов, содержащихся в анионах нитратов, фосфатов и сульфатов, был выбран ионит с третичными аминогруппами.

Аниониты с этой функциональной группой в последнее время получили широкое применение в ионообменных технологиях и их свойства хорошо изучены. Они имеют высокую химическую и микробиологическую стойкость и применяются в процессах очистки воды, что гарантирует их безопасность при использовании в замкнутых обитаемых системах. Промышленные иониты этого типа выпускаются в виде гранул и имеют стирол-дивинилбензолную матрицу, непригодную для получения волокнистых материалов. В связи с этим в ИФОХ НАН Беларуси были синтезированы аналогичные материалы на основе промышленного полиакрилонитрильного (ПАН) волокна Нитрон [8], которые нашли применение в очистке воздуха от кислотных загрязнений. Материалы этого типа, полученные в лабораторных условиях, были испытаны на предмет применимости в качестве анионообменного компонента волокнистого субстрата для выращивания растений. Исследования включали: определение кислотно-основных свойств оптимального образца ионита и расчет его параметров кислотности; определение количества основных питательных веществ в материале, доступных растениям; получение полноценного анионообменного компонента субстрата и его испытание в биологическом эксперименте в сочетании с известным гранульным катионообменным компонентом на основе сульфостирольного ионита.

Экспериментальная часть. *Синтез волокнистого анионита. Обменная емкость и потенциометрическое титрование.* Анионит (ПАН–ДМАПА) получали путем взаимодействия водного раствора диметиламинопропиламина (ДМАПА) с нитрильными группами ПАН волокна Нитрон С (сополимер 92,5 % акрилонитрила, 6 % метилакрилата и 1,5 % итаконовой кислоты) производства Новополоцкого ПО «Полимир» в присутствии гидросиламина гидрохлорида [9].

Полученные ионитные материалы представляют собой штапельное волокно с эффективным диаметром $40 \pm 3 \mu$ и средней длиной 4–6 см. Они обладают механическими свойствами, допускающими переработку в иглопробивной нетканый материал. Водоудерживающая способность зависит от pH контактируемого с ним раствора. Она минимальна при $\text{pH} = 9$ (1,55 г $\text{H}_2\text{O}/\text{г}$ ионита) и несколько выше (1,7 г $\text{H}_2\text{O}/\text{г}$ ионита) в щелочной и кислой средах.

Для хранения и исследования его свойств ионит переводили в смешанную ионную H/Cl-форму раствором соляной кислоты. Затем промывали дистиллированной водой до значения pH близкой

к 3,5. После воздушной сушки в ионите определяли содержание воды и хлорид ионов. Во всех расчетах, где требовалась масса ионита в Н/ОН-форме, ее принимали равной массе первоначально взятой его Н/СІ-формы, уменьшенной на соответствующее количество воды и хлора в образце.

Методики определения обменной емкости, потенциометрического титрования анионита и интерпретации полученных результатов титрования приведены в работах В. С. Солдатова и П. В. Нестеронка [10, 11].

Потенциометрическое титрование проводили методами одной и многих навесок. Перед титрованием образец измельчали ножницами на короткие фрагменты волокна длиной 3–6 мм. Во всех случаях использовали навеску ионита 0,43 г в пересчете на Н/ОН-форму и раствор (1 М или 0,02 М) фонового электролита КСІ объемом 30 мл. В методе одной навески интервал времени между добавлениями порций титранта составлял от 5 до 90 мин. В методе многих навесок равновесие устанавливалось в течение 8 ч при регулярном интенсивном перемешивании за счет встряхивания пробирок.

Определение анионного состава ионита, равновесного питательному раствору. Для насыщения ионита использовали раствор солей калия (нитрат, сульфат и дигидрофосфат) с общей концентрацией анионов 20 мэкв/л, относительные эквивалентные доли $X_N = 0,80$, $X_S = 0,15$, $X_P = 0,05$; рН = 6,5.

Навеску волокнистого ионита (1 г) в СІ-форме помещали в колонку (диаметр – 10 мм, высота слоя ионита – 40 мм, объем фильтрационного слоя (ОФС) – 3 см³) и непрерывно пропускали раствор насыщения со скоростью ~ 7,0 мл/ч (~ 2,2 ОФС/час).

Регулярно (не чаще 12–24 ч) отмечали общий объем пропущенного раствора и на выходе из колонки отбирали пробы раствора для измерения рН и анионного состава (система капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ-104Т»). После выравнивания показателей (кислотность, анионный состав) исходного и прошедшего через колонку растворов процесс прекращали. Колонку с ионитом помещали в центрифугу на 15 мин при 4 000 об/мин для удаления физического избытка раствора с волокна. Затем проводилось полное вытеснение ионов раствором 0,4 н (NH₄)₂CO₃, объем элюата – 200 мл. Аликвоту элюата досуха выпаривали на водяной бане, разбавляли дистиллированной водой и проводили анализ полученного раствора методом капиллярного электрофореза.

Получение ионитного субстрата. Для проведения биологического тестирования исследуемого анионита был получен полноценный ионитный субстрат, включающий исследуемый волокнистый анионообменный компонент и гранульный катионообменный компонент. В качестве катионита выбран компонент хорошо исследованного субстрата БИОНА-111 – сульфостирольный ионит ТОКЕМ-100 (прежнее название КУ-2). Получение субстрата производили солевым методом [12]. Количество и перечень вводимых микроэлементов (Fe, Na, Mn, Cu, Co, Ni, Zn, B, Mo) соответствовали БИОНА-111.

Биологическое тестирование. Экспериментальная культура для тестирования – салат листовой Афицион (*Lactuca sativa* L.). Посадка пророщенных семян осуществлялась по 1 семени на вазон. В эксперименте использовали пластиковые вазоны высотой 5 см, почвенной площадью 16 см², объем заполнения субстратом – 50 см³. Для полного заполнения вазона использовано 14 г набухшего субстрата (влагосодержание 1,2 г H₂O/г). В качестве контроля использовали субстрат БИОНА-111 (28 г набухшего субстрата, влагосодержание – 0,92 г H₂O/г). Полив осуществлялся водопроводной водой в поддон (рН = 7,6–7,8; ионный состав (мэкв/л): Na⁺ – 0,59; Ca²⁺ – 3,23; Mg²⁺ – 1,33; NO₃⁻ – 0,16; SO₄²⁻ – 0,40; Cl⁻ – 0,80). Эксперимент проводился в соответствии с общепринятыми биологическими методами согласно среднему вегетационному периоду растений салата – 31 сутки.

Результаты и их обсуждение. По химическим свойствам ионит является полиамфолитом с преобладающим содержанием слабоосновных третичных аминогрупп. Анионная емкость в НСІ составляла 4,9 мэкв/г. Так как при аминировании волокна протекают побочные реакции гидролиза нитрильных групп ПАН до карбоксильных, ионит обладает катионной емкостью 1,4 мэкв/г.

Кислотно-основные и сорбционные свойства ионита ПАН–ДМАПА по отношению к ионам хлора и калия отражены на рис. 1 и 2.

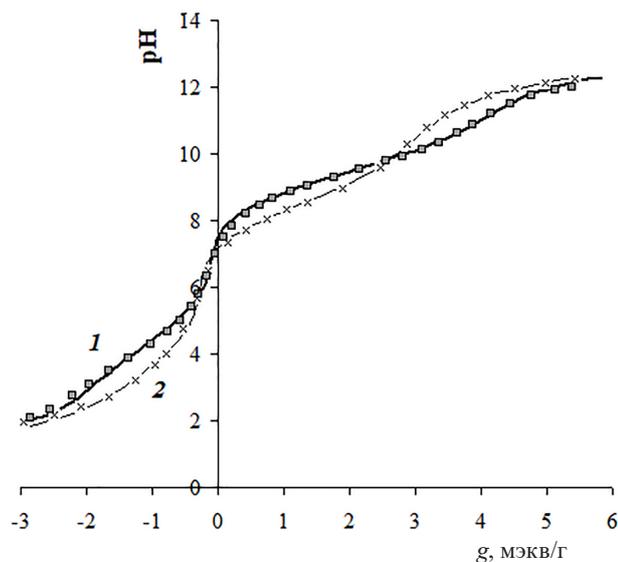


Рис. 1. Кривые потенциметрического титрования волокнистого анионита ПАН–ДМАПА. Концентрация фонового электролита KCl: 1 – 1 М; 2 – 0,02 М. Символы – экспериментальные точки, линии – расчетные кривые с параметрами, указанными в табл. 1

Fig.1. Potentiometric titration curves of fibrous anion exchanger PAN–DMAPA. Concentration of supporting electrolyte KCl: 1 – 1 M; 2 – 0.02 M. Symbols are experimental data, lines are calculated curves with the parameters presented in Table 1

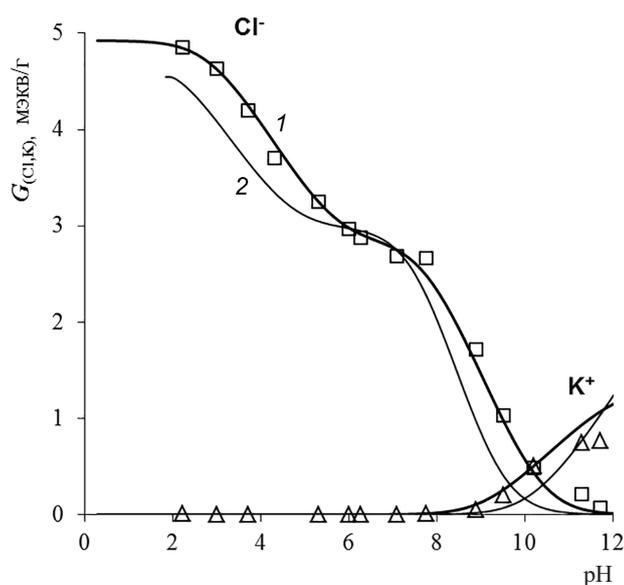


Рис. 2. Зависимость количества поглощенных ионов фонового электролита (G) от pH равновесного раствора. Концентрация фонового электролита: 1 – 1 М; 2 – 0,02 М.

Символы – экспериментальные точки, линии – расчетные кривые с параметрами, указанными в табл. 1

Fig. 2. Dependence of the amount of sorbed ions of the supporting electrolyte (G) on the pH of the equilibrium solution. Supporting electrolyte concentration: 1 – 1 M; 2 – 0.02 M. Symbols are experimental data, lines are calculated curves with the parameters presented in Table 1

При исследовании и применении ионитов их кислотность принято характеризовать кривыми потенциметрического титрования (КПТ) при постоянном концентрационном фоне нейтрального электролита (обычно для анионитов: титрант HCl, фон 1M KCl или NaCl) и константой обобщенного уравнения Гендерсона–Гассельбаха. Эта величина не постоянна в широком интервале pH, требуемом для выращивания растений. Она может служить для ранжирования ионитов по их относительной кислотной силе, но не может использоваться для каких-либо прогностических расчетов [13].

Мы описываем кислотно-основные свойства ионитов через параметры кислотности, которые могут быть найдены из кривых потенциометрического титрования. Связь между этими параметрами передается уравнениями (по числу типов функциональных групп в ионите) [14], такими как:

$$\lg\left(\frac{x}{1-x}\right) + \Delta pK\left(x - \frac{1}{2}\right) - pH + pK_a^o - (1-b)\lg C = 0, \quad (1)$$

где x – текущая относительная эквивалентная доля противоиона титранта в ионите в процессе титрования, C – его концентрация в растворе, b – эмпирическая константа, pK_a^o – константа равновесия обмена противоиона на ион титранта, $k = k(x, C)$ – коэффициент равновесия этого же обмена, константа $\Delta pK = pK_{x=1} - pK_{x=0}$. Три последних константы называются параметрами кислотности ионита. Для их определения необходимо иметь, как минимум, две кривые титрования с существенно различающимися концентрациями постоянного солевого фона C .

Параметры кислотности ионита ПАН–ДМАПА (табл. 1) рассчитаны из экспериментальных кривых титрования исследуемого анионита соляной кислотой в 1 М и 0,02 М КСl и данных по зависимости сорбции ионов калия и хлора от pH равновесного раствора на фоне 1 М КСl, как описано в [11].

Таблица 1. Параметры кислотности ионообменных групп ионита
Table 1. Acidity parameters of ion exchange groups of the ion exchanger

Группа	1	2	3
Тип группы	Анионообменная	Анионообменная	Катионообменная
E , мэкв/г	1,95	2,95	1,40
pK_a^o	4,20	9,30	10,20
ΔpK	1,40	0,70	1,40
b	0,45	0,50	0,20

В полиамфолите выявлено три вида групп, две из которых анионообменные. Принимая во внимание строение аминирующего агента, мы относим более сильную по основности группу (табл. 1, группа 2) с параметрами кислотности $pK_a^o = 9,3$, $\Delta pK = 0,7$ к концевой третичной аминогруппе. Ее обменная емкость составляет 2,95 мэкв/г, на что указывает положение горизонтальной точки перегиба на кривой сорбции ионов хлора ($G_{(Cl)} = f(pH)$) (рис. 2, кривая 1) и соответствующая точка эквивалентности при $pH = 6,0$ на кривых титрования.

Сорбция ионитом ионов калия начинается только с $pH = 8$. Такие очень слабокислотные катионообменные центры с $pK_a^o = 10,2$ соответствуют карбоксильным группам, связанным с аминогруппами $pK_a^o = 4,2$ во внутрисолевыми ассоциаты [15]. В данном ионите свободных карбоксильных групп не наблюдается.

На кривых титрования видны две точки эквивалентности: хорошо разрешенный вертикальный перегиб при $pH = 6$ и менее выраженный при $pH = 10$. Последний более четко просматривается на КПТ с меньшей концентрацией фонового электролита (рис. 1, кривая 2). Такая трансформация формы КПТ вызвана понижением кислотной силы ионогенных групп ионита при уменьшении концентрации фонового электролита. Следовательно, анионообменные группы титруются при более низких pH (левая ветвь КПТ по pH сдвинута вниз), а катионообменные – при более высоких pH (правая ветвь, наоборот, поднята вверх).

Кривые титрования анионита соляной и азотной кислотами почти совпадают, поэтому параметры кислотности Cl^- можно использовать для расчета максимальной рабочей емкости анионита по иону NO_3^- , который является лимитирующим анионным компонентом питания, так как истощение субстрата в первую очередь наблюдается по азоту.

Зная параметры кислотности ионита по иону питательного элемента, можно рассчитать его максимальное количество в единице массы субстрата и сделать заключение о его пригодности в заданных условиях.

Предпосылками для применимости ионита ПАН–ДМАПА для наших целей в качестве компонента ионитного субстрата является тот факт, что третичная аминогруппа обладает высоким сродством к нитрату, который является наиболее потребляемым анионом в процессе питания растения и лимитирует биологическую продуктивность субстрата. Для расчета кривых сорбции с учетом установленных значений параметров кислотности уравнение (1) приобретает вид для первой группы:

$$\lg(x/(1-x)) + 1,4(x-0,5) - \text{pH} + 4,2 - (1-0,45)\lg C = 0, \quad (2)$$

для второй группы:

$$\lg(x/(1-x)) + 0,7(x-0,5) - \text{pH} + 9,3 - (1-0,5)\lg C = 0. \quad (3)$$

Из рассчитанных по параметрам кислотности данных (рис. 2, кривая 2) следует, что сорбция нитрата из 0,02 М раствора при минимальной для физиологического интервала $\text{pH} = 5,5$ составляет 3,3 мэкв/г и 2,4 мэкв/г при максимально допустимой $\text{pH} = 7,5$. Такие значения характерны для лучших гранульных анионитов и намного превосходят показатели ранее использовавшихся волокнистых анионитов. Присутствующие в ионите катионные группы начинают диссоциировать при $\text{pH} > 8$ и не принимают участия в ионообменных процессах в физиологическом интервале pH , но их наличие обеспечивает высокую гидрофильность. Это является необходимым требованием субстрата для выращивания растений.

Из результатов предварительного исследования можно заключить, что ионит ПАН–ДМАПА является перспективным материалом для применения в качестве анионного компонента для волокнистого субстрата. Для окончательного заключения следовало определить его ионный состав в равновесии с раствором, содержащим все три основных питательных аниона – нитрат, сульфат и фосфат в таких же пропорциях, как в одном из питательных растворов.

На рис. 3 представлены выходные кривые насыщения ионита ПАН–ДМАПА. Пунктирные линии на рисунке отражают концентрации анионов в питательном растворе: NO_3^- – 16 мэкв/л; SO_4^{2-} – 3 мэкв/л, H_2PO_4^- – 1 мэкв/л. По выходным кривым видно, что для достижения равновесия ионита с раствором насыщения потребовалось в количестве 320 объемов фильтрационного слоя. Скорость пропускания раствора насыщения через колонку составляла 2,2 объема фильтрационного слоя в час. В результате насыщения суммарная реализованная емкость ионита по биоанионам составила 2,35 мэкв/г. Это значение почти совпадает с прогнозом, полученным из расчетов по параметрам кислотности ионита.

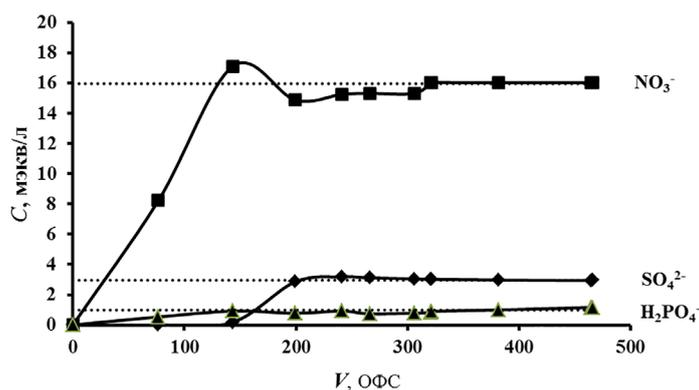


Рис. 3. Зависимость концентрации анионов на выходе из колонки от количества пропущенного раствора насыщения, выраженное в объемах фильтрационного слоя. Пунктирные линии – концентрация анионов в растворе на входе в колонку

Fig. 3. Dependence of the concentration of anions at the outlet of the column on the amount of saturation solution passed through, expressed in the volume of the filtration layer. The dotted lines indicate the inlet concentration of anions in the solution at the entrance to the column

Используя солевой метод [12], был получен комбинированный субстрат, состоящий из волокнистого анионного компонента ПАН–ДМАПА и гранульного катионного компонента – сильно-кислотного сульфостирольного катионита ТОКЕМ-100. Выбор катионита был обусловлен тем,

что он используется в субстрате БИОНА-111, получившим широкое практическое применение [16–19]. Анионный состав нового комбинированного волокнисто-гранульного субстрата и субстрата БИОНА-111 представлены в табл. 2. Оба субстрата имеют сходные относительные эквивалентные доли анионов, но в комбинированном субстрате суммарная реализованная емкость по биоанионам на 25 % ниже, чем в БИОНА-111.

Таблица 2. Анионный состав субстратов: волокнисто-гранульного ПАН–ДМАПА и гранульного БИОНА-111, выраженный в относительных эквивалентных долях

Table 2. Anionic composition of the substrates: fibrous-granular with PAN–DMAPA and granular BIONA-111, expressed in relative equivalent fractions

Субстрат	Относительная эквивалентная доля аниона		
	$\text{H}_2\text{PO}_4^- / \text{HPO}_4^{2-}$ *	SO_4^{2-}	NO_3^-
Волокнисто-гранульный ПАН–ДМАПА	0,07	0,66	0,27
Гранульный БИОНА-111	0,09	0,44	0,47

*рассчитана как доля H_2PO_4^-

Принципиальная пригодность комбинированного субстрата для выращивания растений была протестирована в биологическом эксперименте по выращиванию салата листового Афицион (*Lactuca sativa* L.). На экспериментальном субстрате все фазы развития тест-растения проходили нормально. Полученная биомасса по физиологическим и химическим показателям соответствовала биологическим нормам и была выше, чем на контрольном субстрате БИОНА-111.

Заключение. Выполненные исследования показали, что полиамфолит, получаемый модификацией ПАН-волокна ДМАПА, соответствует требованиям, необходимым для получения волокнистого субстрата непрерывного строения для выращивания растений в условиях переменной гравитации или невесомости. Он обладает достаточно высокой удерживающей способностью по основным питательным элементам растений в физиологическом интервале рН и высокой водоудерживающей способностью. Предварительный биологический эксперимент по выращиванию тест-растения салата листового Афицион (*Lactuca sativa* L.) показал, что субстрат, полученный его композицией со стандартным сульфостирольным катионитом, имеет сходные с производящимся гранульным субстратом БИОНА-111 показатели продуктивности.

Список использованных источников

1. Искусственные субстраты для растений на основе волокнистых ионообменных материалов / В. С. Солдатов [и др.] // Изв. Акад. наук Беларус. ССР. Сер. хим. наук. – 1985. – № 6. – С. 85–90.
2. Nechitailo, G. S. Space biology: studies at orbital stations / G. S. Nechitailo, A. L. Mashinsky. – М.: Mir Publ., 1993. – 504 p.
3. Кривобок, А. С. Методы биолого-технической деструкции корневых остатков применительно к космической витаминной оранжерее с ионитным почвозаменителем / А. С. Кривобок, Ю. А. Беркович, Н. М. Кривобок // Авиакосм. и экол. медицина. – 2012. – Т. 46, № 4. – С. 48–52.
4. Developing a technique to enhance durability of fibrous ion-exchange resin substrate for space greenhouses / A. S. Krivobok [et al.] // Life Sci. Space Res. – 2018. – Vol. 16. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2017.10.001>
5. A high-performance ground-based prototype of horn-type sequential vegetable production facility for life support system in space / Y. Fu [et al.] // Adv. Space Res. – 2013. – Vol. 52, iss. 1. – P. 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2013.03.020>
6. Перспективы применения космических оранжерей в комплексе систем жизнеобеспечения космонавтов в условиях лунной орбитальной станции, лунной базы и межпланетных транспортных кораблей / Ю. А. Беркович [и др.] // Косм. техника и технологии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 37–54.
7. Характеристики некоторых искусственных заменителей почвы для космических оранжерей типа «Свет» / Ю. А. Беркович [и др.] // Авиакосм. и экол. медицина. – 1997. – Т. 31, № 6. – С. 51–55.
8. Шункевич, А. А. Синтез, структура и свойства волокнистых ионитов ФИБАН / А. А. Шункевич // Химия и технология новых веществ и материалов: сб. науч. тр. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т физико-орг. химии; под ред. А. В. Бильдюкевича. – Минск, 2005. – С. 158–188.
9. Получение новых ионитов на основе полиакрилонитрильного волокна Нитрон С / Е. Г. Косандрович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хіміч. навук. – 2019. – Т. 55, № 1. – С. 7–17. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-7-17>

10. Soldatov, V. S. Potentiometric titration of ion exchangers / V. S. Soldatov // *React. and Funct. Polym.* – 1998. – Vol. 38, № 2–3. – P. 73–112. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(98)00018-2).
11. Нестеренок, П. В. Метод определения параметров кислотности полиамфолитов / П. В. Нестеренок, В. С. Солдатов // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2013. – № 2. – С. 31–36.
12. Солдатов, В. С. Ионитные почвы / В. С. Солдатов, Н. Г. Перышкина, Р. П. Хорошко. – Минск: Наука и техника, 1978. – 270 с.
13. Солдатов, В. С. Физический смысл параметров обобщенного уравнения Гендерсона–Гассельбаха / В. С. Солдатов // *ДАН.* – 1994. – Т. 336, № 6. – С. 782–785.
14. Soldatov, V. S. Acid-base properties of ion exchangers. II. Determination of the acidity parameters of ion exchangers with arbitrary functionality / V. S. Soldatov, Z. I. Sosinovich, T. V. Mironova // *React. Funct. Polym.* – 2004. – Vol. 58, № 1. – P. 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.004>
15. Нестеренок, П. В. Протолитические свойства аминокарбоксильных полиамфолитов на основе модакриловой полимерной матрицы / П. В. Нестеренок, В. С. Солдатов // *Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2014. – № 4. – С. 72–79.
16. Красинская, Т. А. Адаптационный процесс растений-регенерантов, выращенных в культуре *in vitro*, в условиях *ex vitro* и способы его улучшения / Т. А. Красинская, Н. В. Кухарчик, М. С. Кастрицкая // *Плодоводство.* – 2010. – Т. 22 – С. 309–320.
17. Рундя, А. П. Влияние субстрата на адаптацию сортов вишни *ex vitro* / А. П. Рундя, Т. Н. Виск, Н. В. Кухарчик // *Плодоводство.* – 2018. – Т. 30. – С. 99–103.
18. Рундя, А. П. Особенности использования субстратов с добавлением AQUASORB 3005 KB при адаптации растений в условиях *ex vitro* / А. П. Рундя // *Плодоводство.* – 2015. – Т. 27 – С. 165–172.
19. Бободжанова, Х. И. Оценка эффективности ризогенеза *in vitro* и адаптации *ex vitro* сортов винограда таджикской селекции / Х. И. Бободжанова, Н. В. Кухарчик // *Вестн. Белорус. гос. с.-х. акад.* – 2022. – № 2. – С. 105–111.

References

1. Soldatov V. S., Peryshkina N. G., Lukashevich L. I., Khoroshko R. P. Artificial substrates for plants based on fibrous ion exchanging materials. *Izvestiya Akademii nauk Belorusskoi SSR. Seriya khimicheskikh nauk = Proceedings of the Academy of Sciences of the Belarusian SSR. Chemistry series*, 1985, no. 6, pp. 85–90 (in Russian).
2. Nechitailo G. S., Mashinsky A. L. *Space biology. Studies at Orbital Stations*. Moscow, Mir Publ., 1993, 504 p.
3. Krivobok A. S., Berkovich Yu. A., Krivobok N. M. Methods of bio-engineering destruction of root residues in application to a space vitamin greenhouse with ionite artificial soil. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*, 2012, vol. 46, no. 4, pp. 48–52 (in Russian).
4. Krivobok A. S., Bercovich Yu. A., Shcherbacova V. A., Chuvilskaya N. A. Developing a technique to enhance durability of fibrous ion-exchange resin substrate for space greenhouses. *Life Sciences in Space Research*, 2018, vol. 16, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2017.10.001>
5. Fu Yuming, Liu Hui, Shao Lingzhi, Wang Minjuan, Berkovich Yu. A., Erokhin A. N., Liu Hong. A high-performance ground-based prototype of horn-type sequential vegetable production facility for life support system in space. *Advances in Space Research*, 2013, vol. 52, iss. 1, pp. 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2013.03.020>
6. Berkovich Yu. A., Smolyanina S. O., Zheleznyakov A. G., Guzenberg A. S. Prospects for using space greenhouses as a part of a suite of crew life support systems of a lunar orbital station, a lunar base and interplanetary transfer vehicles. *Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii = Space technique and technologie*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 37–54 (in Russian).
7. Berkovich Yu. A., Krivobok S. M., Krivobok N. M., Sinyak Yu. E., Zakharov S. B., Matusevich V. V. On the characteristics of some artificial soil substitutes for space greenhouses. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*, 1997, vol. 31, no. 6, pp. 51–55 (in Russian).
8. Shunkevich, A. A. Synthesis, structure and properties of fibrous ion exchangers FIBAN. *Khimiya i tekhnologiya novykh veshchestv i materialov: sb. nauch. tr.* [Chemistry and technology of new substances and materials. Collection of scientific papers]. Minsk, Tehnoprnt Publ., 2005, pp. 158–188 (in Russian).
9. Kosandrovich E. G., Korshunova T. A., Shachenkova L. N., Yakubel O. N., Vansovich N. B. Synthesis of the new ion exchangers based on polyacrylonitrile fiber Nitron C. *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. 7–17 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-1-7-17>
10. Soldatov V. S. Potentiometric titration of ion exchangers. *Reactive and Functional Polymers*, 1988, vol. 38, no. 2–3, pp. 73–112. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(98)00018-2)
11. Nesterenok P. V., Soldatov V. S. A method for determination of polyampholytes' acidity parameters. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2013, no. 2, pp. 31–36 (in Russian).
12. Soldatov V. S., Piorishkina N. G., Horoshko R. P. *Ion Exchange Soils*. Minsk, Nauka i Tehnika Publ., 1978. 270 p. (in Russian).
13. Soldatov V. S. Physical meaning of the parameters of the generalized Henderson-Hasselbach equation. *Doklady Akademii nauk = Proceedings of the Academy of Sciences*, 1994, vol. 336, no. 6, pp. 782–785 (in Russian).
14. Soldatov, V. S., Sosinovich Z. I., Mironova T. V. Acid-base properties of ion exchangers. II. Determination of the acidity parameters of ion exchangers with arbitrary functionality. *Reactive and Functional Polymers*, 2004, vol. 58, no. 1, pp. 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.-2003.11.004>

15. Nesterenok P. V., Soldatov V. S. Protolytic properties of aminocarboxylic polyampholytes based on modacryl polymeric matrix. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2014, no. 4, pp. 72–79 (in Russian).

16. Krasinskaya T. A., Kukharchik N. V., Kastritskaya M. S. Adaptation process of plant regenerants after *in vitro* in *ex vitro* conditions and ways to improve it. *Plodovodstvo = Fruit Growing*, 2010, vol. 22, pp. 309–320 (in Russian).

17. Ryndia H. P., Vicks T. N., Kykharchyk N. V. Substrate influence on *ex vitro* adaptation of cherry cultivars. *Plodovodstvo = Fruit Growing*, 2018, vol. 30, pp. 99–103 (in Russian).

18. Ryndia H. P. The peculiarities of substrates with AQUASORB 3005 KB use for plants adaptation under *ex vitro* conditions. *Plodovodstvo = Fruit Growing*, 2015, vol. 27, pp. 165–172 (in Russian).

19. Bobodzhanova H. I., Kukharchik N. V. Efficiency mark of *in vitro* rhizogenesis and *ex vitro* adaptation of Tajik grape varieties. *Vestnik BGSNA = Bulletin of the Belarusian State Agricultural Academy*, 2022, no. 2, pp. 105–111 (in Russian).

Информация об авторах

Нестеренок Петр Викторович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: petr.nester@gmail.com

Шаченкова Лариса Николаевна – кандидат химических наук, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sln13102005@mail.ru

Вонсович Наталия Васильевна – младший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: natasha_ya_vonsovich@tut.by

Солдатов Владимир Сергеевич – академик, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: soldatov@ifoch.bas-net.by

Косандрович Евгений Генрихович – доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kosandrovich@ifoch.bas-net.by

Езубец Анна Петровна – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anna.ezubets94@gmail.com

Information about the authors

Nesterenok Petr V. – 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: petr.nester@gmail.com

Shachenkova Larisa N – 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: sln13102005@mail.ru

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

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

Kosandrovich Evgenii G. – D. Sc. (Chemistry), Associate Professor, 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: kosandrovich@ifoch.bas-net.by

Yezubets Hanna P. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anna.ezubets94@gmail.com

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 678.742.3–48:547.391.1:678.7.04

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-192-202>

Поступила в редакцию 08.05.2024

Received 08.05.2024

Л. М. Пригожаева¹, Г. В. Медяк¹, А. А. Шункевич¹,
А. П. Поликарпов¹, В. А. Огородников²

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск²Белорусский государственный университет пищевых и химических технологий, Могилев

НОВЫЕ ВОЛОКНИСТЫЕ КАРБОКСИЛЬНЫЕ КАТИОНИТЫ ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ВОДЫ КАТИОНОВ ЦВЕТНЫХ И ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

Аннотация. Получены новые шитые волокнистые карбоксильные катиониты ФИБАН методом прививочной сополимеризации к полипропиленовым штапельным волокнам акриловой кислоты и различных бифункциональных сомономеров (дивинилбензол – ДВБ, этиленгликольдиметакрилат – ЭГДМ, метиленбисакриламид – МБАА). Исследованы их сорбционные свойства к ионам тяжелых и цветных металлов Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} в динамическом режиме на модельных растворах. Все шитые сорбенты по динамической активности к ионам Cd^{2+} и Pb^{2+} до проскока 5 % от исходной концентрации превосходят волокнистые аналоги: ФИБАН X-1, ФИБАН X-2, ФИБАН K-6M, ФИБАН K-5, ВИОН КН-1. Наилучшим шитым сорбентом по свинцу является волокно с ЭГДМ. Волокно с МБАА обладает повышенным средством к катионам Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} , которое возрастает с ростом степени сшивки МБАА. Исследования волокон методами Фурье ИК-спектроскопии, растровой электронной микроскопии, определение эквивалентного коэффициента влагоемкости материалов и бихроматной окисляемости водных вытяжек показало, что сшивание МБАА позволяет добиться стабильной структуры сорбента. Стабильность шитой структуры в сочетании с высокой обменной емкостью (около 7 мэкв/г) и динамической активностью к катионам Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} делают новый волокнистый карбоксильный сорбент с МБАА безопасным и перспективным для очистки питьевой воды.

Ключевые слова: волокнистые карбоксильные катиониты, бифункциональные сомомеры, цветные и тяжелые металлы, сорбция

Для цитирования. Новые волокнистые карбоксильные катиониты для извлечения из воды катионов цветных и тяжелых металлов / Л. М. Пригожаева [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 192–202. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-192-202>

L. M. Pryhazhayeva¹, G. V. Medyak¹, A. A. Shunkevich¹, A. P. Polikarpov¹, V. A. Ogorodnikov²

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus²Belarusian State University of Food and Chemical Technologies, Mogilev, Belarus

NEW FIBROUS CARBOXYL CATION EXCHANGERS FOR SORPTION CATIONS OF HEAVY AND NON-FERROUS METALS FROM WATER

Abstract. New fibrous carboxyl cation exchangers FIBAN were synthesized by the method of graft copolymerization to polypropylene staple fibers of acrylic acid and various bifunctional comonomers (divinylbenzene – DVB, ethyleneglycoldimethacrylate – EGDM, methylene-bis-acrylamide – MBAA). Sorption properties of the fibers towards cations of heavy and non-ferrous metals (Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} and Pb^{2+}) were studied on the model solutions in the dynamic regime. The dynamic activity of the crosslinked sorbents towards Cu^{2+} and Pb^{2+} ions is higher compared to fibrous analogues FIBAN X-1, FIBAN X-2, FIBAN K-6M, FIBAN K-5, VION KN-1. The best sorbent for lead ions between the crosslinked fibers is the fiber with EGDM. The fiber with MBAA has a higher affinity towards the cations of Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} and Ca^{2+} , which increases with the increasing of the degree of crosslinking by MBAA. Studying the fibers by the methods of Fourier-transform IR-spectroscopy, scanning electron microscopy, analyzing of the chemical oxygen demand in water extracts and determination of the equivalent moisture capacity coefficient demonstrated that the crosslinking by MBAA provides a stable structure of the sorbent. The high stability of the crosslinked structure combined with the high ion exchange capacity near 7 mEq/g and dynamic activity towards the cations of Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} and Ca^{2+} makes the fibrous carboxyl sorbent with MBAA safe and perspective for drinking water purification.

Keywords: fibrous carboxyl cation exchangers, bifunctional comonomers, non-ferrous heavy metals, sorption

For citation. Pryhazhayeva L. M., Medyak G. V., Shunkevich A. A., Polikarpov A. P., Ogorodnikov V. A. New fibrous carboxyl cation exchangers for sorption cations of heavy and non-ferrous metals from water. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 192–202 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-192-202>

Введение. В последние десятилетия для решения задач извлечения из воды ионов железа, цинка, марганца и других цветных и тяжелых металлов начали применять фильтры с картриджами из волокнистых сорбентов. В частности, хелатные иониты ФИБАН Х-1 и Х-2 на основе полиакрилонитрильного (ПАН) волокна с иминодиацетатными группами успешно используют для обезжелезивания воды на водозаборных станциях и в бытовых фильтрах картриджного типа для извлечения ионов марганца и тяжелых металлов [1].

В Институте физико-органической химии НАН Беларуси (ИФОХ) на основе ПАН волокна разработан новый аминокарбоксильный ионит ФИБАН К-6М с регулируемым набуханием в воде, который не уступает хелатным ионитам по сорбционным и механическим свойствам, получается из доступных реагентов и является недорогим среди аналогичной продукции [2]. Вместе с тем обменная емкость (ОЕ) перечисленных ионитов, как правило, не превышает 5 мэкв/г, поскольку более глубокая модификация ПАН и дальнейший рост ОЕ приводит к падению механической прочности волокон и непригодности их для текстильной переработки. Сорбционная емкость таких ионитов ограничена их обменной емкостью.

В ИФОХ также разработан способ получения карбоксильных ионитов с высокой обменной емкостью (до 7,5 мэкв/г) на основе полипропиленового (ПП) волокна ФИБАН К-4 с привитой полиакриловой кислотой (ПАК) [3]. Эти волокна отличаются повышенными значениями динамической сорбционной емкости по отношению к цветным и тяжелым металлам [4, 5] и имеют механические свойства, достаточные для переработки в различные текстильные формы. В то же время у этих катионитов есть недостаток прежде всего из-за их ограниченной механической стабильности при хранении даже без доступа света [6]. Кроме того, есть трудности использования этого катионита для очистки питьевой воды из-за повышенного содержания органических веществ в водных вытяжках волокон [7].

Цель настоящей работы состояла в исследовании сорбционно-десорбционных свойств новых карбоксильных катионитов на основе ПП волокна, отличающихся от ФИБАН К-4 повышенной стабильностью [7] и соответствием санитарно-гигиеническим нормативам для использования в системах подготовки питьевой воды [6].

Экспериментальная часть. Объекты исследования. Карбоксильные катиониты ФИБАН К-4 получали прививочной полимеризацией акриловой кислоты (АК) на промышленные волокна ПП текс 0,33 и длиной резки 65–75 мм, облученные γ -лучами ^{60}Co на воздухе (0,6 Гр/с, доза 50 кГр) [8]. С целью повышения химической стойкости привитых волокон и получения карбоксильных катионитов для питьевых фильтров в раствор добавляли бифункциональные сомомеры (БФС), которые выступали как сшивающие агенты: N,N-метиленбисакриламид (МБАА), этиленгликольдиметакрилат (ЭГДМ) и дивинилбензол (ДВБ).

Санитарно-химические свойства воды анализировали в водных вытяжках образцов по бихроматной окисляемости [9, 10].

Статическую обменную емкость (СОЕ) по карбоксильным группам определяли титриметрическим методом [11].

Набухание образцов определяли в Н-форме (W_{H}) и Na-форме (W_{Na}) при 20 °С по разности масс сухого и набухшего образца после центрифугирования в течение 20 мин при 6 000 об/мин (2 185 g). Na-форма получена при выдерживании волокна до равновесного pH 11. K_w – эквивалентный коэффициент влагоемкости в ммоль воды на 1 ммоль карбоксильных групп сорбента – рассчитывали по данным определения набухания Н- и Na-форм волокон.

Сорбцию катионов Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} проводили в динамических условиях из модельного раствора, содержащего по 4×10^{-2} мэкв/л катионов меди, никеля, кобальта, свинца, кадмия и цинка на фоне 2,4 или 4,0 мэкв/л катионов кальция, что соответствует среднему уровню жесткости воды в Беларуси. Для исключения выпадения осадков сорбцию изучали при постоянном значении pH, равном 6, создаваемым с помощью ацетатного буфера. Высота сорбционного слоя в колонке с внутренним диаметром 1,2–1,4 см варьировалась от 3,5 до 5 см при плотности слоя сорбента 0,2 г/см³. Скорость потока 6,5–9 см/мин обеспечивала время контакта сорбента с раствором в течение 24–71 с. Иониты испытывали в форме штапельного волокна. Температура сорбции – 20 °С. Содержание ионов металлов в растворе до и после сорбции определяли на атомно-адсорбционном спектрофотометре Varian AA-200.

Сорбцию цинка проводили из модельного раствора, имитирующего цинксодержащие сточные воды вискозных производств [12]: 30 мг/л цинка и 2 г/л сульфата натрия, 25 °С, рН рабочего раствора – 5,5, линейная скорость – 10 см/мин (время контакта 12 с), высота слоя сорбента – 2 см, диаметр колонки – 1,2 см. Волокна перед сорбцией приводили в равновесие с 1,5 М раствором сульфата натрия при рН 8,0. Содержание цинка определяли комплексонометрически с трилоном Б с относительной погрешностью 0,5 и 1 % при определении в низкоконцентрированных растворах (около 10 мг/дм³).

Фурье ИК-спектры получали для твердых измельченных образцов волокон на спектрометре Nicolet Protégé 460 FTIR spectrometer при спектральном разрешении 4 см⁻¹.

Изображения поверхности привитых волокон получены на растровом электронном микроскопе Phenom Pro (Thermo Fisher Scientific) после предварительной подготовки образцов методом криогенного разлома в жидком азоте с последующим напылением на образцы слоя золота 20 Å путем катодного распыления в вакуумной установке DSR1 (Nanostructured coatings Co., Иран).

Результаты и их обсуждение. Ранее было показано [6, 8], что использование БФС различной природы (ДВБ, ЭГДМ и МБАА) приводит к увеличению степени прививки и снижению количества гомополимера АК. При этом самые лучшие результаты дает МБАА. Установлено также влияние температуры синтеза на структуру и свойства привитых в присутствии БФС волокон: изменения в ИК-спектрах, снижение набухания в Н- и Na-формах, улучшение санитарно-химических свойств, сохранение механической прочности и эластичности при длительном хранении материала [6].

В данной работе изучено влияние БФС на сорбционно-десорбционные свойства привитых волокон и относительную селективность сорбции различных катионов.

Фурье ИК-спектры привитых волокон (рис. 1) в зависимости от природы БФС имеют различия, которые сложно объяснить исходя только из различия ионообменной емкости по карбоксильным группам: снижение интенсивности полосы карбонильной группы при 1716–1719 см⁻¹ по сравнению с несшитыми волокнами.

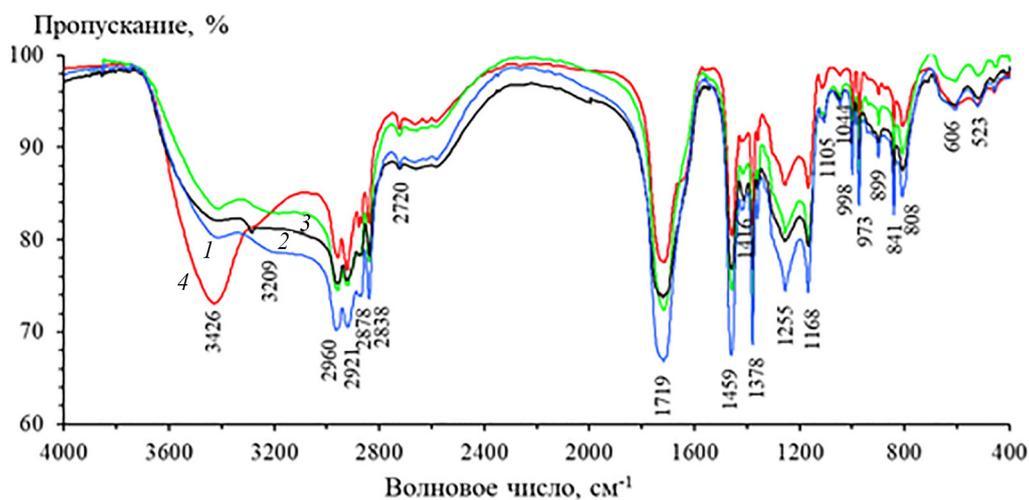


Рис. 1. Фурье ИК-спектры привитых ПП волокон в Н-форме, полученных при 80 °С:
1 – без БФС, 2 – с ЭГДМ, 3 – с ДВБ, 4 – с МБАА

Fig. 1. Fourier IR spectra of the grafted PP fibers in H-form, obtained at 80 °С:
1 – without BFC, 2 – with EGDM, 3 – with DVB, 4 – with MBAA

Наибольшие отличия наблюдаются в случае сшивания МБАА, поскольку снижение интенсивности полосы карбонильной группы относительно несшитых волокон происходит, несмотря на повышение содержания карбоксильных групп в образце (табл. 1). Это говорит о влиянии БФС на характер взаимодействия карбоксильных групп между собой и с молекулами воды, что может привести к изменению кинетики и селективности сорбции катионов металлов.

Выходные кривые сорбции ионов металлов из модельного раствора 0,04 мэкв/л по Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} , 2,4 мэкв/л Ca^{2+} при 20 °С и рН рабочего раствора 6, линейной скорости 6,5 см/мин и высоте слоя сорбента 5 см представлены на рис. 2.

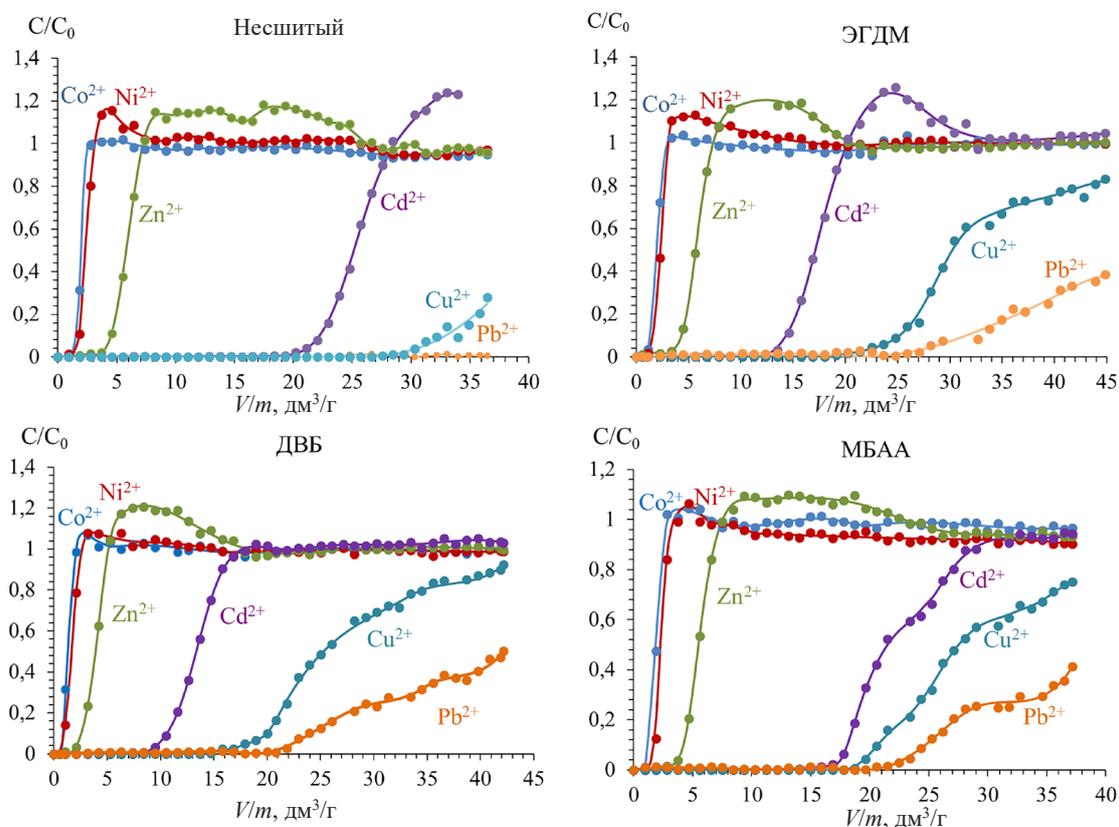


Рис. 2. Выходные кривые сорбции ионов тяжелых и цветных металлов из модельного раствора на несшитых и сшитых привитых волокнах, синтезированных в присутствии бифункциональных сомономеров: ЭГДМ, ДВБ, МБАА

Fig. 2. Sorption output curves of heavy and non-ferrous metal cations from the model solution on the not crosslinked and crosslinked grafted fibers, synthesized at the presence of BFC: EGDM, DVB, MBAA

Данные по динамической активности, рассчитанные по выходным кривым сорбции, и некоторые свойства волокон представлены в табл. 1, в которой для сравнения приведены также сведения для волокон ФИБАН К-6, ФИБАН Х-1 и ФИБАН Х-2, проанализированных в близких условиях [1–5].

Сшивание БФС не оказывает влияния на динамическую активность до проскока 5 % от исходной концентрации ($\text{ДА}_{0,05}$) по ионам Ni^{2+} и Zn^{2+} относительно несшитых волокон, а по ионам Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} $\text{ДА}_{0,05}$ снижается, что свидетельствует о снижении скорости сорбции в данном динамическом режиме. Важно отметить, что по ионам Cd^{2+} и Pb^{2+} $\text{ДА}_{0,05}$ на сшитых сорбентах выше по сравнению с волокнистыми аналогами ФИБАН К-4: ФИБАН Х-1, ФИБАН Х-2, ФИБАН К-6М, ФИБАН К-5, ВИОН КН-1 [1–5].

Несмотря на то что ряд селективности по $\text{ДА}_{0,05}$ по катионам металлов на сшитых волокнах такой же, как на несшитых ($\text{Co}^{2+} \leq \text{Ni}^{2+} < \text{Zn}^{2+} < \text{Cd}^{2+} < \text{Cu}^{2+} < \text{Pb}^{2+}$), после пропускания 5 195 колоночных объемов модельного раствора при получении полных выходных кривых сорбции по Zn^{2+} и Cd^{2+} и достижении $C/C_0 = 0,8\text{--}0,9$ по Cu^{2+} и $0,4$ – по Pb^{2+} , наблюдаются различия между сшитыми волокнами, свидетельствующие об изменении избирательности сорбции катионов металлов. Так, степени насыщения катионами металлов для волокон с МБАА выше по Ni^{2+} (на 34 %), Zn^{2+} (на 29 %), Cd^{2+} (на 49 %) и Ca^{2+} (на 35 %), и ниже по Cu^{2+} (на 17 %) и Pb^{2+} (на 25 %) по сравнению с волокнами, сшитыми ЭГДМ и ДВБ, не имеющими особых различий между собой.

Таблица 1. Динамическая активность (ДА) карбоксильных волокон ФИБАН по катионам металлов

Table 1. The dynamic activity (DA) of carboxyl fibers FIBAN on metal cations

ФИБАН (БФС), СОЕ, набухание	Динамическая активность по катионам металлов		Co ²⁺	Ni ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Ca ²⁺	
ФИБАН К-4, несшитый 5,4 мэкв/г W _H 0,75 г/г W _{Na} 1,87 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	1,16	1,40	4,84	42,4	32,1	> 150		
		мэкв/г	0,04	0,05	0,15	0,75	1,01	> 1,44		
		% от СОЕ	0,72	0,88	2,8	14	19	> 26		
	ДА, 5 195 BV по десорбции	мг/г	0,43	0,56	2,07	48,0	38,7	155,7	21,4	
		мэкв/г	0,02	0,02	0,06	0,85	1,22	1,50	1,07	
		% от СОЕ	0,28	0,35	1,2	16	22	28	20	
		V _{0,05} /V _{рег}	58	70	216	1 162	1 666	> 1 985		
	ФИБАН К-4 (0,4 % ЭГДМ) 5,6 мэкв/г W _H 0,63 г/г W _{Na} 1,55 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	1,29	1,35	4,4	26,7	24,8	118,2	
			мэкв/г	0,04	0,05	0,13	0,48	0,78	1,14	
% от СОЕ			0,79	0,82	2,3	8,6	14	20		
ДА, 5 195 BV по десорбции		мг/г	0,52	0,60	2,39	28,3	32,8	166,0	22,3	
		мэкв/г	0,02	0,02	0,07	0,50	1,03	1,60	1,11	
		% от СОЕ	0,32	0,38	1,3	9,0	18	29	20	
		V _{0,05} /V _{рег}	26	27	81	305	509	623		
ФИБАН К-4 (0,5 % МБАА) 6,1 мэкв/г W _H 0,64 г/г W _{Na} 1,43 г/г		ДА _{0,05}	мг/г	1,1	1,51	4,7	35	20,7	94,8	
			мэкв/г	0,04	0,05	0,14	0,62	0,65	0,92	
	% от СОЕ		0,61	0,84	2,3	10	11	15		
	ДА, 5 195 BV по десорбции	мг/г	0,73	0,90	3,69	46,0	28,6	142,6	32,6	
		мэкв/г	0,03	0,03	0,11	0,82	0,90	1,38	1,63	
		% от СОЕ	0,41	0,51	1,8	14	15	23	27	
		V _{0,05} /V _{рег}	27	35	102	467	529	628		
	ФИБАН К-4 (0,4 % ДВБ) 4,7 мэкв/г W _H 0,50 г/г W _{Na} 1,03 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	0,66	0,83	2,78	19,4	17	95,9	
			мэкв/г	0,02	0,03	0,09	0,34	0,54	0,93	
% от СОЕ			0,47	0,60	1,8	7,3	12	20		
ДА, 5 195 BV по десорбции		мг/г	0,41	0,51	2,13	25,6	27,0	154,3	18,6	
		мэкв/г	0,01	0,02	0,07	0,46	0,85	1,49	0,93	
		% от СОЕ	0,30	0,36	1,4	9,8	18	32	20	
		V _{0,05} /V _{рег}	15	17	52	233	427	531		
ФИБАН К-6 4,2 мэкв/г W _H 0,89 г/г W _{Na} 2,52 г/г		ДА _{0,05}	мг/г	0	0	1,31	3,93	18,4	52,8	
			мэкв/г	0	0	0,04	0,07	0,58	0,51	
	% от СОЕ		0	0	0,95	1,67	13,8	12,1		
ФИБАН Х-1 3,7 мэкв/г W _H 0,60 г/г W _{Na} 1,30 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	3,83	10,3	3,27	8,99	29,2	90,1		
		мэкв/г	0,13	0,35	0,10	0,16	0,92	0,87		
		% от СОЕ	3,51	9,46	2,70	4,32	24,9	23,5		
ФИБАН Х-2 4,9 мэкв/г	ДА _{0,05}	мг/г	4,42	4,70	4,90	8,43	25,4	65,3		
		мэкв/г	0,15	0,16	0,15	0,15	0,80	0,63		
		% от СОЕ	3,06	3,27	3,06	3,06	16,3	12,9		

BV – число колоночных объемов; ДА_{0,05} – ДА до проскока 5 % от исходной концентрации; ДА, 5 195 BV – ДА после пропускания 5 195 BV раствора; СОЕ – статическая обменная емкость по карбоксильным группам; W_H, W_{Na} – набухание в H- и Na-форме соответственно; V_{0,05}/V_{рег} – отношение объема очищенной воды к объему регенерационного раствора.

Наблюдаемые отличия на волокнах с МБАА говорят о повышении сродства этого сорбента к катионам Ni²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺ и Ca²⁺, поскольку в исследованном режиме сорбции они труднее вытесняются катионами Cu²⁺ и Pb²⁺. Этот эффект нельзя объяснить только лишь снижением скорости сорбции по катионам Cu²⁺ и Pb²⁺ за счет снижения доступности ионообменных групп на сорбентах со сшитой структурой. Так, при использовании ДВБ образуется сшитая структура с наименьшим набуханием в H- и Na-формах относительно структур при сшивании ЭГДМ и МБАА. Однако степень насыщения сорбента с ДВБ катионом Pb²⁺ выше, чем на менее плотной структуре волокон с МБАА.

Важным условием эффективного использования волокон является их способность к регенерации. При регенерации привитых волокон 2 н HNO_3 при линейной скорости пропускания раствора 0,6 см/мин происходит полная десорбция поглощенных ионов металлов. Объем раствора HNO_3 для полной регенерации на волокнах с БФС в 2 раза выше, чем на несшитых волокнах. При этом объем раствора, необходимый для регенерации сшитых волокон, составляет 1–2,5 % от объема очищенной воды до проскока 5 % от исходной концентрации по цинку, кадмию, меди и свинцу. Это означает, что количество очищенной воды в сотни раз больше объема регенерационного раствора (табл. 1).

Повышение сродства к ионам цинка на сшитых волокнах нашло подтверждение при проведении сорбции на тех же образцах из модельного раствора, имитирующего цинксодержащие сточные воды вискозных производств (рис. 3): 30 мг/л цинка и 2 г/л сульфата натрия. Условия сорбции описаны в экспериментальной части.

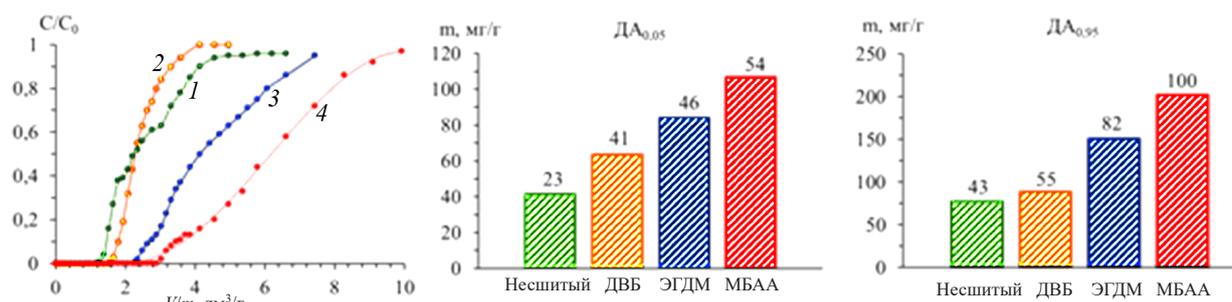


Рис. 3. Выходные кривые сорбции цинка из модельного раствора на сшитых привитых волокнах: 1 – несшитый, 2 – ДВБ, 3 – ЭГДМ, 4 – МБАА. На диаграммах DA до проскока 5 % и 95 % от исходной концентрации. Степени насыщения сорбента в % от СОЕ указаны цифрами

Fig. 3. Sorption output curves of zinc cations from the model solution on the crosslinked grafted fibers: 1 – without BFC, 2 – with DVB, 3 – with EGDM, 4 – with MBAA. On the diagrams there are DA at 5 % and 95 % leakage of the initial concentration. The numbers above the columns – are the degrees of saturation of the sorbent by zinc ion in % from the SEC (static exchange capacity)

Для всех сшитых волокон $\text{DA}_{0,05}$ по цинку возрастает: в 1,5 раза на волокнах с ДВБ, в 2 раза – с ЭГДМ, в 2,5 раза – с МБАА. При этом степень насыщения сорбента цинком при 5 с МБАА достигает 100 %. Таким образом, установлено повышение сродства к цинку при сшивании БФС, особенно при использовании МБАА.

При повышении содержания МБАА в мономерной смеси до 5 % в ИК-спектре появляется полоса деформационных колебаний N–H при 1542 cm^{-1} [6]. По этим данным методом базовой линии установлена линейная зависимость оптической плотности при 1542 cm^{-1} от мольного содержания МБАА в мономерной смеси с коэффициентом корреляции 0,9998 (рис. 4).

Учитывая, что значения констант сополимеризации АК и МБАА в кислой среде ($20 \text{ }^\circ\text{C}$, $\text{pH } 2,00$) составляют $r_1 = 2,0$ и $r_2 = 0,5$ [12], этот случай сополимеризации относится к так называемой идеальной сополимеризации при $r_1 \cdot r_2 = 1$, что позволяет рассчитать мольное содержание амидных групп в привитом сополимере ПАК-со-МБАА, используя соотношение [13]:

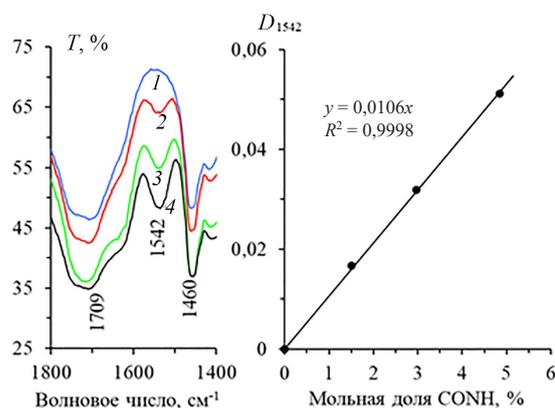


Рис. 4. Зависимость поглощения амидных групп при 1542 cm^{-1} от мольного содержания амидных групп в привитом сополимере ПАК-со-МБАА, полученная по Фурье ИК-спектрам при $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Мольное содержание амидных групп (CONH) рассчитано по соотношению (1)

Fig. 4. The dependence of amide group absorption at 1542 cm^{-1} from the molar content of amide group in the grafted copolymer PAA-co-MBAA as obtained from Fourier Fourier-transform IR spectra at $20 \text{ }^\circ\text{C}$.

The molar content of amide groups (CONH) was calculated based on the ratio (1)

$$F_1 = \frac{r_1 f_1}{r_1 f_1 + f_2}, \quad (1)$$

где F_1 – мольная доля сомономера в сополимере, f_1 и f_2 – мольные доли сомономеров в исходной смеси мономеров, r_1 – коэффициент сополимеризации сомономера.

Расчеты по соотношению (1) для МБАА с $r_1 = 0,5$ при сополимеризации в кислой среде приводят к линейной зависимости $F_1(f_1)$ с коэффициентом корреляции 1 : $F_1(f_1) = 0,51f_1$ в интервале содержаний МБАА 0–5 мол.% от мономерной смеси. Это позволяет рассчитать содержание МБАА в привитом волокне и определять содержание МБАА методом ИК-спектроскопии в интервале 1–5 мол.% МБАА от АК.

По мере увеличения содержания МБАА в исходной мономерной смеси снижается набухание волокон в Н- и Na-форме (табл. 2), и, соответственно, эквивалентный коэффициент влагоемкости также снижается, что будет сказываться на кинетике и селективности сорбции катионов тяжелых и цветных металлов.

Таблица 2. Свойства привитых волокон с различным содержанием МБАА

Table 2. Properties of the grafted fibers at various МБАА content

МБАА, мол.% от АК	СОЕ, мэкв/г	W_{H^+} , г/г	W_{Na^+} , г/г	K_{H} Н-форма	K_{Na} Na-форма	ХПК, мг О/л				
						0,6 н NaOH	ГОСТ [10]	Цикл «набухание – сушка» (Н-форма)		
								№	Несшитый	0,5 % МБАА
0	5,7	0,81	1,75	7,9	19,9	22	20			
0,1	6,0	0,85	1,95	7,9	20,3	18	14	1	20	9
0,25	6,8	0,86	2,23	7,0	21,1	14	11	2	25	14
0,5	6,8	0,85	1,82	6,9	17,1	6	10	3	27	10
1,0	6,6	0,72	1,53	6,0	14,7	9	11	4	19	10
1,5	6,5	0,61	1,27	5,2	12,4	9	10	5	22	12

Условия синтеза привитых волокон: 25 °С, доза облучения 50 кГр, 0,58 Гр/с.

K_{H} – эквивалентный коэффициент влагоемкости, ммоль H_2O на 1 ммоль COOH групп.

Исследование сорбционных свойств привитых волокон с различной степенью сшивки (0,25 и 0,5 мол.% от АК) МБАА (табл. 3) при линейной скорости потока 9 см/мин и высоте слоя 3,5 см показало, что с ростом степени сшивки $\text{DA}_{0,05}$ в мг/г по Ni^{2+} и Zn^{2+} увеличивается: по Ni^{2+} – в 1,5 раза при содержании МБАА 0,25 мол.% и в 2 раза при 0,5 мол.% МБАА; по Zn^{2+} – в 1,7 и 1,8 раза соответственно.

Значения $\text{DA}_{0,05}$ по Cd^{2+} и Cu^{2+} близки для сшитых и несшитых волокон и составляют 0,42–0,52 мэкв/г, а по ионам Pb^{2+} снижаются на 30 % (0,25 мол.% МБАА) и на 37 % (0,5 мол.% МБАА).

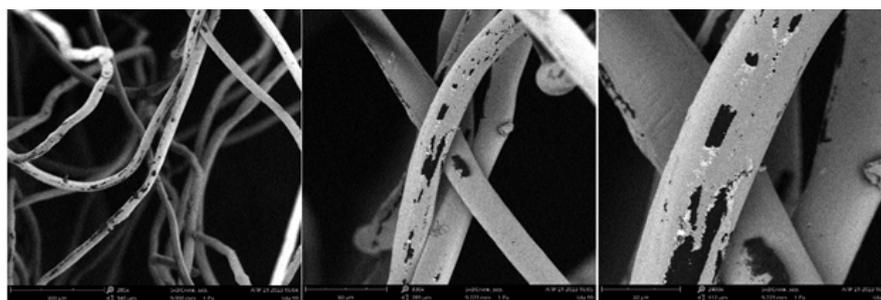
Степень насыщения сшитых сорбентов ионами металлов при проскоке 5 % от исходной концентрации по Ni^{2+} и Zn^{2+} выше, чем у несшитых волокон, и растет с ростом степени сшивки МБАА. По ионам Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} степень насыщения сшитых сорбентов ионами металлов при проскоке 5 % от исходной концентрации ниже, чем у несшитых волокон. При этом по Cd^{2+} степень насыщения с ростом степени сшивки МБАА растет, а по Cu^{2+} и Pb^{2+} – снижается. Это говорит о том, что сшивание МБАА повышает сродство сорбента к ионам Ni^{2+} , Zn^{2+} и Cd^{2+} и снижает – к ионам Cu^{2+} и Pb^{2+} .

DA сорбентов в мг/г по ионам Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} после пропускания 9 300 колоночных объема модельного раствора возрастают по сравнению с несшитыми волокнами: по Ni^{2+} – в 2 раза (0,5 мол.% МБАА); по Zn^{2+} – в 7 раз (0,25 мол.% МБАА) и в 9 раз (0,5 мол.% МБАА); по Cd^{2+} – в 3,3 и в 4 раза соответственно; по Ca^{2+} – в 3,6 и 4,6 раза соответственно (табл. 3). Это говорит о возрастании сродства к Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} привитых волокон с ростом степени сшивки МБАА. При этом по Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} волокна с 0,5 мол.% МБАА превосходят другие волокнистые карбоксильные катиониты и полиамфолиты, исследованные в тех же условиях [1–5].

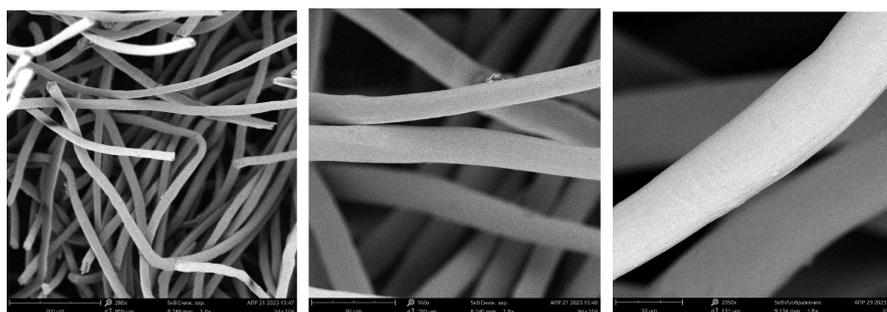
Таблица 3. Динамическая активность (ДА) шитых волокон с различным содержанием МБАА по катионам металлов

Table 3. The dynamic activity (DA) of the crosslinked fibers at various MBAA content on metal cations

Волокна СОЕ, мэкв/г	Динамическая емкость по катионам металлов		Co ²⁺	Ni ²⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Ca ²⁺
ФИБАН К-4 5,4 мэкв/г W _H 0,85 г/г W _{Na} 2,25 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	0,33	0,80	2,43	29,2	21,2	204,4	
		мэкв/г	0,01	0,03	0,07	0,52	0,67	1,97	
		% от СОЕ	0,26	0,64	1,8	12	16	47	
	ДА, 9 300 BV	мг/г	0,17	0,90	0,66	8,82	30,1	267,2	9,05
		мэкв/г	0,01	0,03	0,02	0,16	0,95	2,58	0,45
		% от СОЕ	0,14	0,74	0,48	3,8	23	61	11
0,25 % МБАА 6,8 мэкв/г W _H 0,86 г/г W _{Na} 2,23 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	1,32	1,21	4,15	23,4	20,5	142,9	
		мэкв/г	0,05	0,04	0,13	0,42	0,65	1,38	
		% от СОЕ	0,66	0,60	1,9	6,2	10	20	
	ДА, 9 300 BV	мг/г	0,63	0,90	4,87	29,5	31,0	224,5	32,3
		мэкв/г	0,02	0,03	0,15	0,52	0,97	2,17	1,61
		% от СОЕ	0,31	0,46	2,2	7,6	14	32	24
0,5 % МБАА 6,8 мэкв/г W _H 0,85 г/г W _{Na} 1,82 г/г	ДА _{0,05}	мг/г	1,44	1,65	4,46	25,8	18,4	128,5	
		мэкв/г	0,05	0,06	0,14	0,46	0,58	1,24	
		% от СОЕ	0,72	0,82	2,1	6,8	8,5	18	
	ДА, 9 300 BV	мг/г	1,02	1,95	5,85	36,4	37,5	228,3	41,5
		мэкв/г	0,04	0,07	0,18	0,65	1,18	2,20	2,07
		% от СОЕ	0,51	0,99	2,6	9,6	17	32	30



a



b

Рис. 5. СЭМ-изображения привитых волокон: несшитых (a) и в присутствии 1,5 % МБАА (b).

Условия синтеза и хранения: 25 °С, доза облучения 50 кГр, мощность 0,58 Гр/с, хранение – при 15–30 °С 17 лет 5 месяцев в Н-форме в воздушно-сухом состоянии

Fig. 5. SEM images of the grafted fibers: without crosslinking (a) and in the presence of 1,5 % of MBAA (b).

The synthesis and storage conditions: 25 °C, Dose 50 kGy, dose rate 0,6 Gy/sec, stored at 15–30 °C 17 years and 5 months in H-form in air dried state.

Известно, что использование небольших добавок БФС позволяет получать волокнистые карбоксильные катиониты, которые в отличие от несшитых аналогов по величине ХПК водных вытяжек соответствуют санитарно-химическим нормам ГОСТ к материалам, предназначенным

для очистки питьевой воды [9, 10]. Проведение отмытки привитых волокон с различной степенью сшивки МБАА в соответствии с рекомендациями [7] в максимально набухшем состоянии 0,6 н NaOH при 50 °С показало (см. табл. 2), что уже при содержании 0,25 мол.% МБАА можно получать стабильные волокнистые карбоксильные катиониты, удовлетворяющие санитарным нормам.

При испытании в цикле «набухание – сушка» в дистиллированной воде для волокон, синтезированных в присутствии 0,5 мол.% МБАА, сохраняются низкие величины ХПК в водных экстрактах около 10 мг О/л (см. табл. 2), что свидетельствует об образовании стабильной структуры. Несшитые волокна превышают предельно допустимую величину ХПК в водных вытяжках в 15 мг О/л, поэтому использование сшитых волокон перспективно для очистки питьевой воды.

Ранее также было установлено, что сшивание МБАА способствует повышению долговременной стабильности механической прочности и эластичности волокон [6], что имеет большое значение при эксплуатации этого сорбента. На СЭМ-снимках несшитых волокон, длительно хранившихся в Н-форме в воздушно-сухом состоянии, зафиксировано наличие неоднородностей, по форме напоминающих микротрещины и микрополости, которые отсутствуют на поверхности сшитых МБАА волокон (рис. 5). Это говорит о том, что сшивание позволяет стабилизировать структуру привитого сополимера ПАК-со-МБАА.

Заключение. Исследование сорбционных свойств новых волокнистых карбоксильных катионитов на основе полипропилена с привитой акриловой кислотой и бифункциональными сомономерами (ЭГДМ, ДВБ и МБАА) в динамическом режиме на модельной смеси катионов Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} и Pb^{2+} на фоне Ca^{2+} показало, что, несмотря на некоторое снижение скорости обмена катионов металлов, сшитые волокна обладают высокой динамической емкостью до проскока 5 % от исходной концентрации по ионам Cd^{2+} и Pb^{2+} по сравнению с такими аналогами ФИБАН К-4, как ФИБАН Х-1, ФИБАН Х-2, ФИБАН К-6М, ФИБАН К-5, ВИОН КН-1. При этом наилучшим сшитым сорбентом по свинцу является волокно с ЭГДМ. Волокно с МБАА обладает повышенным сродством к катионам Ni^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} , которое возрастает с ростом степени сшивки МБАА.

Установлено, что сшивание ЭГДМ, ДВБ и МБАА приводит к повышению селективности сорбции цинка из модельного раствора, имитирующего цинксодержащие сточные воды вискозных производств.

Показано, что минимальное содержание МБАА, при котором можно получать безопасные для питьевой воды по показателю бихроматной окисляемости волокнистые сорбенты, составляет 0,25 мол.% от акриловой кислоты в исходной смеси мономеров. Установлено также, что можно определять содержание МБАА в привитых волокнах методом ИК-спектроскопии.

Полученные СЭМ-снимки поверхности привитых волокон, длительно хранившихся в воздушно-сухом состоянии, свидетельствуют о том, что сшивание МБАА позволяет добиться более стабильной структуры.

Стабильность сшитой структуры в сочетании с высокой обменной емкостью (около 7 мэкв/г) и динамической активностью к катионам Pb^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Ca^{2+} делают новый волокнистый карбоксильный сорбент с МБАА безопасным и перспективным для очистки питьевой воды.

Список использованных источников

1. Новые иминодиацетатные хелатные сорбенты ФИБАН для очистки воды / А. А. Шункевич [и др.] // Водные ресурсы и климат: материалы V Междунар. водного форума, Минск, 5–6 окт. 2017 г.: в 2 ч. – Минск: БГТУ, 2017. – Ч. 2. – С. 115–119.
2. Волокнистые аминокарбоксильные иониты ФИБАН К-6 и К-6М для очистки воды от ионов тяжелых металлов / Г. В. Медяк [и др.] // Сорбц. и хроматогр. процессы. – 2023. – Т. 23, № 4. – С. 471–478. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11540>
3. Особенности получения и свойства волокнистых ионитов ФИБАН К-4 / Г. В. Медяк [и др.] // Журн. приклад. химии. – 2001. – Т. 74, № 10. – С. 1608–1613.
4. Сравнительная оценка волокнистых карбоксильных ионитов как средств очистки воды от ионов тяжелых металлов / А. А. Шункевич [и др.] // Журн. приклад. химии. – 2004. – Т. 77, № 2. – С. 253–258.
5. Chemically active textile materials as efficient means for water purification / V. S. Soldatov [at al.] // Desalination. – 1999. – Vol. 124. – P. 181–192. [https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(99\)00103-4](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(99)00103-4)

6. Synthesis and long-term stability of acrylic acid and N, N-methylene-bis-acrylamide radiation grafted polypropylene fibers / L. Pryhazhayeva [et al.] // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2021. – Vol. 138, № 32. – P. 50805–50821. <https://doi.org/10.1002/app.50805>
7. Пригожаева, Л. М. Влияние добавок бифункциональных сомономеров на химическую стойкость и окисляемость водных вытяжек волокнистого карбоксильного катионита ФИБАН К-4 / Л. М. Пригожаева, А. П. Поликарпов, А. А. Шункевич // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2009. – № 1 – С. 87–90.
8. Пригожаева, Л. М. Влияние небольших добавок бифункциональных сомономеров на реакцию прививки акриловой кислоты к полипропиленовым волокнам / Л. М. Пригожаева, А. П. Поликарпов, А. А. Шункевич // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2005. – № 3. – С. 46–49.
9. Методические указания по гигиенической оценке искусственных и синтетических волокон: МУ 11-10-12-97: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 13.08.97. – Минск: Белорусский научно-исследовательский санитарно-гигиенический институт, 1999. – 23 с.
10. Критерии гигиенической безопасности искусственных и синтетических волокон: СанПиН 10-54-97: [введ. в действ. 20.08.97] / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск: [б. и.], 1998. – 12 с.
11. Полянский, Н. Г. Методы исследования ионитов / Н. Г. Полянский, Г. В. Горбунов, Н. П. Полянская. – М.: Химия, 1976. – 208 с.
12. Огородников, В. А. Сорбция цинка из водных растворов волокнистыми карбоксильными ионитами ФИБАН / В. А. Огородников, В. С. Солдатов, А. А. Шункевич // *Химия и технология воды.* – 2006. – Т. 28, № 6. – С. 543–557.
13. Kinetics of polyelectrolyte network formation in free-radical copolymerization of acrylic acid and bisacrylamide / X. Zhao [et al.] // *Macromol. Symp.* – 1995. – Vol. 92, № 1. – P. 253–300. <https://doi.org/10.1002/masy.19950920122>
14. Оудиан, Дж. Основы химии полимеров / Дж. Оудиан; пер. с англ. Я. С. Выгодского, Т. М. Фрунзе; под ред. В. В. Коршака. – М.: Мир, 1974. – 616 с.

References

1. Shunkevich A. A., Grachek V. I., Polikarpov A. P., Medyak G. V., Pansevich V. V. New iminodiacetate chelate sorbents FIBAN for water purification. *Vodnye resursy i klimat: materialy V Mezhdunar. vodnogo foruma, Minsk, 5–6 okt. 2017 g. Ch. 2* [Water resources and climate: materials of the V International. Water Forum, Minsk, October 5–6, 2017. Part 2]. Minsk, Belarusian State Technological University, 2017, pp. 115–119 (in Russian).
2. Medyak G. V., Shunkevich A. A., Vorsa V. Zh., Isakovich O. I., Polikarpov A. P. Fibrous aminocarboxylic ion exchangers FIBAN K-6 and K-6M for purification of water from heavy metal ions. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy = Sorption and chromatographic processes*, 2023, vol. 23, no. 4, pp. 471–478 (in Russian). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11540>
3. Medyak G. V., Shunkevich A. A., Polikarpov A. P., Soldatov V. S. Features of Preparation and Properties of FIBAN K-4 Fibrous Sorbents. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2001, vol. 74, no. 10, pp. 1658–1663. <https://doi.org/10.1023/a:1014849001051>
4. Shunkevich A. A., Martsinkevich R. V., Medyak G. V., Sokol V. P., Filanchuk L. P., Soldatov V. S. Comparison of Fibrous Carboxylic Ion Exchangers in Water Treatment to Remove Heavy Metal Ions. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2004, vol. 77, no. 2, pp. 249–253. <https://doi.org/10.1023/b:rjac.0000030360.94615.a7>
5. Soldatov V. S., Shunkevich A. A., Elinson I. S., Johann J., Iraushek H. Chemically active textile materials as efficient means for water purification. *Desalination*, 1999, vol. 124, no. 1–3, pp. 181–192. [https://doi.org/10.1016/S0011-9164\(99\)00103-4](https://doi.org/10.1016/S0011-9164(99)00103-4)
6. Pryhazhayeva L., Shunkevich A., Polikarpov A., Krul L. Synthesis and long-term stability of acrylic acid and N,N-methylene-bis-acrylamide radiation grafted polypropylene fibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 2021, vol. 138, no. 32, pp. 50805–50821. <https://doi.org/10.1002/app.50805>
7. Prigozhaeva L. M., Polikarpov A. P., Shunkevich A. A. The influence of additives of bifunctional comonomers on the chemical resistance and oxidation of aqueous extracts of fibrous carboxyl cation exchanger FIBAN K-4. *Vestsi Natsyyanal'naiakademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2009, no. 1, pp. 87–90 (in Russian).
8. Prigozhaeva L. M., Polikarpov A. P., Shunkevich A. A. Влияние небольших добавок бифункциональных сомономеров на реакцию прививки акриловой кислоты к полипропиленовым волокнам. *Vestsi Natsyyanal'naiakademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2005, no. 3, pp. 46–49 (in Russian).
9. МУ 11-10-12-97. *Guidelines for the hygienic assessment of artificial and synthetic fibers*. Minsk, Belarusian Scientific Research Sanitary and Hygienic Institute, 1999. – 23 p. (in Russian).
10. СанПиН 10-54-97. *Criteria for hygienic safety of artificial and synthetic fibers*. Minsk, 1998. 12 p. (in Russian).
11. Polyanskii N. G., Gorbunov G. V., Polyanskaya N. P. *Methods for studying ionites*. Moscow, Khimiya Publ., 1976. 208 p. (in Russian).
12. Ogorodnikov V. A., Soldatov V. S., Shunkevich A. A. Regeneration of fibrous carboxylic ion exchangers FIBAN in water treatment processes. *Journal of Water Chemistry and Technology*, 2006, vol. 29, pp. 43–49. <https://doi.org/10.3103/s1063455x07010079>
13. Zhao X., Zhu S., Hamielec A. E., Pelton R. H. Kinetics of polyelectrolyte network formation in free-radical copolymerization of acrylic acid and bisacrylamide. *Macromolecular Symposia*, 1995, vol. 92, no. 1, pp. 253–300. <https://doi.org/10.1002/masy.19950920122>
14. Odian G. *Principles of polymerization*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, 1981. 616 p.

Информация об авторах

Пригожаева Лидия Михайловна – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leuletta@gmail.by

Медяк Галина Владимировна – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: medyak@ifoch.basnet.by

Шункевич Александр Акимович – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник, Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shunkevich@ifoch.bas-net.by

Поликарпов Александр Петрович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: Minsk, Republic of Belarus E-mail: fiba11@ifoch.bas-net.by

Огородников Валерий Анатольевич – доцент кафедры. Белорусский государственный университет пищевых и химических технологий (пр-т Шмидта, 3, 212027, Могилев, Республика Беларусь). E-mail: v.a.ogorodnikov@gmail.com

Information about the authors

Pryhazhayeva Lidziya M. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leuletta@gmail.by

Medyak Galina V. – 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: medyak@ifoch.basnet.by

Shunkevich Aleksandr A. – 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: shnkevich@ifoch.bas-net.by

Polikarpov Aleksandr P. – 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: fiban@ifoch.bas-net.by

Ogorodnikov Valery A. – Associate Professor of the department. Belarusian of University of Food and Chemical Technologies(3, Shmidt Ave., 212027, Mogilev, Republic of Belarus). E-mail: v.a.ogorodnikov@gmail.com

КАЛОИДНАЯ ХИМИЯ
COLLOIDAL CHEMISTRYУДК 544.77; 543.57; 539.26
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-203-214>Поступила в редакцию 20.05.2023
Received 20.05.2023**Н. В. Яковец, Н. П. Крутько, О. В. Лукша, О. А. Сычева, Л. В. Кульбицкая***Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА И ТЕРМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
МОДИФИЦИРОВАННЫХ СМОЛИСТО-АСФАЛЬТЕНОВЫХ ВЕЩЕСТВ**

Аннотация. Детальное исследование надмолекулярной структуры высокомолекулярных смолисто-асфальтеновых веществ (САВ) и изучение их стабильности к процессам термоокислительной деструкции в присутствии поверхностно-активных веществ (ПАВ) является перспективным научным направлением и может стать основой для разработки дополнительных процессов подготовки нефти и, как следствие, интенсификации термических превращений нефтяных дисперсных систем (НДС). Установлено, что максимальный модифицирующий эффект, заключающийся в уменьшении количества асфальтенов на 8–11 % и увеличении концентрации смол, насыщенных и ароматических углеводородов в составе дисперсионной среды, достигнут при взаимодействии НДС с октадецилпропилендиамин, алкилдиамин с содержанием этоксилированных групп $n = 3-6$ и бутиловым эфиром кокосового жирного спирта с $n = 10$. Этот факт обусловлен изменением геометрических параметров асфальтеновых наноагрегатов вследствие адсорбции данных ПАВ на их поверхности. Так, на фоне увеличения межплоскостных расстояний конденсированных ароматических слоев d_m с 3,66 до 3,85 Å и значений внутрисуспензионного расстояния с 5,71 до 5,80 Å происходит снижение среднего диаметра ароматических слоев на 0,67–2,36 Å и средней высоты их пачки на 1,52–2,64 Å, при этом среднее число слоев в пачке равняется 5. Оценка результатов термического анализа свидетельствует о том, что термограммы САВ имеют аналогичный вид с тремя эндоэффектами с минимумами в диапазонах ~ 34,7–37,7 °С (I); 325,7–339,3 (II) и 434,8–438,7 °С (III) и одним экзоэффектом с максимумом ~ 460,5–475,3 °С (IV). С уменьшением фактора кристалличности и ароматичности САВ повышается их устойчивость к процессам термоокислительной деструкции в температурной области коксообразования. Энергия термоокислительной деструкции для модифицированных ПАВ систем максимально (до 21,6 кДж/моль) превышает этот показатель для немодифицированных САВ и составляет $62,07 \div 66,13$ кДж/моль.

Ключевые слова: смолисто-асфальтеновые вещества, поверхностно-активные вещества, рентгенофазовый и термический анализ, энергия активации термоокислительной деструкции

Для цитирования. Надмолекулярная структура и термические превращения модифицированных смолисто-асфальтеновых веществ / Н. В. Яковец [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 203–214. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-203-214>

N. V. Yakavets, N. P. Krut'ko, O. V. Luksha, O. A. Sycheva, L. V. Kulbitskaya*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***SUPRAMOLECULAR STRUCTURE AND THERMAL TRANSFORMATIONS
OF MODIFIED RESINOUS-ASPHALTENE SUBSTANCES**

Abstract. A detailed study of the supramolecular structure of high molecular weight resinous-asphaltene substances (RAS) and the study of their stability to thermal-oxidative degradation processes in the presence of surfactants is a promising scientific direction and can become the basis for the development of additional oil treatment processes and, as a result, the intensification of thermal transformations of oil dispersed systems (ODS). In the work it has been established that the maximum modifying effect, which consists in reducing the amount of asphaltenes by 8–11 % and increasing the concentration of resins, saturated and aromatic hydrocarbons in the composition of the dispersion medium, is achieved by the interaction of ODS with octadecylpropylenediamine, alkyldiamine with the content of ethoxylated groups $n = 3-6$ and butyl coconut fatty alcohol ester with $n = 10$. This fact is due to a change in the geometric parameters of asphaltene nanoaggregates due to the adsorption of these surfactants on their surface. Thus, against the background of an increase in the interplanar distances of condensed aromatic layers d_m from 3.66 to 3.85 Å and values of the intrachain distance from 5.71 to 5.80 Å, the average diameter of aromatic layers decreases by 0.67–2.36 Å and the average height of their pack by 1.52–2.64 Å, while the average

number of layers in a pack is 5. Estimation of the results of thermal analysis indicates that the RAS thermograms have a similar form with three endoeffects with minima in the ranges of $\sim 34.7\text{--}37.7$ °C (I); $325.7\text{--}339.3$ (II) and $434.8\text{--}438.7$ °C (III) and one exoeffect with a maximum of $\sim 460.5\text{--}475.3$ °C (IV). With a decrease in the factor of crystallinity and aromaticity of RAS, their resistance to the processes of thermo-oxidative degradation in the temperature region of coke formation increases. The energy of thermal-oxidative destruction for modified systems by surfactants exceeds by 21.6 kJ/mol of this indicator for unmodified RAS and is $62.07 \div 66.13$ kJ/mol.

Keywords: resinous-asphaltene substances, surfactants, X-ray phase and thermal analysis, activation energy of thermal-oxidative degradation

For citation. Yakavets N. V., Krut'ko N. P., Luksha O. V., Sycheva O. A., Kulbitskaya L. V. Supramolecular structure and thermal transformations of modified resinous-asphaltene substances. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 203–214 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-203-214>

Введение. Смолисто-асфальтеновые вещества (САВ) являются высокомолекулярными соединениями, сложные смешанные молекулы которых содержат алифатические, алициклические и ароматические фрагменты. Прочность связей между углеродными атомами в этих структурах неодинакова, что обуславливает различную энергию активации реакций распада компонентов нефтяных остатков. САВ представляют собой гетероорганические соединения в нефтяных дисперсиях, которые содержат до 88 % углерода, до 10 % водорода и до 14 % гетероатомов [1]. Асфальтены образуют со смолами надмолекулярные структуры и совместно осаждаются [2]. При переходе от смол к асфальтенам возрастает ароматичность, снижается доля циклоалканового и алифатического углерода, увеличивается доля метильных групп.

В настоящее время существует множество гипотез о модели структуры «средней» молекулы асфальтенов [3–5]. Т. Ф. Уен предложил так называемую пачечную модель строения асфальтенов типа plate to plate, которая в настоящее время является базовой моделью надмолекулярной структуры асфальтенов [6]. В основу модели была положена принципиальная возможность плоскопараллельной ориентации полиароматических фрагментов разных молекул. Их объединение в результате межмолекулярных ($\pi\text{--}\pi$, донорно-акцепторных и др.) взаимодействий происходит с образованием слоистых пачечных структур. В соответствии с моделью Т. Ф. Уен на основе данных рентгеновской дифракции асфальтены имеют кристаллическую структуру и представляют собой пачечные образования диаметром 0,9–1,7 нм из 4–5 слоев, отстоящих друг от друга на 0,36 нм. Полиароматические фрагменты представлены сравнительно некрупными, чаще всего тетрациклическими ядрами. Из алифатических фрагментов наиболее распространенными являются короткие алкильные группы $C_1\text{--}C_5$, но присутствуют и линейные разветвленные алкилы, содержащие десять углеродных атомов и более [7]. На текущий момент наиболее популярными являются также две диаметрально противоположные концепции о построении структуры молекулы асфальтенов, предложенные известными учеными и их научными школами. Так, О. С. Mullins [8–10] придерживается так называемой континентальной модели молекулы асфальтенов (A1). Помимо небольшой молекулярной массы (всего несколько сотен а. е. м.), отличительным признаком «молекулы – континента» является одна мощная поликонденсированная система, включающая до 10 и более ароматических колец. О. Р. Strausz [11–13] защищает альтернативную концепцию «молекулы – архипелага» (A2), в которой у асфальтенов имеется множество небольших «островков». В каждом из них количество ароматических колец не превышает трех-четырёх, причем изолированные ароматические кольца поперечно связаны алкановыми заместителями. Анализируя литературные данные [8–13], можно сделать вывод о том, что, несмотря на большое количество построенных моделей молекул смол и асфальтенов, единой модели строения до сих пор нет, она по существу является научной абстракцией и требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

В большинстве случаев из-за сложности состава нефти и нефтепродуктов используются средние значения физико-химических характеристик нефтяного сырья. При определенных высоких температурах в тяжелых нефтяных дисперсных системах (НДС) изменяется энергия межмолекулярных взаимодействий между дисперсной фазой и дисперсионной средой, происходит формирование более сложных структурных единиц, склонных к фазовым превращениям, приводящим к агрегативной неустойчивости сырья, которое проявляется в виде осадкообразования,

выпадения коксовых частиц [14]. В связи с этим разрабатываются и внедряются дополнительные процессы подготовки нефти, основанные на разрушении надмолекулярных структур высокомолекулярных САВ и приводящие к увеличению отбора легких фракций из нефтяного сырья. Освоение высокоуглеродистых материалов и битуминозных пластов предусматривает применение тепловых технологий. При этом особое внимание приобретает интенсификация термических превращений НДС в присутствии различных химических добавок для повышения эффективности переработки нефти. Ранее нами были проведены исследования по оценке влияния ПАВ разной природы на термокрекинг тяжелого нефтяного сырья при температуре 415–420 °С и давлении 2,9–3,2 МПа, определен материальный баланс процесса и установлены количественные и качественные показатели для жидких и газообразных продуктов [15].

Термические реакции углеводородов протекают главным образом по радикально-цепному механизму, предложенному Ф. Райсом, согласно которому процесс термического разложения углеводородов складывается из трех стадий: инициирования, продолжения и обрыва цепи [16]. С увеличением температуры в процессе термоллиза падает содержание атомов углерода в алкильных цепочках, при температуре выше 400 °С наблюдается снижение содержания нафтеновых колец, так как начинают протекать реакции дегидрирования и разрыва нафтенового кольца, интенсивное деалкилирование, разрыв С–С связей в молекуле, внутримолекулярная и межмолекулярная конденсация с образованием более высокомолекулярных соединений, состоящих преимущественно из конденсированных ароматических и гетероциклических колец, имеющих стабильные свободные радикалы и систему сопряжения [2, 17].

Цель данной работы заключается в исследовании надмолекулярной структуры САВ и изучении их превращений при термической обработке тяжелых НДС, а также оценке возможности использования ПАВ разного химического строения для активирования и интенсификации высокотемпературных процессов термодеструкции и конденсации в остаточных нефтяных дисперсиях.

Методы исследования. Для исследования использовали САВ, выделенные по сольвентному методу Гольде из исходного нефтяного битума марки БНК-90/30 и из него, модифицированного при перемешивании ($T = 170 \pm 5$ °С) исследуемыми ПАВ (1 мас.%), которые являются потенциальными активаторами для повышения эффективности физико-химических процессов. Данный метод заключается в коагуляции асфальтенов при обильном разбавлении испытуемых нефтепродуктов соответствующими растворителями (петролейным эфиром марок 50/70 и 70/100). В коническую колбу вместимостью 250 мл помещали ~ 20 г взвешенного битума и постепенно приливали при тщательном перемешивании 10-кратное количество петролейного эфира марки 50/70. Для полного растворения навески битума колбу нагревали на водяной бане и интенсивно перемешивали раствор. После охлаждения колбу ставили в темное место на 48 ч для полного выделения асфальтенов. Выпавший продукт отфильтровывали через 2 бумажных фильтра («синяя лента»). Фильтрование проводили осторожно, не взмучивая осадок, который переносили на фильтр последним, добавляя чистый петролейный эфир марки 70/100. Этим же растворителем осадок промывали до тех пор, пока растворитель не начинал стекать из воронки совсем бесцветным и не образовывал на фильтровальной бумаге после испарения масляное пятно. Полученный осадок высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при $T = 105 \pm 2$ °С.

Для модифицирования битума использовали следующие ПАВ:

катионные – октадецилпропилендиамин (ОПДА); алкиламидоимидазополиамин (АИПА); метил-бис-(олеоилэтил)-2-гидроксиэтиламмонийметосульфат (ЭЧАС);

неионные – алкилдиамин с содержанием этоксилированных групп $n = 3–6$ и $R = C_{12}H_{25} \div C_{18}H_{37}$ (ОЭ)-АДА); бутиловый эфир кокосового жирного спирта, $n = 10$, $R = C_{12}H_{25} \div C_{18}H_{37}$ (ОЭ)-БЭКС); этилендиамин тетрабис-(этоксилат-блок-пропоксилат)-тетрол, $n = 64$ (ОЭ-ОП)-ЭДА).

Методом тонкослойной хроматографии при помощи аналитической системы Iatroscan MK-6S (IATRON LABORATORIES, INC., Япония), снабженной пламенно-ионизационным детектором, был проведен SARA test для исследуемых образцов битума, в результате которого определено массовое содержание в системе асфальтенов, смол, ароматических и насыщенных углеводородов. Измерения были проведены с максимальным среднеквадратичным отклонением $\pm 0,5$ % при уровне доверительной вероятности $P = 0,95$ [18].

Методом рентгенофазового анализа изучали надмолекулярную структуру САВ, которые дополнительно промывали для удаления металлсодержащих соединений разбавленным раствором соляной кислоты и высушивали при 105 ± 1 °С до постоянной массы, хранили в закрытом боксе в эксикаторе. Исследования были проведены при 20 ± 1 °С без применения растворителей, то есть в условиях предельно высокой степени организации молекул в пространственно упорядоченные надмолекулярные образования. Запись дифрактограмм проводили в условиях непрерывной съемки с использованием рентгеновского излучения $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны 0,15405 нм при напряжении рентгеновской трубки 40 кВ и анодном токе 40 мА. Скорость сканирования счетчика составляла 0,05 °/мин, шаг сканирования – 0,02, область сканирования (2θ) – от 3 до 60°. Щель расходимости первичного пучка – 1,0°; антирассеивающая щель – 1,0°. Обработка дифрактограмм включала отделение фона и их нормализацию.

Расстояние между соседними ароматическими слоями в пачке d_m рассчитывалось по формуле Брэгга:

$$d_m = \lambda / 2 \sin \theta_{002}, \quad (1)$$

где λ – длина волны рентгеновского излучения и θ_{002} – угол, соответствующий максимуму 002-рефлекса.

Расстояние между насыщенными структурными фрагментами (близлежащими алифатическими цепями или нафтеновыми кольцами) в пачках определялось исходя из положения максимума γ -полосы по формуле:

$$d = 5\lambda / 8 \sin \theta_\gamma, \quad (2)$$

где λ – длина волны рентгеновского излучения и θ_γ – угол, соответствующий максимуму γ -рефлекса.

Средняя высота пачки ароматических слоев рассчитывалась по формуле:

$$L_c = 0,45 / FWHM_{002}, \quad (3)$$

где $FWHM_{002}$ – полная ширина 002-рефлекса на полувысоте его максимума, измеренная в единицах $(\sin \theta) / \lambda$.

Средний диаметр ароматического слоя L_a определялся по формуле:

$$L_a = 0,92 / FWHM_{100}, \quad (4)$$

где $FWHM_{100}$ – полная ширина 100-рефлекса на полувысоте его максимума, измеренная в единицах $(\sin \theta) / \lambda$.

Число ароматических слоев в пачке M рассчитывалось по формуле:

$$M = (L_c / d_m) + 1, \quad (5)$$

Степень ароматичности асфальтенов определялась по формуле:

$$f_a = S_{002} / (S_{002} + S_\gamma), \quad (6)$$

где S_γ и S_{002} – площади пиков γ - и 002-полос.

Степень кристалличности асфальтенов определялась по формуле:

$$f_{кр.} = (S_{002} + S_{100}) / (S_{002} + S_{100} + S_\gamma), \quad (7)$$

где $(S_{002} + S_{100})$ – суммарная площадь рефлексов, относящихся к кристаллической составляющей САВ в исследуемом диапазоне брэгговских углов, $(S_{002} + S_{100} + S_\gamma)$ – суммарная площадь кристаллической составляющей САВ и площади гало, характеризующего аморфную часть в исследуемом диапазоне брэгговских углов [19–21].

Термический (термогравиметрический и дифференциально-термический) анализ образцов САВ был проведен с использованием анализатора NETZSCH STA 409 PC/PG при нагреве в диапазоне 20–500 °С. Условия измерений: средняя масса образца – 36,8 мг, тигель Al_2O_3 , окислительная среда – воздух, скорость нагрева – 5 °С/мин.

Значение энергии активации термоокислительной деструкции САВ определялось по термогравиметрической кривой, записанной на анализаторе NETZSCH STA 409 PC/PG. Расчет прово-

дился по методу Бройдо (двойное логарифмирование) с точностью $> 5\%$ путем установления потери массы навески САВ от воздействия температуры при нагревании с заданной скоростью в определенном интервале температур [22].

Результаты и их обсуждение. Модифицирование нефтяных дисперсий исследуемыми ПАВ при повышенной температуре связано с их адсорбцией на активных центрах поверхности дисперсных частиц в нефтяной системе, где они взаимодействуют с адсорбатом за счет дисперсионных, дипольных или электростатических сил, что подтверждается изменениями компонентного химического состава нефтяных дисперсий (табл. 1).

Таблица 1. Компонентный химический состав исследуемых НДС

Table 1. Component chemical composition of the studied ODS

Образец НДС	Компонентный химический состав, мас.%			
	Асфальтены	Смолы	Ароматические углеводороды	Насыщенные углеводороды
БНК-90/30	39,699	33,707	17,529	9,065
БНК-90/30 + ОПДА	28,834	43,141	17,727	10,298
БНК-90/30 + АИПА	38,204	31,326	21,700	8,770
БНК-90/30 + ЭЧАС	37,850	37,316	16,418	8,415
БНК-90/30 + (ОЭ)-АДА	31,228	39,717	19,784	9,271
БНК-90/30 + (ОЭ)-БЭКС	28,349	39,008	22,332	10,312
БНК-90/30 + (ОЭ-ОП)-ЭДА	38,568	33,359	19,032	9,041

Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что при взаимодействии НДС с исследуемыми ПАВ, по-видимому, происходит перераспределение компонентов между дисперсной фазой и дисперсионной средой, уменьшается количество компонентов, склонных к осадкообразованию (асфальтенов), изменяется состав дисперсионной среды, заключающийся в суммарном увеличении концентрации смол, насыщенных и ароматических углеводородов. Эти изменения, вероятно, связаны с различным механизмом адсорбции между поверхностью дисперсных частиц и полярными группами ПАВ, что обусловлено отличающимся способом самоорганизации молекул ПАВ в дискретные мицеллы на поверхности асфальтенов. Вследствие действия ПАВ происходит разрушение одних ассоциатов и образование других меньшего размера. ПАВ увеличивают толщину сольватных оболочек в дисперсной системе, что приводит к возрастанию расклинивающего давления и предохраняет частицы от слипания и стабилизирует нефтяную дисперсию [18].

С использованием рентгенофазового анализа проведена оценка параметров макроструктуры САВ, выделенных из исходного и модифицированного ПАВ нефтяного битума БНК-90/30. Анализ дифрактограмм (рис. 1) свидетельствует о том, что наряду с узкими кристаллическими рефлексами проявляются достаточно широкие гало, свидетельствующие о преобладании аморфных областей в структуре исследуемых САВ. Сравнивая интенсивность кристаллических рефлексов и аморфных гало, можно наглядно оценить степень кристаллическости образцов. Однако на практике трудно разделить кривую распределения интенсивности. Для выявления точного положения дифракционных максимумов, свойственных асфальтеновым структурам, полученные дифрактограммы аппроксимировали с использованием функции Лоренца. Пример разложения для дифрактограммы немодифицированных САВ представлен на рис. 1, а, на котором выделено три дифракционных максимума, характерных для асфальтеновых структур.

Широкая некогерентная составляющая с максимумом $2\theta_\gamma = 19,4^\circ$ (γ -полоса аморфного углевода), обусловленная рассеянием излучения на пространственно неупорядоченных атомах углевода и гетероатомах, свидетельствует о присутствии в САВ алифатических насыщенных структур. Также в рассматриваемом интервале углов рассеяния идентифицированы еще два рефлекса – дифракционный пик с максимумом при $2\theta_{002} = 24,3^\circ$, соответствующий брэгговскому углу плоскостей графита $hkl = 002$, и малоинтенсивная полоса отражения от плоскостей кристаллитов графитоподобной структуры $hkl = 100$ с максимумом при $2\theta_{100} = 44,3^\circ$. Наличие вышеуказанных плоскостей свидетельствует о присутствии в САВ конденсированных ароматических слоев (па-

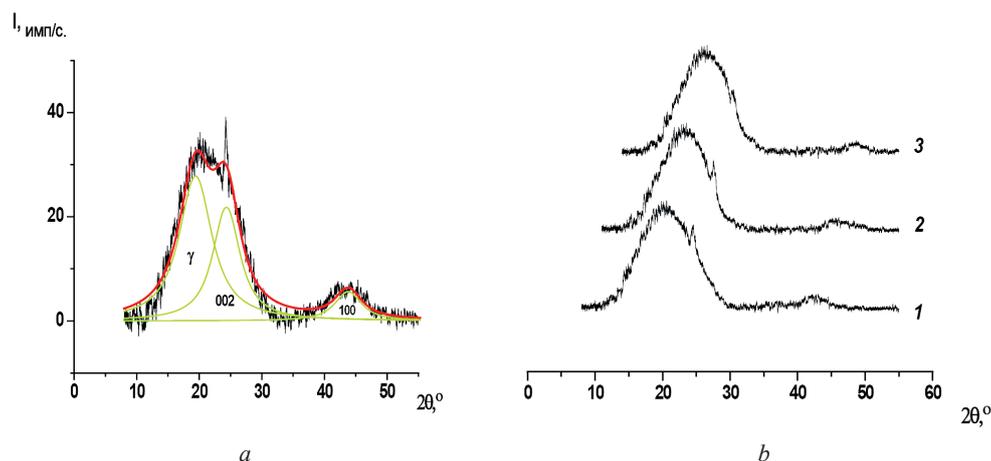


Рис. 1. Дифрактограммы образцов САВ: *a* – немодифицированные САВ, *b* – САВ, модифицированные: 1 – (ОЭ)-АДА, 2 – ОПДА, 3 – (ОЭ)-БЭКС

Fig. 1. X-ray diffraction patterns of RAS: *a* – unmodified RAS, *b* – RAS modified by: 1 – (EO)-ADA, 2 – OPDA, 3 – (EO)-BECA

чечных частиц) и надмолекулярной организации, характеризующейся гексагональной структурой дальнего порядка, свойственной неграфитированному углероду.

На рис. 1, *b* приведены примеры дифрактограмм САВ, модифицированных ПАВ, проявляющих максимальный модифицирующий эффект для структуры асфальтенов – (ОЭ)-АДА, ОПДА, (ОЭ)-БЭКС. Показано, что в результате их адсорбции на поверхности асфальтенов наблюдается изменение дифракционной картины, заключающееся в снижении интенсивности и площади пиков кристаллических графитоподобных структур ($hkl = 100$ и 002) и их смещении в область малых углов на $0,8\text{--}1,2^\circ$ для (ОЭ)-АДА, ОПДА, (ОЭ)-БЭКС соответственно. Интенсивность кристаллических пиков для данных образцов снижается в ряду ПАВ: (ОЭ)-АДА > ОПДА > (ОЭ)-БЭКС. Важно отметить, что интенсивности аморфных γ -полос почти не меняются, а их положения смещаются не более чем на $0,3^\circ$ в область малых углов. Геометрические параметры асфальтеновых наноагрегатов, рассчитанные по данным деконволюционных кривых, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Параметры макроструктуры образцов САВ

Table 2. Macrostructure parameters of RAS samples

Образец	$d_m, \text{Å}$	$d_\gamma, \text{Å}$	$L_c, \text{Å}$	$L_a, \text{Å}$	M	f_{ap}	f_{cp}
САВ	3,66	5,71	16,67	18,69	5,55	0,39	0,45
САВ + ОПДА	3,83	5,77	14,18	16,75	4,70	0,23	0,26
САВ + (ОЭ)-АДА	3,79	5,74	15,15	18,02	5,00	0,29	0,31
САВ + (ОЭ)-БЭКС	3,85	5,80	14,03	16,33	4,64	0,21	0,23

Анализ параметров макроструктуры немодифицированных и модифицированных САВ показал, что исходный образец, выделенный из битума, имеет средний диаметр пачки (L_a) около $16,67 \text{ Å}$ при средней толщине (L_c) $18,69 \text{ Å}$ и количестве слоев в пачке (M) $5,55$. Межслоевые расстояния (d_m) в пачках составляют $3,66 \text{ Å}$, а внутрицепочечные расстояния d_γ – $5,71 \text{ Å}$. Расчеты параметров макроструктуры САВ показали, что степень кристаллическости для них не превышает $0,45$, а степень ароматичности – $0,39$. Результаты расчетов подтверждают вывод о том, что для исходных САВ характерна аморфная надмолекулярная структура со слабой степенью кристаллическости. Полученные результаты сопоставимы с моделью пачечных кристаллоподобных структур с конденсированными ароматическими кольцами, установленной Т. Ф. Yen [23, 24].

Модифицирование поверхности САВ ПАВ приводит к снижению среднего диаметра слоев в пачке L_a на $0,67\text{--}2,36 \text{ Å}$, толщины L_c на $1,52\text{--}2,64 \text{ Å}$ (их среднее количество (M) равняется 5) на фоне увеличения межплоскостных расстояний конденсированных ароматических слоев d_m с $3,66$ до $3,85 \text{ Å}$ и значений внутрицепочечного расстояния с $5,71$ до $5,80 \text{ Å}$.

Полученные результаты коррелируют с результатами анализа САВ методом тонкослойной хроматографии, подтверждая вывод о высокой адсорбционной способности ПАВ, приводящей к изменению надмолекулярной структуры асфальтеновых графитоподобных ассоциатов и, как следствие, снижению их количества и повышению агрегативной устойчивости нефтяных дисперсий.

С точки зрения термодинамики формирования в НДС при соответствующих условиях возможны фазовые переходы двух типов: твердое тело–жидкость (образование ассоциатов, кристаллизация) и жидкость–газ (газообразование). Далее нами был проведен термический анализ образцов САВ, который позволяет устанавливать наличие химического взаимодействия веществ или фазовых превращений по сопровождающим их тепловым эффектам.

При термической деструкции в результате отщепления алифатических цепей и функциональных групп САВ становятся более плотными, превращаясь в карбены и карбоиды, кристаллиты которых являются необратимыми надмолекулярными структурами, не способными к разрушению до молекулярного состояния под действием внешних факторов. При термической обработке САВ претерпевают деструктивную конденсацию с образованием коксового остатка плотной структуры [2].

При коксовании (400–500 °С) происходит превращение основных компонентов тяжелых нефтяных остатков (масел, смол, асфальтенов) в более простые углеводородные составляющие, при этом парафино-нафтеновая часть масел крекируется до жидких и газообразных продуктов. Для моно- и бициклических углеводородов в маслах возможны реакции перераспределения водорода благодаря наличию в молекулах нафтеновых циклов с подвижными атомами водорода. В результате этого часть молекул превращается в насыщенные углеводороды и крекируется, другая – становится более ароматичной, образует конденсированные полициклические структуры и пополняет твердую фазу асфальтенов. Смолы частично крекируются до газообразных и жидких продуктов. Основная же часть смолистых компонентов деалкилируется и теряет кислородсодержащие функциональные группы. Вследствие этого повышается степень ароматичности, и смолы превращаются в асфальтены, которые при температуре выше 300 °С разлагаются с образованием газа, жидких продуктов и кокса. После 310–320 °С деструкция смол и асфальтенов протекает идентично, однако значения тепловых эффектов и выход летучих веществ при пиролизе смол значительно выше, чем у асфальтенов, так как последние обладают большей ароматичностью [2]. Под воздействием температуры общее термодинамическое равновесие со временем сдвигается в сторону глубоких превращений (с образованием водорода, метана, смолы, кокса) и время становится одним из основных параметров, определяющих состояние системы. В тяжелых НДС, модифицированных ПАВ, асфальтены благодаря наличию адсорбционно-сольватных оболочек находятся в тонкодисперсном состоянии. В условиях термкрекинга асфальтены лишаются адсорбционно-сольватной оболочки, которая подвергается крекингу, теряют алкильные заместители и функциональные группы. Расстояния между молекулами сокращаются, ассоциаты становятся более компактными, увеличивается энергия притяжения, в результате чего они по мере потери водорода переходят в карбены, карбоиды и кокс [16].

Условия образования, существования и разрушения надмолекулярных структур НДС (ассоциативных комбинаций, мицелл, сложных структурных единиц, макромолекул) оказывают решающее воздействие на процессы термодеструкции компонентов НДС, а также определяют структуру и физико-химические свойства продуктов [25]. В связи с этим представляло интерес проведение термического анализа САВ и их модифицированных продуктов (табл. 3).

Анализ термограмм (ДТГ-Т) показал, что независимо от структуры углеродного скелета ПАВ они имеют аналогичный вид с тремя эндоэффектами с минимумами в диапазонах ~ 34,7–37,7 °С (I); 325,7–339,3 (II) и 434,8–438,7 °С (III) и одним экзоэффектом с максимумом ~ 460,5–475,3 °С (IV) (рис. 2).

На основании анализа данных установлено, что все тепловые эффекты сопровождаются потерей массы, о чем свидетельствует протекание деструктивных процессов с разрывом ковалентных связей в асфальтеновых молекулах. Первый эндоэффект при 50 °С обусловлен кипением легколетучих углеводородов (алканов). Участки II, III и IV характеризуют стадии, связанные

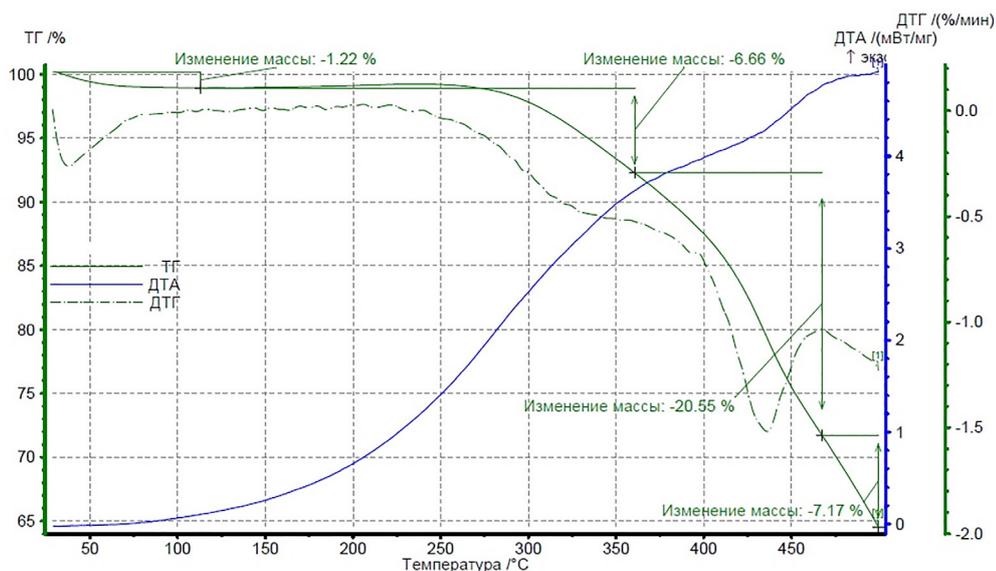


Рис. 2. Пример кривых термического анализа для образца САВ

Fig. 2. Example of thermal analysis curves for the RAS sample

с окислением и разложением летучих ароматических соединений и других углеводородных веществ, а также с кристаллизацией углеводородных соединений вплоть до кокса. Важно отметить, что в области температур 465–485 °С разрушение асфальтовых молекул, обусловленное крекингом тяжелых углеводородов, протекает более интенсивно, при этом важно, что значения Δt для САВ, модифицированных (ОЭ)-АДА, ОПДА и (ОЭ)-БЭКС, ниже, чем для других композиций. Для данных систем наблюдается также смещение эндотермического эффекта в сторону более высоких температур (до 480–483 °С), что связано с повышением стабильности модифицированных САВ в ряду: САВ + (ОЭ)-БЭКС > САВ + ОПДА > САВ + (ОЭ)-АДА к образованию кокса. Свыше 420 °С происходит разрушение межмолекулярных ассоциатов и сульфидных мостиков, асфальтены могут быть преобразованы в газы и масляные дистилляты. При наиболее высоких температурах наблюдения (вплоть до 500 °С) продолжается улетучивание низкомолекулярных продуктов, однако скорость процесса замедляется вследствие процессов поликонденсации, приводящих к образованию более твердой и плотной структуры (кокса) из высокомолекулярных компонентов (превалирование реакций уплотнения над крекингом).

Таблица 3. Данные термического анализа для образцов САВ, модифицированных ПАВ

Table 3. Thermal analysis data for the RAS samples modified with surfactants

Образец САВ	Потери массы (Δt) образцов САВ в интервалах температур 20–500 °С, мас.%				Общая Δt , мас.%
	20–250 °С	250–420 °С	420–485 °С	485–500 °С	
САВ	1,22 (50 °С)	6,66 (356 °С)	20,55 (468 °С)	7,17 (500 °С)	35,6
САВ + ОПДА	1,74 (49 °С)	5,83 (360 °С)	19,32 (481 °С)	5,86 (500 °С)	32,75
САВ + АИПА	0,79 (51 °С)	7,49 (370 °С)	21,29 (475 °С)	4,63 (500 °С)	34,2
САВ + ЭЧАС	0,94 (51 °С)	5,32 (353 °С) + + 5,95 (413°С)	19,98 (471°)	3,62 (500 °С)	35,81
САВ + (ОЭ)-АДА	1,12 (48 °С)	7,28 (368 °С)	19,57 (480 °С)	4,43 (500 °С)	32,4
САВ + (ОЭ)-БЭКС	1,04 (49 °С)	6,68 (360 °С)	18,97 (483 °С)	5,77 (500 °С)	32,46
САВ + (ОЭ-ОП)-ЭДА	0,81 (50 °С)	8,56 (363 °С)	20,92 (470 °С)	5,55 (500 °С)	35,84

Независимо от природы ПАВ значения общей потери их массы незначительно отличаются друг от друга и составляют 32,4–35,84 мас.%. Это дает основание полагать, что исследуемые образцы САВ проявляют в экспериментальных условиях идентичные свойства, однако можно предположить, что ПАВ могут оказывать влияние на энергетические параметры системы. В связи с этим представляло интерес рассчитать энергию активации термоокислительной деструкции. Энергия активации термоокислительной деструкции – это избыток энергии (потенциальный барьер), необходимый для разрушения химических связей, образующих основную цепь химического соединения, под воздействием эксплуатационных факторов [22]. Данный параметр зависит от химического строения, состава и структуры материала, воздействия тепла, кислорода, механических нагрузок, химических агрессивных сред и др., а также чувствителен к изменениям молекулярной и надмолекулярной структур в процессе старения.

Значения энергии активации термоокислительной деструкции для образцов САВ определяли экспериментально методом дифференциально-термической гравиметрии (ДТГ) по потере массы навески материала при нагревании с заданной скоростью в определенном интервале температур. По полученной дериватограмме рассчитывали значение двойного логарифма потери массы $\ln[\ln(100/(100 - \Delta m))]$ и строили график прямолинейной зависимости (рис. 3), применяя аппроксимацию по методу наименьших квадратов. Затем вычисляли тангенс угла наклона для построенной прямой линии. Значение энергии активации является произведением тангенса угла наклона и универсальной газовой постоянной ($R = 8,31 \cdot 10^{-3}$ кДж/(моль·К) [26].

Анализ результатов (рис. 4) свидетельствует, что во всех случаях модифицирование поверхности САВ приводит к повышению стабильности систем к процессам термоокислительной деструкции. Так, значения энергии активации термоокислительной деструкции для исследуемых образцов САВ превышают показатель для немодифицированных САВ на 4,6–21,6 кДж/моль, что связано с разрушением сольватной оболочки, предохраняющей асфальтеновые компоненты от внешних воздействий и увеличивающей энергию активации реакции крекинга. Полученные данные согласуются со значениями энергии активации термолиза для асфальтенов нефти, для которых она составляет $20,64 \div 102,53$ кДж/моль [27].

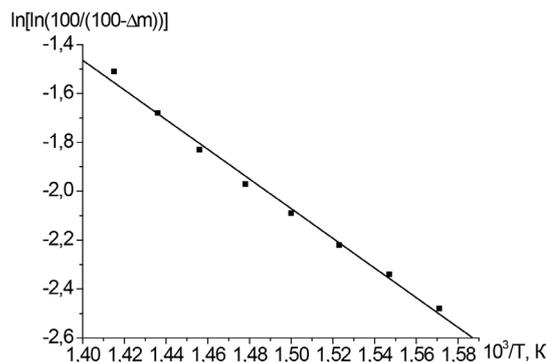


Рис. 3. Определение тангенса угла наклона прямой для образца САВ

Fig. 3. Determination of the angle tangent of the slope of a straight line for the RAS sample

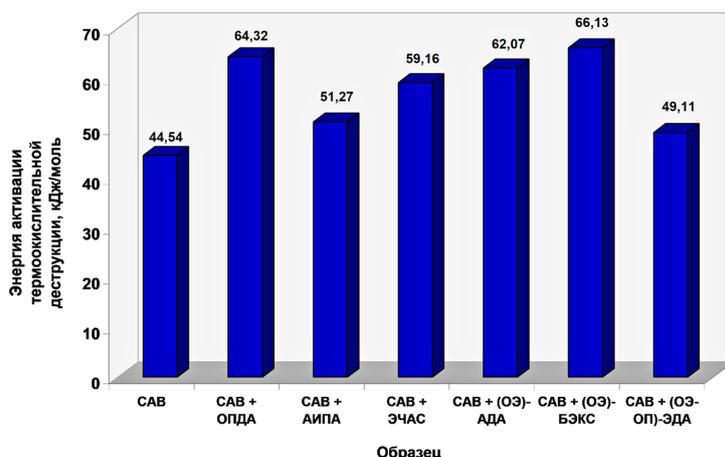


Рис. 4. Энергия активации термоокислительной деструкции для образцов САВ

Fig. 4. Activation energy of thermal-oxidative destruction for the RAS samples

Заключение. На основании проведенного комплекса исследований оценена эффективность химического активирования термических процессов в тяжелых нефтяных дисперсиях, а также влияние ПАВ на компонентный химический состав, термостойкость и стабильность НДС. Полученные результаты могут стать основой для прогнозирования качества тяжелых нефтепродуктов в процессах их переработки при повышенных температурах. Установлено, что максимальное структурирующее и термостабилизирующее действие на асфальтеновые агрегаты оказывают (ОЭ)-АДА, ОПДА и (ОЭ)-БЭКС. Сравнительный анализ результатов термического анализа и исследования надмолекулярной структуры САВ позволил сделать предположение о том, что с уменьшением фактора кристалличности и ароматичности САВ повышается их устойчивость к процессам термоокислительной деструкции, в особенности в температурной области коксообразования.

Список использованной литературы

1. Сюняев, З. И. Нефтяные дисперсные системы / З. И. Сюняев, Р. З. Сафиева, Р. З. Сюняев. – М.: Химия, 1990. – 226 с.
2. Химия нефти / Ю. В. Поконова [и др.]; под ред. З. И. Сюняева. – Л.: Химия, 1984. – 360 с.
3. Hannisdal, A. Particle-Stabilized Emulsions and Heavy Crude Oils. Characterization, Stability Mechanisms and Interfacial Properties: Ph.D. Thesis in the field of the Chemical Engineering / A. Hannisdal; Norwegian University of Science and Technology. – Trondheim, Norway, 2006. – 152 p.
4. Гринько, А. А. Фракционирование смол и асфальтенов и исследование их состава и структуры на примере тяжелой нефти Усинского месторождения / А. А. Гринько, А. К. Головки // Нефтехимия. – 2011. – Т. 51, № 3. – С. 204–213.
5. Sjöblom, J. Model molecules mimicking asphaltenes / J. Sjöblom, S. Simon, Zh. Xub // Adv. Colloid. Interface Sci. – 2015. – Vol. 218. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.01.002>
6. Сафиева, Д. О. Адсорбция асфальтенов на твердых поверхностях и их агрегация в нефтяных дисперсных системах: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04, 05.17.07 / Д. О. Сафиева; Ин-т биохим. физики им. Н. М. Эмануэля РАН. – М., 2011. – 137 с.
7. Сафиева, Р. З. Химия нефти и газа. Нефтяные дисперсные системы: состав и свойства (часть 1): учеб. пособие / Р. З. Сафиева. – М.: РГУ нефти и газа им. И. М. Губкина, 2004. – 112 с.
8. Mullins, O. C. Asphaltenes, heavy oils, and petroleomics / O. C. Mullins, E. Y. Sheu, A. Hammami, A. G. Marshall. – New York: Springer, 2007. – 669 p. <https://doi.org/10.1007/0-387-68903-6>
9. Mullins, O. C. Structures and Dynamics of Asphaltenes / O. C. Mullins, E. Y. Sheu. – New York: Plenum Press, 1999. – 314 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1615-0>
10. The Colloidal Structure of Crude Oil and the Structure of Oil Reservoirs / O. C. Mullins [et al.] // Energy Fuels. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 2785–2794. <https://doi.org/10.1021/ef0700883>
11. Structural Features of Boscan and Duri Asphaltenes / O. P. Strausz [et al.] // Energy Fuels. – 1999. – Vol. 13, № 2. – P. 228–247. <https://doi.org/10.1021/EF980245L>
12. Strausz, O. P. About the colloidal nature of asphaltenes and the MW of covalent monomeric units / O. P. Strausz, P. Peng, J. Murgich // Energy Fuels. – 2002. – Vol. 16, № 4. – P. 809–822. <https://doi.org/10.1021/ef0002795>
13. A critique of asphaltene fluorescence decay and depolarization-based claims about molecular weight and molecular architecture / O. P. Strausz [et al.] // Energy Fuels. – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 1156–1166. <https://doi.org/10.1021/ef700320p>
14. Евдокимова, Н. Г. Методы исследования свойств битумов и нефтяных остатков / Н. Г. Евдокимова, О. Б. Прозорова, К. В. Кортянович. – Уфа: УГНТУ, 2004. – 59 с.
15. Влияние ПАВ на терморекинг тяжелого нефтяного сырья / Н. П. Крутько [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2014. – № 3. – С. 94–98.
16. Химия нефти и газа / под ред. В. А. Проскуракова, А. Е. Драбкиной. – СПб.: Химия, 1995. – 448 с.
17. Дмитриев, Д. Е. Превращения смол и асфальтенов при термической обработке тяжелых нефтей / Д. Е. Дмитриев, А. К. Головки // Нефтехимия. – 2010. – Т. 50, № 2. – С. 118–125. <https://doi.org/10.1134/S0965544110020040>
18. Яковец, Н. В. Определение компонентного химического состава тяжелых нефтяных дисперсий в присутствии ПАВ / Н. В. Яковец, Н. П. Крутько // Нефтепромысловая химия: материалы IX Междунар. (XVII Всерос.) науч.-практ. конф. (Рос. гос. ун-т нефти и газа (Нац. исслед. ун-т) им. И. М. Губкина, 30 июня 2022 г. / РГУ нефти и газа (НИУ) им. И. М. Губкина; редкол.: М. А. Силин, Л. А. Магадова. – М., 2022. – С. 158–161.
19. Бегак, О. Ю. Прогнозирование качества нефтяных битумов методами ЯМР и рентгеновской дифракции / О. Ю. Бегак, А. М. Сыроежко // ЖПХ. – 2001. – Т. 74, № 5. – С. 854–857.
20. Прогнозная оценка качества нефтяных гудронов и битумов методами ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа / О. Ю. Бегак [и др.] // ЖПХ. – 2002. – Т. 75, № 7. – С. 1196–1200. <https://doi.org/10.1023/A:1020745120059>
21. Антипенко, В. Р. Параметры макроструктуры нерастворимых продуктов термолитиза смол и асфальтенов Усинской нефти / В. Р. Антипенко, А. А. Гринько // Изв. ТПУ. Инжиниринг георесурсов. – 2021. – Т. 332, № 4. – С. 123–131.
22. Изделия полимерные для строительства. Метод определения долговечности по энергии активации термоокислительной деструкции полимерных материалов: СТБ 1333.0-2002. – Введ. 01.01.2003. – Минск, 2002. – 8 с.
23. Lesueur, D. The colloidal structure of bitumen: consequences on the rheology and on the mechanisms of bitumen modification / D. Lesueur // Adv. Colloid Interface Sci. – 2009. – № 145. – P. 42–82. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2008.08.011>

24. Асфальтены: праблемы і перспектывы / К. Акбарзаде [и др.] // Нефтегазовое обозрение. – 2007. – Т. 19, № 2. – С. 28–53.
25. Фундаментальные аспекты химии нефти. Природа смол и асфальтенов / Ф. Г. Унгер, Л. Н. Андреева. – Новосибирск: Новосиб. отд.-ние изд-ва «Наука», 1995. – 192 с.
26. Паневич, В. В. Методика оценки долговечности профильных поливинилхлоридных изделий / В. В. Паневич, Е. С. Какошко // Вестн. Белорус. гос. экон. ун-та. – 2014. – № 6. – С. 44–51.
27. Бойцова, А. А. Исследование термодинамических, кинетических и структурных параметров термоллиза асфальтенов тяжелой Ярегской нефти [Электронный ресурс] / А. А. Бойцова, Ф. Байталов, С. В. Строкин // Neftegaz.RU. – 2020. – № 3. – Режим доступа: <https://magazine.neftgaz.ru/articles/pererabotka/536552-issledovanie-termodinamicheskikh-kineticheskikh-i-strukturnykh-parametrov-termoliza-asfaltenov-tyazh>. – Дата доступа: 27.01.2023.

References

- Syunyaev Z. I., Safieva R. Z., Syunyaev R. Z. *Oil dispersed systems*. Moscow, Khimiya Publ., 1990. 226 p. (in Russian).
- Pokonova Yu. V., Gaile A. A., Spirkin V. G., Chertkov Ya. B., Fakhruddinov R. Z., Safieva R. Z., Takhistov V. V., Batueva I. Yu. *Petroleum Chemistry*. Leningrad, Khimiya Publ., 1984. 360 p. (in Russian).
- Hannisdal A. *Particle-Stabilized Emulsions and Heavy Crude Oils. Characterization, Stability Mechanisms and Interfacial Properties*. Trondheim, Norwegian University of Science and Technology, 2006. 152 p.
- Grin'ko A. A., Golovko A. K. Fractionation of resins and asphaltenes and study of their composition and structure on the example of heavy oil from the Usinsk field. *Nefteimiya = Petroleum Chemistry*, 2011, vol. 51, no. 3, pp. 204–213 (in Russian).
- Sjöblom J., Simon S., Xub Zh. Model molecules mimicking asphaltenes. *Advanced in Colloid and Interface Science*, 2015, vol. 218, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.01.002>
- Safieva D. O. *Adsorption of asphaltenes on hard surfaces and their aggregation in oil dispersed systems*. Moscow, 2011. 137 p. (in Russian).
- Safieva R. Z. *Chemistry of oil and gas. Oil dispersed systems: composition and properties (part 1)*. Moscow, RSU of I. M. Gubkin, 2004. 112 p. (in Russian).
- Mullins O. C., Sheu E. Y., Hammami A., Marshall A. G. *Asphaltenes, heavy oils, and petroleomics*. New York, Springer, 2007. 669 p. <https://doi.org/10.1007/0-387-68903-6>
- Mullins O. C., Sheu E. Y. *Structures and Dynamics of Asphaltenes*. New York, Plenum Press, 1999. 314 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1615-0>
- Mullins O. C., Betancourt S. S., Cribbs M. E., Dubost Fr. X., Creek J. L., Andrews A. B., Venkataramanan L. The Colloidal Structure of Crude Oil and the Structure of Oil Reservoirs. *Energy and Fuels*, 2007, vol. 21, no. 5, pp. 2785–2794. <https://doi.org/doi.org/10.1021/ef7000883>
- Strausz O. P., Mojelsky Th. W., Lown E. M., Kowalewski I., Behar F. Structural Features of Boscan and Duri Asphaltenes. *Energy and Fuel*, 1999, vol. 13, no. 2, pp. 228–247 <https://doi.org/10.1021/EF980245L>
- Strausz O. P., Peng P., Murgich J. About the colloidal nature of asphaltenes and the MW of covalent monomeric units. *Energy and Fuels*, 2002, vol. 16, no. 4, pp. 809–822. <https://doi.org/10.1021/ef0002795>
- Strausz O. P., Safarik I., Strausz O. P., Lown E. M., Morales-Izquierdo A. A critique of asphaltene fluorescence decay and depolarization-based claims about molecular weight and molecular architecture. *Energy and Fuels*, 2008, vol. 22, no. 2, pp. 1156–1166. <https://doi.org/10.1021/ef700320p>
- Evdokimova N. G., Prozorova O. B., Kortyanovich K. V. *Methods for studying the properties of bitumen and oil residues*. Ufa, Ufa State Petroleum Technological University, 2004. 59 p. (in Russian).
- Yakovets N. V., Krut'ko N. P., Opanasenko O. N., Yusevich A. I., Malevich N. N. The effect of surfactants on the thermal cracking of heavy oil raw materials. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2014, no. 3, pp. 94–98. (in Russian).
- Proskuryakova V. A., Drabkina A. E. (ed.). *Chemistry of oil and gas*. Saint-Petersburg, Khimiya Publ., 1995. 448 p. (in Russian).
- Dmitriev D. E., Golovko A. K. Transformations of resins and asphaltenes during heat treatment of heavy oils. *Nefteimiya = Petroleum Chemistry*, 2010, vol. 50, no. 2, pp. 118–125 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0965544110020040>
- Yakovets N. V., Krut'ko N. P. Determination of the component chemical composition of heavy oil dispersions in the presence of surfactants. *Neftepromyslovaya khimiya: materialy IX Mezhdunar. (XVII Vseros.) nauch.-prakt. konf. (Ros. gos. un-t nefi i gaza (Nats. issled. un-t) im. I. M. Gubkina, 30 iyunya 2022 g.* [Oilfield chemistry, Materials of the IX International (XVII All-Russian) Scientific and Practical Conference, Moscow, 30 June 2022]. Moscow, 2022, pp. 158–161 (in Russian).
- Begak O. Yu., Sy'roezhko A. M. Prediction of the quality of petroleum bitumen by NMR and X-ray diffraction. *Zhurnal Prikladnoi Khimii = Russian Journal of Applied Chemistry*, 2001, vol. 74, no. 5, pp. 854–857 (in Russian).
- Begak O. Yu., Sy'roezhko A. M., Fedorov V. V., Malechkina M. N., Nassonova M. B. Prediction of the Quality of Petroleum Tars and Bitumens by Infrared Spectroscopic and X-ray Diffraction Methods. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2002, vol. 75, no. 7, pp. 1173–1177. <https://doi.org/10.1023/a:1020745120059>
- Antipenko, V. R., Grin'ko A. A. Macrostructure parameters of insoluble products of thermolysis of resins and asphaltanes of Usinsk oil. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesurov = Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Geo Assets Engineering*, 2021, vol. 332, no. 4, pp. 123–131 (in Russian).
- STB 1333.0-2002. *Polymer products for construction. Method for determining durability based on the activation energy of thermal-oxidative destruction of polymer materials*. Minsk, 2002. 8 p. (in Russian).

23. Lesueur D. The colloidal structure of bitumen: consequences on the rheology and on the mechanisms of bitumen modification. *Advanced in Colloid and Interface Science.*, 2009, no. 145, pp. 42–82. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2008.08.011>

24. Akbarzade K., Khammami A., Kharrat A., Chzhan D., Allenson S., Krik D., Kabir Sh., Dzhamaluddin A., Marshal A. Dzh., Rodzhers R. P., Mallins O. K. and Solbakken T. Asphaltenes: problems and prospects. *Neftegazovoe obozrenie = Oilfield Review*, 2007, vol. 19, no. 2, pp. 28–53 (in Russian).

25. Unger F. G., Andreeva L. N. *Fundamental aspects of oil chemistry. The nature of resins and asphaltenes*. Novosibirsk, Nauka Publ., 1995. 192 p. (in Russian).

26. Panevchik V. V., Kakoshko E. S. Methodology for assessing the durability of profile polyvinyl chloride products. *Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo e'konomicheskogo universiteta = Bulletin of the Belarusian State Economic University*, 2014, no. 6, pp. 44–51 (in Russian).

27. Boitsova A. A., Baitalov F., Strokin S. V. Investigation of thermodynamic, kinetic and structural parameters of thermolysis of asphaltenes of heavy Yareg oil. *Neftegaz.RU*, 2020, no. 3. Available at: <https://magazine.neftegaz.ru/articles/pererabotka/536552-issledovanie-termodinamicheskikh-kineticheskikh-i-strukturnykh-parametrov-termoliza-asfaltenov-tyazh> (accessed 27 Januare 2023) (in Russian).

Информация об авторах

Яковец Наталья Вячеславовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yakovetsnatalya@gmail.com

Крутько Николай Павлович – доктор химических наук, академик НАН Беларуси, заведующий отделом. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: krutko@igic.bas-net.by

Лукиа Ольга Валерьевна – кандидат химических наук, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olga.l-75@mail.ru

Сычева Ольга Анатольевна – научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olga_sycheva@tut.by

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

Information about the authors

Yakovets Natallia V. – Ph. D (chemistry), Senior 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: yakovetsnatalya@gmail.com

Krut'ko Nikolai P. – D. Sc. (Chemistry), Academician, Head of the Department. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: krutko@igic.bas-net.by

Luksha Olga V. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olga.l-75@mail.ru

Sycheva Olga A. – 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: olga_sycheva@tut.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.by

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.518+547.78+547.775+547.556.7
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221>

Поступила в редакцию 29.05.2024
Received 29.05.2024

**Е. Н. Маргун¹, И. А. Колесник¹, Е. А. Акишина¹, Е. А. Дикусар¹,
Н. А. Логвиненко², Н. С. Волчков², В. И. Поткин¹**

¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*
²*Российский университет дружбы народов, Москва, Россия*

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОТИАЗОЛОВ**

Аннотация. Разработаны оптимальные методы синтеза производных хлорзамещенных изотиазолов, содержащих активный атом хлора в положении 5 гетероцикла и различные функциональные группы в положении 3 (карбок- сильная, гидроксиметильная, альдегидная). С использованием этих методов получены ранее не описанные соединения: 5-морфолинозамещенные 3-гидроксиметил-4-хлоризотиазол, 4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота и ее метило- вый эфир. Синтезированные вещества являются реакционноспособными структурными блоками для использования в органическом синтезе соединений с высоким потенциалом биологической активности.

Ключевые слова: 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота, 3-гидроксиметил-4-хлоризотиазол, 4,5-дихлори- зотиазол-3-карбальдегид, метод Кори, метод Сверна, гетероциклические соединения, фармакофорные фрагменты

Для цитирования: Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов / Е. Н. Маргун [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 215–221. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221>

**E. N. Margun¹, I. A. Kolesnik¹, E. A. Akishina¹, E. A. Dikusar¹,
N. A. Logvinenko², N. S. Volchkov², V. I. Potkin¹**

¹*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*
²*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia*

SYNTHESIS OF FUNCTIONAL DERIVATIVES OF CHLORINE-SUBSTITUTED ISOTHIAZOLES

Abstract. Optimal procedures have been developed for the synthesis of substituted isothiazoles containing an active chlorine atom in position 5 of the heterocycle and various functional groups in position 3: carboxyl, hydroxymethyl, aldehyde. Based on these methods, previously undescribed compounds were obtained: 5-morpholino-substituted 3-hydroxymethyl-4-chloroisothiazole, 4-chloroisothiazole-3-carboxylic acid and its methyl ester. The resulting substances are reactive building blocks for organic synthesis of compounds with a high potential for biological activity.

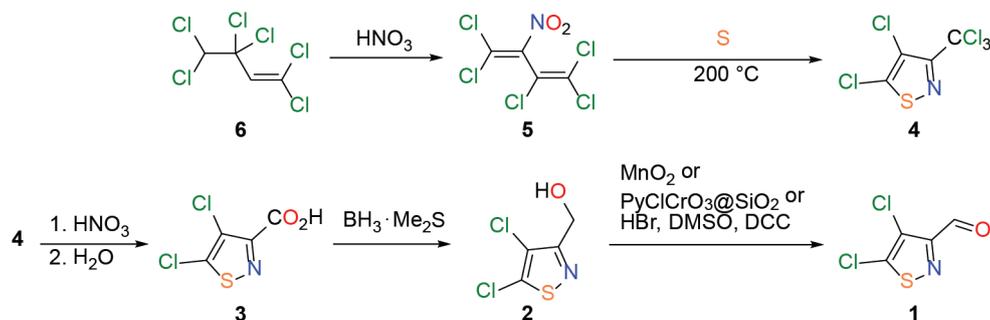
Keywords: 4-chlorisothiazole-3-carboxylic acid, 3-hydroxymethyl-4-chloroisothiazole, 4,5-dichlorisothiazole-3-carbalde- hyde, Corey method, Svern method, heterocyclic compounds, pharmacophore compounds

For citation. Margun E. N., Kolesnik I. A., Akishina E. A., Dikusar E. A., Logvinenko N. A., Volchkov N. S., Potkin V. I. Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 215–221 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221>

Введение. В последние десятилетия активного развития органической химии большое внимание уделяется разработке различных подходов к синтезу функционально замещенных гетероциклических соединений с фармакофорными молекулярными фрагментами для их дальнейшей химической модификации и получения биоактивных производных. Привилегированными скаффолдами для конструирования биоактивных молекул являются изотиазолы, представители которых демонстрируют широкий спектр биологической активности и проявляют эффект синергизма в композициях с пестицидами и фармсустанциями [1–5]. 4,5-Дихлоризотиазол-3-карбальдегид **1** относится к числу ключевых синтетических блоков для получения молекул с высоким потенциалом биологической активности по реакциям конденсации, гетероциклизации, в том

числе многокомпонентным превращениям (схема 1). Перспективным исходным соединением для синтеза альдегида **1** является соответствующий спирт – (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанол **2**, методика синтеза которого разработан нами на основе 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **3**, получаемой окислительным гидролизом 4,5-дихлор-3-трихлорметилизотиазола **4**, который, в свою очередь, образуется в ходе реакции гетероциклизации 2-нитропентахлор-1,3-бутадиена **5** – продукта последовательных превращений димера промышленного трихлорэтилена **6** [6].

Схема 1



Существует множество различных методов избирательного окисления спиртов до альдегидов, основные из них были апробированы нами для синтеза целевого альдегида **1**.

Методы, заключающиеся в действии на первичные спирты системы пероксомоносульфат калия – TEMPO в присутствии Et₄NBr в CH₂Cl₂ [7] или действии три(*трет*-бутокс)алюмогидрида лития [8] на хлорангидрид 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты в THF, в данном случае оказались неэффективными, поскольку приводили к образованию смолообразных продуктов и лишь незначительных количеств целевого альдегида.

Наилучшие результаты были получены при окислении спирта **2** диоксидом марганца, хлорхроматом пиридиния по методу Кори [9], а также окислении диметилсульфоксидом по методу Сверна [10] в присутствии концентрированной бромистоводородной кислоты при нагревании до 115 °С (схема 1). В последнем случае выход целевого альдегида **1** достигал 77 %. Недостатком этого метода являются проблемы с масштабированием, поскольку при увеличении загрузки спирта **2** существенно падает выход целевого альдегида (например, при загрузке 0,3 г спирта **2** выход альдегида **1** составлял 77 %, а 1,5 г – только 40 %), что приводит к необходимости постановки серии небольших параллельных синтезов, а это неудобно для наработки альдегида.

Известны различные варианты активации слабого нуклеофильного агента диметилсульфоксида путем превращения его в сильный электрофил, реагирующий со спиртами в мягких условиях. Активацию проводят с помощью триоксида серы (SO₃), трифтороуксусного ангидрида (CF₃COCl), N,N-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), оксалилхлорида (COCl)₂ и др. Предпочтительным для окисления первичных спиртов является метод Пфитцера-Моффата [11, 12], представляющий собой комбинацию ДМСО с ДЦК. Мы оценили возможность активации ДМСО с помощью ДЦК применительно к окислению спирта **2** в двух вариантах: с бромистоводородной и ортофосфорной кислотами, в присутствии ДЦК. Установлено, что с ортофосфорной кислотой реакцию можно проводить при комнатной температуре, однако не удалось увеличить выход целевого альдегида **1** по сравнению с HBr, хотя процесс окисления и протекал более интенсивно.

Были проведены исследования по оптимизации метода окисления спирта **2** хлорхроматом пиридиния по методу Кори. Ранее нами было показано [13], что действие пиридинийхлорхромата, нанесенного на силикагель, в среде хлористого метилена (кипячение в течение 20 мин и последующее перемешивание 1,5 ч при комнатной температуре) приводит к альдегиду **1** с выходом 57 %. Заменяв хлористый метилен на более высококипящий ацетонитрил, мы добились того, что целевой продукт **1** получается более чистым и не требует дополнительной очистки, хотя выход его снижается до 45 %.

Большой комплекс исследований был выполнен по оптимизации окисления изотиазольного спирта **2** диоксидом марганца, который, как известно, успешно используется для окисления алиловых, бензиловых и пропаргиловых спиртов, причем эти реакции протекают без изомериза-

ции или перегруппировки. Установлено, что в нашем случае ключевое значение имеют соотношение реагентов и условия проведения этой реакции. Оптимальными являются: проведение реакции без растворителя в твердой фазе, температура 60 °С, продолжительность 4 ч, соотношение спирт **2** : MnO_2 = 1 : 1,5, причем диоксид марганца нужно использовать свежеприготовленным и прокаленным (таблица). В этих условиях выход 4,5-дихлоризотиазол-3-ил карбальдегида **1** составлял 76 %, что выше, чем по методу Кори с использованием пиридиний хлорхромата (57 %), и соответствует выходу альдегида по методу Сверна (77 %), при этом продолжительность реакции составляет 4 ч (вместо 23 ч). Таким образом, методика окисления (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2** диоксидом марганца в твердой фазе является предпочтительной для наработки 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида **1**.

Выход альдегида **1** при окислении MnO_2 в зависимости от соотношения реагентов и температуры реакции

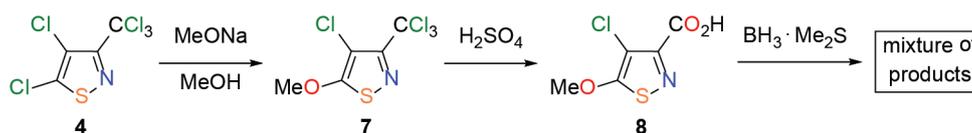
Yield of aldehyde **1** during the oxidation of MnO_2 depending on the ratio of reagents and reaction temperature

Соотношение спирт 2 : MnO_2 , экв.	1 : 5	1 : 5	1 : 1,3	1 : 1,2	1 : 1,5
Температура реакции, °С	90	60	60	60	60
Выход 1 , %	26	30	71	57	76

С целью настройки экзофункциональности гетероцикла и расширения линейки изотиазольных субстратов для использования в дальнейших превращениях была исследована возможность синтеза 3-карбокси-, 3-хлорметильных и 3-гидроксиметильных производных с метокси- и морфолиновым остатками в положении 5.

Введение метоксигруппы в положение 5 изотиазольного кольца осуществляли по разработанным методикам (схема 2). На первой стадии проводили нуклеофильное замещение атома хлора в пятом положении молекулы 3-трихлорметилдихлоризотиазола **4** по реакции с MeONa , и далее гидролизовали трихлорметильную группу в полученном 5-метокси-3-трихлорметил-4-хлоризотиазоле **7** до карбоксильной действием концентрированной H_2SO_4 . Попытки восстановить карбоксильную группу 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **8** комплексом борана с диметилсульфидом по аналогии с 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислотой **3** не привели к желаемому 3-гидроксиметильному производному. Реакция проходила не избирательно с образованием сложной смеси продуктов.

Схема 2



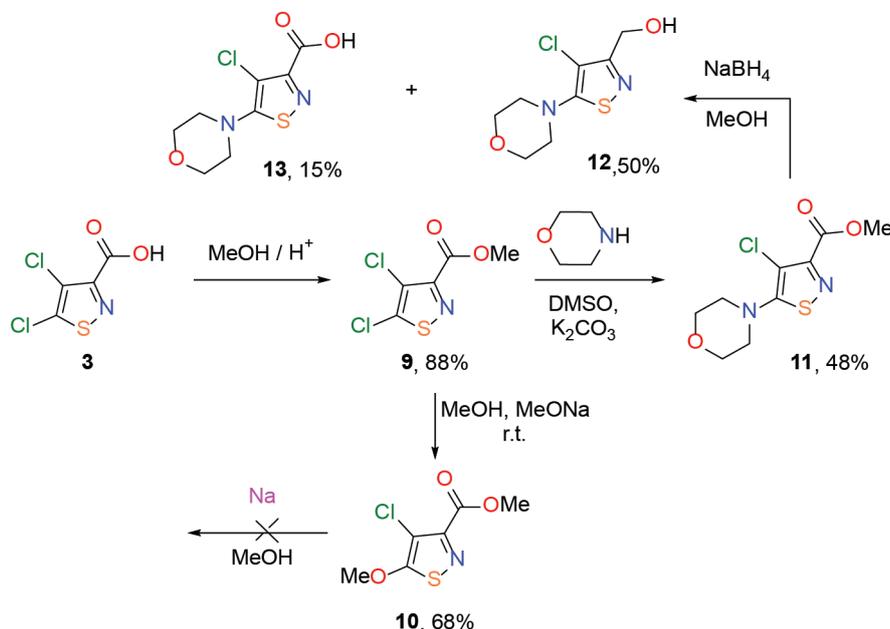
Иной вариант получения метоксипроизводных (схема 3) подразумевал этерификацию кислоты **3** метанолом. Дальнейшее замещение атома хлора метоксигруппой приводило к производному **10**. Последующее восстановление метилового эфира 5-метокси-4-хлоризотиазол-3-карбоновой кислоты **10** натрием в метаноле не протекало.

Синтез 3-R-5-морфолино-4-хлоризотиазольных производных ($\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$, CO_2H) **12** и **13** соответственно проводили путем нуклеофильного замещения атома хлора в положении 5 молекулы метилового эфира **9** действием морфолина. Ожидаемым продуктом был соответствующий 5-морфолинозамещенный эфир, однако реакция могла осложниться протеканием конкурентного процесса амидирования с образованием морфолиламида, как это происходило при взаимодействии эфира с пиперидином в спиртовой среде [14].

Для селективного осуществления реакции мы заменили спиртовую среду на ДМСО, как было апробировано в ходе предшествующих исследований на примере *трет*-бутилового эфира 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты [15], а взаимодействие проводили в присутствии K_2CO_3 . Изначально невозможно было ожидать полной аналогии, поскольку *трет*-бутиловый и метиловый эфиры реагировали по-разному, например, с метилатом натрия [14, 15]. Однако оказалось, что в ДМСО реакция эфира с морфолином протекает селективно по положению 5 гетеро-

цикла без участия сложноэфирной группы, как в случае *трет*-бутилового эфира, и приводит к ранее неизвестному метил 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоксилату **11** с выходом 48 % (схема 3).

Схема 3



Ценными продуктами модификации изотиазолов для использования в качестве стартовых соединений в дальнейших химических модификациях являются соответствующие 5-гидроксипроизводные, поэтому мы попытались восстановить сложноэфирный фрагмент соединения **11** до гидроксиметильного. Для этого 5-морфолинозамещенный эфир **11** вводили в реакцию с боргидридом натрия в метаноле. В условиях кипения смеси через 8 ч конверсия исходного эфира составляет ~ 80 %. При этом по данным хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C образуются два продукта, а именно (4-хлор-5-морфолиноизотиазол-3-ил)метанол **12** и 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота **13**. Обработкой реакционной смеси раствором соды удалось исключить из нее кислоту **13**. 5-Морфолино-4-хлор-3-гидроксиметильное производное изотиазола **12** было выделено колоночной хроматографией на силикагеле. 5-Морфолинохлоризотиазол-3-карбоновая кислота **13** получена подкислением содового раствора, оставшегося после обработки реакционной смеси (см. схему 3).

Экспериментальная часть. ИК-спектры полученных соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в ДМСО- d_6 относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО- d_6 , δ_{H} 2,50, δ_{C} 40,1 м. д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 об.% муравьиной кислоты – ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄.

Синтез 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида (**1**).

Окисление хлорхроматом пиридиния по Кори. К суспензии 0,78 г (3,62 ммоль) пиридинийхлорхромата, растертого с 2 г силикагеля 100/160 μ в 20 мл безводного хлористого метилена, при перемешивании добавляли по каплям раствор 0,3 г (1,63 ммоль) 4,5-дихлоризотиазолилкарбинола **2** в 15 мл CH_2Cl_2 . Смесь кипятили 20 мин, давали остыть до комнатной температуры и перемешивали еще 1,5 ч, после чего фильтровали через слой силикагеля 5/40 μ . Фильтрат про-

мывали концентрированной соляной кислотой, насыщенным раствором соды, водой, сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме, получали 0,17 г карбальдегида **1**. Выход 57 %. При проведении реакции в кипящем ацетонитриле выход карбальдегида **1** составлял 45 %.

Окисление ДМСО по Сверну. Смесь 0,3 г (1,63 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2**, 0,3 г ДЦК и 0,4 мл концентрированной бромоводородной кислоты в 5 мл ДМСО интенсивно перемешивали 23 ч при 115 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры, приливали 5 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 15 мл). Экстракт промывали водой, раствором NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Маслообразный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле 5/40 м, элюент – гексан. Получали 0,23 г карбальдегида **1**. Выход 77 %.

Окисление диоксидом марганца. Смесь 0,4 г (2,17 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола **2** и 0,28 г (3,26 ммоль) диоксида марганца растирали до однородной мелкодисперсной массы и нагревали при 60 °С в течение 4 ч, после чего добавляли 40 мл хлористого метилена, перемешивали 0,5 ч и фильтровали через слой силикагеля 5/40 м. Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт очищали возгонкой в вакууме или колоночной хроматографией на силикагеле 100/160 м, элюент гексан – этилацетат 2 : 1. Получали 0,30 г карбальдегида **1**, выход 76 %.

4,5-Дихлоризотиазол-3-илкарбальдегид (1). Т. пл. 33–35 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3 408, 3 006, 2 927, 2 863, 2 835, 1 714, 1 483, 1 425, 1 383, 1 354, 1 332, 1 318, 1 307, 1 161, 1 135, 1 112, 1 096, 1 075, 983, 960, 844, 826, 746, 714, 556, 521, 484, 461. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 9,96 с (1H, CH=O). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 124,69, 151,15, 159,28, 183,57 (CH=O). Найдено, %: С 26,57; Н 0,67; Cl 39,15; N 7,81; S 17,79. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M]⁺ 181. C₄HCl₂NOS. Вычислено, %: С 26,40; Н 0,55; Cl 38,95; N 7,69; S 17,61. *M* 182,03.

Метил 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоксилат (11). Раствор 0,5 г (2,36 ммоль) метилового эфира 4,5-дихлоризотиазолкарбоновой кислоты **9**, 0,31 мл (3,54 ммоль) амина и 0,14 г (1,32 ммоль) K₂CO₃ в 5 мл ДМСО перемешивали в течение 12 ч при температуре 90 °С, затем реакционную смесь выливали в 30 мл воды и добавляли 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Осадок отфильтровывали, промывали водой, метанолом и сушили на воздухе до постоянной массы. Получено 0,30 г целевого соединения, выход 48 %. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3 000, 2 991, 2 950, 2 929, 2 916, 2 874, 1 728, 1 513, 1 444, 1 435, 1 411, 1 393, 1 367, 1 311, 1 285, 1 267, 1 228, 1 153, 1 120, 1 073, 1 053, 1 008, 952, 929, 888, 851, 809, 673. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*6), δ, м. д.: 3,34 м (4H, CH₂), 3,76 м (4H, CH₂), 3,85 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO-*d*6), δ, м. д.: 50,82 (2CH₂), 53,18 (CH₃), 65,89 (2CH₂), 107,14, 155,19, 161,04, 173,32 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: [M+Na]⁺ 285, [M+H]⁺ 263. Найдено, %: С 41,32; Н 4,51; Cl 13,67; N 10,49; S 12,32. C₉H₁₁ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 41,15; Н 4,22; Cl 13,49; N 10,66; S 12,20. *M* 262,71.

Восстановление метил 5-морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоксилата (11). Смесь эфира **11** и боргидрида натрия в мольном соотношении 1 : 3 кипятили в метаноле 8 ч, после чего реакционную массу выливали в воду и экстрагировали эфиром. Экстракт перемешивали с раствором соды 3 ч, сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли, из остатка хроматографией на SiO₂ выделяли 5-морфолинозамещенный 3-гидроксиметилхлоризотиазол **12**. Водный раствор соды, оставшийся после обработки реакционной смеси, подкисляли соляной кислотой до pH ~ 2 и экстрагировали дихлорметаном. Экстракт сушили сульфатом магния, растворитель удаляли, из остатка колоночной хроматографией на силикагеле выделяли 5-морфолинозамещенную хлоризотиазол-3-карбоновую кислоту **13**.

(5-Морфолино-4-хлоризотиазол-3-ил)метанол (12). Выход 50 %. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3 262, 2 954, 2 853, 1 535, 1 448, 1 437, 1 371, 1 319, 1 215, 1 161, 1 094, 1 067, 1 048, 996, 942, 846. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*6), δ, м. д.: 3,26 м (4H, 2CH₂N), 3,75 м (4H, 2CH₂N), 4,41 д (2H, *J* = 6,0 Гц, CH₂), 5,33 т (1H, *J* = 5,9 Гц, OH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*6), δ_C, м. д.: 50,85 (2CH₂N), 66,08 (2CH₂O), 60,10 (CH₂), 104,94, 167,68, 170,96. Масс-спектр, *m/z*: [M+Na]⁺ 257, [M+H]⁺ 235. Найдено, %: С 41,22; Н 7,92; Cl 15,32; N 11,79; S 13,49. C₈H₁₁ClN₂O₂S. Вычислено, %: С 40,94; Н 4,72; Cl 15,10; N 11,94; S, 13,66. *M* 234,70.

5-Морфолино-4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота (13). Выход 15 %. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3 241, 2 924, 2 853, 1 722, 1 519, 1 457, 1 378, 1 295, 1 201, 1 103, 979. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц,

DMSO-*d*6), δ , м. д.: 3,16 м (4H, 2CH₂N), 3,74 м (4H, 2CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-*d*6), δ _C, м. д.: 51,15 (2CH₂N), 66,09 (2CH₂O), 113,16, 165,31, 170,23, 200,56 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: [M+Na]⁺ 271, [M+H]⁺ 249. Найдено, %: С 38,91; Н 3,89; Cl 14,11; N 11,38; S 12,68. С₈H₉ClN₂O₃S. Вычислено, %: С 38,64; Н 3,65; Cl 14,26; N 11,27; S, 12,89. *M* 248,68.

Заключение. Получены производные ряда изотиазола, содержащие активный атом хлора в положении 5 гетероциклического фрагмента и реакционноспособные группы в положении 3: карбоксильную, гидроксиметильную, альдегидную, сложноэфирную, а также 5-морфолинозамещенные 3-гидроксиметил-4-хлоризотиазол и 4-хлоризотиазол-3-карбоновая кислота. Присутствие фармакофорных фрагментов в структуре полученных соединений делает их перспективными для биотестирования в качестве пестицидов и фармацевтических субстанций различного спектра действия.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X23РНФ-051.

Acknowledgments. The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (project no. 23-43-10024) and the Belarusian Republican Fundamental for Basic Research, grant X23RNF-051.

Список использованной литературы

1. Мокрушин, В. С. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных средств / В. С. Мокрушин, Г. А. Вавилов. – СПб.: Проспект науки, 2009. – 496 с.
2. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // *Synthesis*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
3. Cytotoxic Effects of Chemotherapeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors / V. A. Kulchitsky [et al.] // *Med. Chem.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 22–32. <https://doi.org/10.2174/157340612799278298>
4. Perspectives of Conjoint Application of Heterocyclic Compounds and Classical Chemotherapeutic Agents [Electronic Resource] / V. A. Kulchitsky [et al.] // *J. Cancer Sci. Treat.* – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 119–120. – Mode of access: <https://www.scitcentral.com/article/25/1106/atozJournals.php>. – Date of access: 25.05.2024.
5. Potkin, V. I. Isothiazoles / V. I. Potkin, A. V. Kletskov, F. I. Zubkov // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV.* – 2021. – Vol. 4. – P. 482–529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00127-X>
6. Синтез функционально замещенных гидроксипроизводных изоксазолов и изотиазолов / В. И. Поткин [и др.] // *ЖОРХ.* – 2013. – Т. 49, № 10. – С. 1543–1553. <https://doi.org/10.1134/S1070428013100205>
7. Bolm, C. Catalytic Synthesis of Aldehydes and Ketones under Mild Conditions Using TEMPO/Oxone / C. Bolm, A. S. Magnus, J. P. Hildebrand // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, № 8. – P. 1173–1175. <https://doi.org/10.1021/ol005792g>
8. Zlatoidsky, P. Preparation of N2-protected amino acid aldehydes via reduction of corresponding acid halides with lithium tris-(tert.butoxy)aluminium hydride / P. Zlatoidsky // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, № 40. – P. 7281–7284. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01464-S](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01464-S)
9. Corey, E. J. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds / E. J. Corey, J. W. Suggs // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – Vol. 31, № 16. – P. 2647–2650. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)75204-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)75204-X)
10. Tidwell, T. T. Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds via Alkoxy-sulfonium Ylides: The Moffatt, Swern, and Related Oxidations / T. T. Tidwell // *Org. Reactions.* – 1990. – Vol. 39. – P. 297–555. <https://doi.org/10.1002/0471264180.OR039.03>
11. Pfitzner, K. E. A New and Selective Oxidation of Alcohols / K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – Vol. 85, № 19. – P. 3027–3028. <https://doi.org/10.1021/ja00902a036>
12. Pfitzner, K. E. Sulfoxide-Carbodiimide Reactions. I. A Facile Oxidation of Alcohols / K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87, № 24. – P. 5661–5670. <https://doi.org/10.1021/ja00952a026>
13. Синтез и пестицидная активность в композиции с инсектицидом кербер 5-метокси(гидрокси)-замещенных 4-хлоризотиазол-3-карбоновых кислот и их метиловых эфиров / Ю. С. Зубенко [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук.* – 2011. – № 4. – С. 53–58.
14. Zubenko, Yu. S. Efficient Fluoride-Mediated Synthesis of 5-Amino-Substituted Isothiazoles / Yu. S. Zubenko, V. I. Potkin // *Synthesis*. – 2009. – № 14. – P. 1361–1364. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216844>

References

1. Mokrushin V. S., Vavilov G. A. *Fundamentals of chemistry and technology of bioorganic and synthetic drugs.* Sankt-Peterburg, Prospect nauki Publ., 2009. 496 p. (in Russian).
2. Kletskov, A. V., Bumagin, N. A., Zubkov, F. I., Grudin, D. G., Potkin, V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
3. Kulchitsky V. A., Potkin V. I., Zubenko Y. S., Chernov A. N., Talabaev M. V., Demidchik Y. E., Petkevich S. K., Kazbanov V. V., Gurinovich T. A., Roeva M. O., Grigoriev D. G., Kletskov A. V., Kalunov V. N. Cytotoxic Effects of Chemother-

apeutic Drugs and Heterocyclic Compounds at Application on the Cells of Primary Culture of Neuroepithelium Tumors. *Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 22–32. <https://doi.org/10.2174/157340612799278298>

4. Kulchitsky V., Zamaro A., Potkin V., Suziedelis K., Koulchitsky S., Kaliadzich Zh. Perspectives of Conjoint Application of Heterocyclic Compounds and Classical Chemotherapeutic Agents. *Journal of Cancer Science and Therapy*, 2020, vol. 2, no. 2, pp. 119–120. Available at: <https://www.scitcentral.com/article/25/1106/atozJournals.php> (accessed 25 May 2024).

5. Potkin V. I., Kletskov A. V., Zubkov F. I. Isothiazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, 2020, vol. 4, pp. 482–529. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00127-X>

6. Potkin V.I., Petkevich, S. K., Kletskov, A. V., Dikusar E. A., Zubenko, Y. S., Zhukovskaya N.A., Kazbanov V. V., Pashkevich S. G. Synthesis of functionally substituted hydroxy derivatives of isoxazoles and isothiazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2013, vol. 49, pp. 1523–1533. <https://doi.org/10.1134/s1070428013100205>

7. Bolm C., Magnus A. S., Hildebrand J. P. Catalytic Synthesis of Aldehydes and Ketones under Mild Conditions Using TEMPO/Oxone. *Organic Letters*, 2000, vol. 2, no. 8, pp. 1173–1175. <https://doi.org/10.1021/ol005792g>

8. Zlatoidsky P. Preparation of N2-protected amino acid aldehydes via reduction of corresponding acid halides with lithium tris-(tert.butoxy)-aluminium hydride. *Tetrahedron Letters*, 1995, vol. 36, no. 40, pp. 7281–7284. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)01464-S](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)01464-S)

9. Corey E. J., Suggs J. W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Letters*, 1975, vol. 31, no. 16, pp. 2647–2650. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)75204-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)75204-X)

10. Tidwell T. T. Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds via Alkoxysulfonium Ylides: The Moffatt, Swern, and Related Oxidations. *Organic Reactions*, 1990, vol. 39, pp. 297–555. <https://doi.org/10.1002/0471264180.OR039.03>

11. Pfitzner K. E., Moffatt J. G. A New and Selective Oxidation of Alcohols. *Journal of American Chemical Society*, 1963, vol. 85, no. 19, pp. 3027–3028. <https://doi.org/10.1021/ja00902a036>

12. Pfitzner K. E., Moffatt J. G. Sulfoxide-Carbondiimide Reactions. I. A Facile Oxidation of Alcohols. *Journal of American Chemical Society*, 1965, vol. 87, no. 24, pp. 5661–5670. <https://doi.org/10.1021/ja00952a026>

13. Zubenko Y. S., Kletskov A.V., Potkin V. I., Zvereva T. D., Zhukovskaya N. A., Zolotar R. M., Chepik O. P. Synthesis and pesticidal activity in composition with kerber insecticide of 5-methoxy(hydroxy)-substituted 4-chloroisothiazole-3-carboxylic acids and their methyl esters. *Vestsi Natsyynal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2011, no. 4, pp. 53–58 (in Russian).

14. Zubenko Yu. S., Potkin V. I. Efficient Fluoride-Mediated Synthesis of 5-Amino-Substituted Isothiazoles. *Synthesis*, 2009, no. 14, pp. 1361–1364. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216844>

Информация об авторах

Маргун Екатерина Николаевна – младший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: margynen0555@gmail.com

Колесник Ирина Андреевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com

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

Дикусар Евгений Анатольевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: evgen_58@mail.ru

Логвиненко Никита Александрович – студент. Российский университет дружбы народов (РУДН) (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: n.a.log291003@gmail.com

Волчков Никита Сергеевич – студент. Российский университет дружбы народов (РУДН) (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: nikitavolchkov03@gmail.com

Поткин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, академик, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Margun Ekaterina N. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margynen0555@gmail.com

Kolesnik Irina A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com

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

Dikusar Evgenij A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: evgen_58@mail.ru

Logvinenko Nikita A. – student. RUDN University (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: n.a.log291003@gmail.com

Volchkov Nikita S. – student. RUDN University (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: nikitavolchkov03@gmail.com

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

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
BIOORGANIC CHEMISTRYУДК 616.12-009.7-005.6+616.127-005.8-036.11]-085-092
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-222-234>Поступила в редакцию 10.04.2024
Received 10.04.2024**В. Е. Агабеков¹, И. Э. Адзериho², Т. Э. Владимирская², Е. И. Дубатовка¹,
А. В. Жилкевич², И. Л. Лутик²**¹*Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь***ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АЛТЕПЛАЗЫ
НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИЗИСА В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

Аннотация. Разработана липосомальная (Лип) форма доставки тканевого активатора плазминогена алтеплазы (АлТ). Изучен количественный и качественный состав липосом, их физико-химические характеристики и протеолитическая активность липосомальной формы тромболитика. Установлено, что состав липосом с соотношением фосфатидилхолин / холестерин 1,5 : 1 и липиды / алтеплаза 1 : 1 является оптимальным для лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) в эксперименте. При различных соотношениях компонентов липосомы имели отрицательное значение дзета-потенциала > 30 мВ, что указывает на их агрегативную устойчивость, в том числе и после хранения в течение 2 суток при 20 °С. Липосомы, полученные из соевого фосфатидилхолина, обладают большей коллоидной устойчивостью (значение дзета-потенциала ~ -57 мВ) и имеют меньшее значение гидродинамического диаметра (~ 140 нм) по сравнению с липосомами из яичного фосфатидилхолина ($\sim -35,4$ мВ и ~ 220 нм соответственно). Исходное содержание «свободной» АлТ липосом в супернатанте из яичного фосфатидилхолина Лип_я(АлТ) составило $15,0 \pm 4,0$ %, в течение периода инкубации (4 суток) концентрация АлТ уменьшается до $9,0 \pm 4,5$ %. В случае липосом из соевого фосфатидилхолина Лип_с(АлТ) содержание АлТ в течение периода инкубации увеличивается от $11,0 \pm 4,5$ до $32,5 \pm 6,0$ %. Значения протеолитических активностей тканевого активатора плазминогена в составе Лип_я(АлТ) и Лип_с(АлТ) зависят от типа фосфатидилхолина. Исходная активность АлТ в Лип_я(АлТ) составила 36,0 % и через 1 сутки она увеличилась до 45 %, активность АлТ в Лип_с(АлТ) составила 61,0 %, и через 1 сутки увеличилась до 66,0 %. При использовании липосомальной формы доставки алтеплазы в коронарных артериях крыс с ОИМ отмечается более полный лизис фибрина, в отличие от животных, получающих нативную форму препарата. Разработанная система адресной доставки алтеплазы на основе соевых липосом позволяет ($p < 0,05$) увеличить более чем на 15 % степень восстановления просвета коронарной артерии по сравнению с действием обычного препарата.

Ключевые слова: липосомы, гидродинамический диаметр, дзета-потенциал, протеолитическая активность, острый инфаркт миокарда, алтеплаза, тромболитизис

Для цитирования: Влияние липосомальной формы алтеплазы на эффективность тромболитизиса в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда / В. Е. Агабеков, И. Э. Адзериho [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 222–234. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-222-234>

V. E. Agabekov¹, I. E. Adzerikho², T. E. Vladimirskaya², K. I. Dubatouka¹, A. V. Zhilkevich², I. L. Lutsik²¹*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*²*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus***THE EFFECT OF THE LIPOSOMAL FORM OF ALTEPLASE ON THE EFFECTIVENESS OF
THROMBOLYSIS IN CORONARY ARTERIES IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Abstract. A liposomal (Lip) formulation of tissue plasminogen activator, alteplase (AIT), has been developed. The quantitative and qualitative composition of the liposomes, as well as their physicochemical properties and proteolytic activity, have been studied in relation to the thrombolytic liposomal form. It was determined that a formulation consisting of liposomes with a phosphatidylcholine/cholesterol ratio of 1.5 : 1, and lipids/alteplase ratio of 1 : 1, is optimal for treating acute myocardial infarction (AMI) in experimental models. At different component ratios, liposomes had a negative zeta potential value greater than 30 mV, indicating their aggregative stability, even after storage for two days at 20 degrees Celsius. Liposomes derived

from soy phosphatidylcholine showed greater colloidal stability with a zeta potential of approximately -57 mV and a lower hydrodynamic diameter of approximately 140 nanometers, compared to liposomes derived from egg phosphatidylcholine, which had a zeta potential around -35.4 mV and a hydrodynamic diameter around 220 nanometers. The initial content of free AIT in the liposome supernatant from egg phosphatidylcholine (Lip_{eg}) was 15.0 ± 4.0 %. During the incubation period of 4 days, the concentration of free AIT decreased to 9.0 ± 4.5 %. In contrast, in liposomes derived from soy phosphatidylcholine (Lip_s), the content of free AIT increased from 11.0 ± 4.5 % to 32.5 ± 6.0 % over the same incubation period. The value of the proteolytic activity of tissue plasminogen activator (tPA) in the compositions of Lip_{eg} (AIT) and Lip_s (AIT) depends on the type of phosphatidylcholine. The initial tPA activity in Lip_{eg} (AIT) was 36.0 %, and after 1 day, it increased to 45 %. In Lip_s (AIT), the initial activity was 61.0 % and increased to 66 % after 1 day. When using the liposomal form of alteplase for delivery into the coronary arteries of rats with acute myocardial infarction (AMI), a more complete fibrin lysis is noted compared to animals receiving the native form of the drug. The developed system of targeted delivery of alteplase using soy liposomes has been shown to significantly improve the degree of coronary artery lumen restoration by more than 15 %, compared to the use of a conventional drug ($p < 0.05$).

Keywords: liposomes, hydrodynamic diameter, zeta potential, proteolytic activity, acute myocardial infarction, alteplase, thrombolysis

For citation: Agabekov V. E., Adzerikho I. E., Vladimirskaia T. E., Dubatouka K. I., Zhilkevich A. V., Lutsik I. L. The effect of the liposomal form of alteplase on the effectiveness of thrombolysis in coronary arteries in acute myocardial infarction. *Vestsi Natsyional'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 222–234 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-222-234>

Введение. Весьма важной при практическом применении является способность липосом включать в себя и удерживать вещества различной природы. Введение биологически активных веществ в везикулы может значительно повысить их терапевтическую эффективность, поскольку действующее вещество, находящееся внутри липосомы, защищено бислоем липидов от действия неблагоприятных факторов. Одним из перспективных направлений повышения медикаментозного тромболитического эффекта является использование липосом нагруженных тромболитическим препаратом, выбор которого зависит от ряда факторов, включающих побочные эффекты, время полувыведения, специфичность к фибрину и иммуногенность. Липосома в данном случае выполняет роль контейнера, из которого препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение требуемого промежутка времени [1, 2].

Одним из таких тромболитиков, который воздействует только на плазминоген, связанный с тромбом, и обладает низкой иммуногенностью и невысокой фибрин-специфичностью, является алтеплаза – активатор плазминогена второго поколения [3]. Его практическое применение позволяет уменьшить дозировку препарата за счет целевой доставки, поэтому данный тромболитик, несмотря на высокую стоимость, применяется для лечения острого инфаркта миокарда [4].

Для липосомальных форм важное значение имеют такие характеристики, как их стабильность в кровотоке, «невидимость» для иммунной системы, адресная доставка препарата в активной форме к месту тромбоза, что регулируется составом липосом и способом их получения.

Для получения липосомальных форм тромболитиков чаще всего используют смесь фосфатидилхолинов, которые формируют бислоюную мембрану, и холестерина (ХС), который способствует образованию жесткой оболочки, что предотвращает «вытекание» целевого вещества из везикул и их агрегацию.

Наиболее распространенным методом получения липосом с белками является метод гидратации липидной пленки. Для формирования везикул таким способом смесь липидов в хлороформе выпаривают на ротационном испарителе до формирования тонкой пленки на стенках колбы, после чего добавляют воду, буфер или раствор биологически активного вещества, перемешивают и лиофилизируют [5, 6].

Выбор липидного состава, типа активатора плазминогена (ТАП) и способа получения его липосомальной формы зависит от ожидаемого эффекта. При разработке средств целевой доставки ТАП, т. е. получении фибрин-специфичных липосом, оптимальным является использование таких тромболитиков, как алтеплаза, тенектеплаза, стафилокиназа, так как они имеют сродство к фибрину, связываются преимущественно с плазминогеном тромба и при этом неиммуногенны. По этой причине в последнее время широко проводятся работы, направленные на получение липосом с различным соотношением липидов и тромболитиков в «свободной» и «связанной» формах, а также изучение их физико-химических свойств [7–11].

В связи с этим в качестве ТАП для получения его липосомальной формы нами выбран фибрин-специфичный тромболитик – алтеплаза.

Эффективность тромболиза для восстановления кровотока в артериальных сосудах с помощью липосом, содержащих лекарственное вещество, зависит не только от их качественного и количественного состава, но и от активности тромболитика.

Цель настоящего исследования – разработать систему доставки липосомальной формы АлТ и установить ее влияние на эффективность тромболиза в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда.

Материалы и методы исследования. Липосомы получали методом гидратации липидной пленки [8, 12]: смесь яичного или соевого фосфатидилхолина (ФХ) и холестерина в хлороформе в мольном соотношении 1,5 : 1 упаривали на водяной бане (37 °С), используя роторный испаритель, до образования тонкой пленки липидов на стенках колбы с последующим досушиванием в течение 1 ч под вакуумом до полного удаления растворителя. Затем пленку гидратировали дистиллированной водой, перемешивали и подвергали ультразвуковому воздействию с частотой 35 кГц в течение 10 мин, полученный золь лиофилизировали. После этого добавляли тканевой активатор плазминогена – активное вещество – алтеплаза («Актилизе», Берингер Ингельхайм, Германия) в соотношениях липиды : АлТ 1 : 1, 1,5 : 1, 2 : 1, перемешивали, проводили 5 циклов замораживания-оттаивания (от –20 °С до +37 °С) и лиофилизировали, предварительно добавив криопротектор D-маннитол, для защиты липидной мембраны и предотвращения инактивации препарата в процессе высушивания.

Для включения в состав полученных липосом АлТ были выбраны следующие композиции: ФХ (соевый и яичный) : ХС с содержанием ХС от 33 до 40 %. Для каждого из вариантов получали липосомы с соотношениями липиды : АлТ – 1 : 1, 1,5 : 1, 2 : 1. Активатор плазминогена добавляли к пустым лиофилизированным липосомам и проводили процедуру замораживания-оттаивания (5 раз, –20 °С – +55 °С) для увеличения доли включения активного компонента в везикулы, после чего снова лиофилизировали. Полученные порошки использовали для изучения свойств липосом с АлТ.

Эффективность включения (ЭВ) и содержание АлТ в липосомах определяли стандартным биохимическим методом Бредфорда [13, 14], основанном на связывании белком анионной формы красителя Кумасси G-250 [15]. Для проведения анализа к 700 мкл раствора, содержащего АлТ, прибавляли 300 мкл раствора Кумасси, выдерживали 5 мин и регистрировали оптическую плотность раствора при длине волны 595 нм на спектрофлуориметре Solar CM2203 (Беларусь). Калибровочную кривую зависимости оптической плотности D_{595} от концентрации белка $C_{\text{АлТ}}$ строили в диапазоне концентраций АлТ от 7,5 до 400 мкг/мл. Для определения содержания АлТ в липосомах образцы центрифугировали при 20 000 об/мин в течение 1 ч (Allegra 64R, Beckman Coulter, США), после чего супернатант отбирали для анализа. Степень загрузки (СЗ) и ЭВ АлТ в липосомы рассчитывали по формулам:

$$\text{ЭВ}_{\text{АлТ}} = C_{\text{АлТ}_\text{л}} \times 100 \% / C_{\text{ТАП}_\text{исх}},$$

где $\text{ЭВ}_{\text{АлТ}}$ – эффективность включения АлТ, %; $C_{\text{АлТ}_\text{л}}$ – концентрация АлТ в липосомах, мг/мл; $C_{\text{АлТ}_\text{исх}}$ – концентрация АлТ в исходной смеси, мг/мл;

$$\text{СЗ}_{\text{АлТ}} = m_{\text{АлТ}} \times 100 \% / m_{\text{л}},$$

где $\text{СЗ}_{\text{АлТ}}$ – степень загрузки АлТ в липосомы, %; $m_{\text{ТАП}}$ – масса включенного АлТ, мг; $m_{\text{л}}$ – масса липосом, мг.

Высвобождение АлТ из липосом проводили в воде при 37 °С в течение 96 ч.

Определение протеолитической активности тромболитиков осуществляли методом гидролиза белка казеина препаратом фермента с последующим осаждением негидролизованного белка трихлоруксусной или сульфосалициловой кислотами [16]. Для определения протеолитической активности АлТ лиофилизированные образцы липосом из соевого (Лип_с(АлТ)) или яичного (Лип_я(АлТ)) фосфатидилхолина ресуспендировали в воде. В кювету добавляли Трис-буфер (0,1 моль/л, рН 8,4) и инкубировали на водяной бане в течение 5 мин при 37 °С, затем приливали

равный объем образца, содержащего АлТ, добавляли 10 мМ водного раствора хромогенного субстрата (S-2288, Chromogenix) [17–19], представляющего собой трипептид, от которого в присутствии активатора плазминогена отщепляется *p*-нитроанилин. Регистрировали спектры поглощения при $\lambda = 405$ нм. Диапазон рабочих концентраций и активность АлТ в липосомах определяли из графиков зависимостей «степень поглощения (*A*) – время реакции (*t*)» для растворов с различной концентрацией тромболитика и «скорость $\Delta A/\text{ч}$ – концентрация (*C*)» за первые 5 мин реакции:

$$\text{Активность } A \sim V_0 (\Delta A/\text{ч})$$

Определение протеолитической активности АлТ в липосомах показало, что оптимальной концентрацией исходного золь Лип(АлТ) является 1 мг/мл, поскольку значения $\Delta A/\text{ч}$ попадают в калибровочную кривую 0,25 – 1,00 мг/мл. Учитывая, что активности АлТ не являются абсолютными величинами, то для сравнительной оценки различных типов липосомальных форм тромболитика находили долю от номинальной активности по формуле:

$$X = A(\text{АлТ}) \times 100 \% / A(\text{АлТ}_T),$$

где *X* – доля от номинальной (теоретической) активности АлТ, %; *A*(АлТ) – активность АлТ в липосомах с концентрацией 1 мг/мл; *A*(АлТ_Т) – активность раствора АлТ с концентрацией 1 мг/мл.

При определении концентрации «свободного» и «связанного» тромболитика липосомы ресуспендировали в воде и центрифугировали при 20 000 об/мин в течение 1 ч (Allegra 64R, Beckman Coulter, США). При этом супернатант содержал «свободную», а осадок – «связанную» АлТ [11, 15].

Для визуализации липосом использовали флуоресцентные наночастицы CdSe/ZnS/олеиламин (ФНЧ), которые вводили в липосомы на стадии формирования липидной пленки при соотношении липиды : ФНЧ 500 : 1 (мас.). Спектры флуоресценции липосом регистрировали на спектрофлуориметре (микроскоп Planar100-МБ, Беларусь) при увеличении 400 раз.

Гидродинамический диаметр липосом определяли методом динамического рассеяния света, дзета-потенциал измеряли по их электрофоретической подвижности на анализаторе Zetasizer Nano ZS (Malvern, Великобритания). Результаты представляют собой средние значения диаметров частиц и их стандартные отклонения пяти независимых измерений образцов. Форму и размеры липосом устанавливали также с помощью просвечивающей электронной (ПЭМ) и атомно-силовой микроскопии (АСМ).

Экспериментальные животные. Исследования *in vivo* проводили на 50 беспородных самцах крыс весом 200–350 г в соответствии с соблюдением принципов биоэтики, методическими указаниями «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992), ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика».

Наркотизацию животных проводили внутримышечным введением раствора кетамина из расчета 0,2–0,3 мл на 100 г веса животного. По истечении срока наблюдения животные были выведены из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики (по стандартам GLP) на фоне внутривенного тиопенталового наркоза из расчета 1 мл 5%-го тиопентала натрия на 100 г веса животного.

Моделирование тромба и формирование групп. Для создания модели ОИМ использовали активную реакцию Артюса (феномен Артюса) в стенке кровеносного сосуда [20]: внутривенная иммунизация лошадиной сывороткой в дозе 0,5 мл/кг массы тела с интервалом 5–7 суток между инъекциями – всего 3 раза, через 5–7 суток после последней инъекции введение 0,1–0,15 мл сыворотки в мышцу сердца.

Все животные были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой: 1-я группа – крысы с ОИМ без лечения; 2-я группа – внутривенное введение физиологического раствора животным с ОИМ; 3-я группа – тромболитис нативной АлТ; 4-я группа – тромболитис липосомальной формой АлТ. Все формы АлТ вводили из расчета 0,5 мг/кг массы тела животного через 2 ч после моделирования ОИМ. Для потенцирования действия тромболитических препаратов в процессе проведения тромболитиса и профилактики осложнений использовали внутривенное введение гепарина в дозе 20 тыс. ЕД/кг массы тела животного.

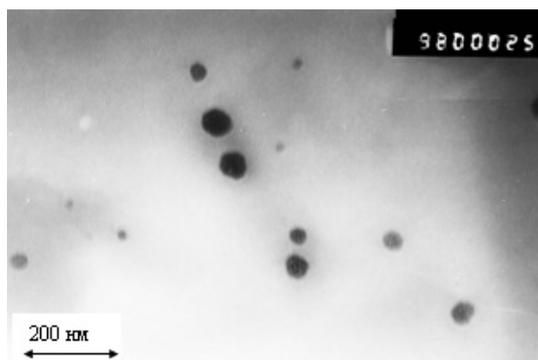


Рис. 1. ПЭМ-изображение липосом (увеличение в 72 тыс. раз)

Fig. 1. TEM image of the liposomes (magnification of 72 thousand times)

Период наблюдения за животными составил 180 мин. По истечении срока наблюдения животные были выведены из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP) на фоне внутривенного тиопенталового наркоза.

Гистологические исследования. Для проведения гистопатологических исследований у животных извлекали сердца и рассекали на поперечные пластины. После фиксации в формалине и стандартной гистотехнической обработки материал заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм (микротом Leica RM2265, Германия), которые окрашивали гематоксилин-эозином, MSB для определения «возраста» фибрина.

Изучение микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводились с помощью светового микроскопа с программным обеспечением (Leica, Германия).

Морфометрические исследования проводили при помощи программ количественной микроскопии для анализа и обработки изображений Leica-Qwin версии 1.56. Определяли площади тромба (A1) и просвета сосуда (A2), степень тромбозиса рассчитывали по формуле:

$$A2/A1+A2.$$

Результаты и их обсуждение. *Разработка липосомальной системы доставки АлТ.* По результатам ПЭМ получаемые липосомы имели сферическую форму и размеры 30–70 нм (рис. 1).

При добавлении воды к лиофильно высушенным смесям во всех случаях получали опалесцирующую суспензию из липосом. Их гидродинамический диаметр зависел от типа использованного ФХ и соотношения ФХ : ХС (табл. 1).

Таблица 1. Гидродинамический диаметр, дзета-потенциал и индекс полидисперсности липосом при различных соотношениях компонентов

Table 1. Hydrodynamic diameter, zeta potential and polydispersity index of liposomes at different component ratios

Состав липосом, ФХ : ХС	Соотношение компонентов, мол. (содержание ХС, %)	Гидродинамический диаметр, нм	Индекс полидисперсности (PDI)	Дзета-потенциал, мВ
ФХ (соевый)	2 : 1 (33 %)	80–100 270 (2 сут)	0,44	–52,3 –42,8 (2 сут)
	1,5 : 1 (40 %)	60–200 70–100 (2 сут)	0,32	–42,7 –34,3 (2 сут)
	1 : 1 (50 %)	220 300–520 (2 сут)	0,35	–45,9 –36,4 (2 сут)
ФХ (яичный)	2 : 1 (33 %)	40–50 40–60 (2 сут)	0,46	–37,0 –34,0 (2 сут)
	1,5 : 1 (40 %)	40–50 60–70 (2 сут)	0,43	–32,0 –31,0 (2 сут)
	1 : 1 (50 %)	30–40 40–50 (2 сут)	0,47	–34,0 –33,0 (2 сут)

Образование липосом с наименьшими размерами (30–50 нм) характерно при использовании яичного ФХ, в то время как из соевого лецитина размер везикул зависел от содержания ХС: с увеличением его количества от 33 до 50 % гидродинамический диаметр изменялся от 60 до 220 нм (табл. 2).

Величина и знак дзета-потенциала являются одними из важнейших параметров стабильности коллоидных растворов и скорости клиренса частиц в крови [10, 21]. Чем выше его величина,

Таблица 2. Гидродинамический диаметр, дзета-потенциал и индекс полидисперсности липосом с АлТ при различных соотношениях компонентов

Table 2. Hydrodynamic diameter, zeta potential and polydispersity index of liposomes with АлТ at different component ratios

Состав липосом, соотношение ФХ : ХС	Соотношение липиды : ТАП, мас.	Гидродинамический диаметр, нм	Индекс полидисперсности (PDI)	Дзета-потенциал, мВ
ФХ (соевый) : ХС 2 : 1	2 : 1 (33 %)	30–70	0,61	
	1,5 : 1 (43 %)	35–45	0,54	–57,0
	1 : 1 (50 %)	40–60	0,56	–59,4
ФХ (соевый) : ХС 1,5 : 1	2 : 1 (33 %)	80–100	0,33	–55,2
	1,5 : 1 (43 %)	55–65	0,58	–52,4
	1 : 1 (50 %)	65–75	0,53	–49,2
ФХ (соевый) : ХС 1 : 1	2 : 1 (33 %)	60–75	0,66	–50,3
	1,5 : 1 (43 %)	55–80	0,47	–51,2
	1 : 1 (50 %)	65–75	0,65	–44,7
ФХ (яичный) : ХС 2 : 1	2 : 1 (33 %)	80–90	0,61	–20,4
	1,5 : 1 (43 %)	95–105	0,48	–40,2
	1 : 1 (50 %)	90–105	0,55	–48,9
ФХ (яичный) : ХС 1,5 : 1	2 : 1 (33 %)	80–90	0,46	–31,2
	1,5 : 1 (43 %)	85–105	0,56	–37,8
	1 : 1 (50 %)	95–105	0,54	–45,4

тем больше силы отталкивания, препятствующие агрегации липосом. Исследованные образцы отрицательно заряжены, значения дзета-потенциала во всех случаях имели величину > 30 мВ, что указывало на их агрегативную устойчивость, в том числе и после хранения в течение 2 суток при 20 °С. Липосомы, полученные из соевого ФХ, показали наименьшие значения дзета-потенциала: от -52 до -43 мВ, в то время как из яичного ФХ – от -37 до -32 мВ.

В случае липосом из соевого лецитина с содержанием ХС 33 % размеры Лип_с(АлТ) составили 30–70 нм, что меньше, чем в случае не нагруженных белком липосом. При этом значение дзета-потенциала также уменьшилось до -59 мВ, что указывает на стабилизацию липосомальных композиций при включении АлТ (табл. 2).

Увеличение количества ХС в липосомах до 40–50 % приводило к незначительному увеличению гидродинамического диаметра липосом, который составлял 55–100 нм с одновременным уменьшением значения дзета-потенциала до -45 мВ. При использовании яичного лецитина размеры липосом составили 80–105 нм, их дзета-потенциал уменьшался от -20 до -49 мВ при увеличении количества АлТ до соотношения 1 : 1.

Для защиты липидной мембраны и предотвращения инактивации препарата в процессе высушивания добавляли криопротектор D-маннитол к Лип (ТАП).

В присутствии D-маннитола увеличение содержания ХС в липосомах приводило к агрегации липосом и увеличению их гидродинамического диаметра от 75 до 470 нм (табл. 3).

При этом значение дзета-потенциала изменялось незначительно и оставалось в пределах от $-58,1$ до $-46,5$ мВ, что указывало на коллоидную устойчивость системы. Поскольку липосомы склонны к агрегации, они имели достаточно широкое распределение по размерам: значения индекса полидисперсности PDI находились в пределах 0,45–0,92 в зависимости от состава.

Выход липосомальной формы АлТ зависел главным образом от ее содержания: увеличение количества алтеплазы приводило к уменьшению выхода от $\sim 97,0$ % для Лип(ТАП) – 33 % до $\sim 76,5$ % в случае Лип(ТАП) – 50 %. Основные потери веществ приходились на стадию лиофилизации.

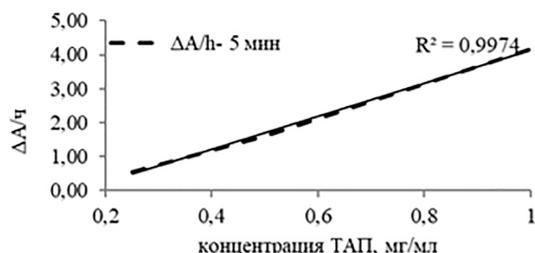
Предварительно были установлены оптимальные условия определения активности АлТ: концентрация и количество добавляемого хромогенного субстрата (ХрС), диапазон определяемых концентраций АлТ, время и температура реакции.

Реакцию гидролиза ХрС проводили при 37 °С в термостатируемой ячейке при постоянном перемешивании растворов и смеси.

Таблица 3. Гидродинамический диаметр, дзета-потенциал, индекс полидисперсности и выход липосом с АлТ при различных соотношениях компонентов в присутствии D-маннитола

Table 3. Hydrodynamic diameter, zeta potential, polydispersity index and yield of liposomes with AIT at different component ratios in the presence of D-mannitol

Состав липосом, соотношение ФХ : ХС	Соотношение липиды : ТАП, мас.	Выход липосом, %	Гидродинамический диаметр, нм	Индекс полидисперсности (PDI)	Дзета-потенциал, мВ
ФХ (соевый) : ХС 2 : 1	2 : 1 (33 %)	96,9	130–140	0,92	–54,7
	1,5 : 1 (43 %)	91,1	75–85	0,55	–47,8
	1 : 1 (50 %)	80,0	85–95	0,71	–46,5
ФХ (соевый) : ХС 1,5 : 1	2 : 1 (33 %)	82,3	60–80	0,90	–56,9
	1,5 : 1 (43 %)	80,0	280–310	0,85	–55,4
	1 : 1 (50 %)	81,9	120–140	0,45	–56,6
ФХ (соевый) : ХС 1 : 1	2 : 1 (33 %)	81,2	400–450	0,79	–51,7
	1,5 : 1 (43 %)	83,0	450–470	0,63	–56,0
	1 : 1 (50 %)	76,4	320–370	0,88	–58,1
ФХ (яичный) : ХС 2 : 1	2 : 1 (33 %)	85,2	140–165	0,45	–45,8
	1,5 : 1 (43 %)	80,6	155–190	0,68	–49,4
	1 : 1 (50 %)	78,1	200–240	0,63	–50,1
ФХ (яичный) : ХС 1,5 : 1	2 : 1 (33 %)	88,7	160–185	0,64	–46,2
	1,5 : 1 (43 %)	92,1	180–225	0,71	–45,3
	1 : 1 (50 %)	96,2	220–240	0,56	–48,4

Рис. 2. Зависимость скорости реакции ($\Delta A/h$) от концентрации АлТ при температуре 37 °СFig. 2. Dependence of the reaction rate ($\Delta A/h$) on AIT concentration at a temperature of 37 °С

Скорости реакций ($\Delta A/h$) АлТ с ХрС в течение первых 10 мин линейно увеличивали при концентрации АлТ от 0,25 мг/мл до 1,0 мг/мл и составляли 0,5 и 4,1 $г^{-1}$ соответственно (рис. 2). Увеличение времени реакции до 30 мин для растворов с концентрациями 0,5 и 1 мг/мл приводило к замедлению накопления п-нитроанилина.

В связи с этим при определении активности АлТ рабочий диапазон концентраций составлял 0,25–1,00 мг/мл при времени проведения реакции 5 мин (коэффициент корреляции $0,997 \pm 0,002$), что в дальнейшем было использовано для построения калибровочной кривой с целью определения соответствующей концентрации тканевого активатора плазминогена.

Увеличение количества добавляемой АлТ к липидам от 33 до 50 % во всех случаях приводило к увеличению эффективности ее включения и степени загрузки в липосомы. Наименьшие значения ЭВ характерны для липосом с соотношением липидов 2 : 1 в случае соевого 75,5 % и для яичного 72,7 % ФХ. Наибольшая эффективность включения, равная 85,8–89,2 %, характерна для образцов, содержащих в исходной смеси 43–50 % АлТ и при соотношении ФХ : ХС 1,5 : 1 (рис. 3).

С увеличением количества добавленной к липосомам АлТ возрастала и их степень загрузки от ~ 26,0 до 47,0 %.

Дальнейшее увеличение концентрации АлТ для включения в липосомы приводило к незначительному изменению степени загрузки и эффективности включения, а также уменьшению выхода конечного продукта, поэтому состав липосом ФХ : ХС – 1,5 : 1 и соотношение липиды : АлТ – 1 : 1 являются оптимальными для дальнейшего его использования (рис. 3).

Липосомы Лип_с(АлТ) и Лип_я(АлТ) на планарной поверхности имели округлую форму диаметром до 60 нм и высоту ~ 7,0 нм (рис. 4).

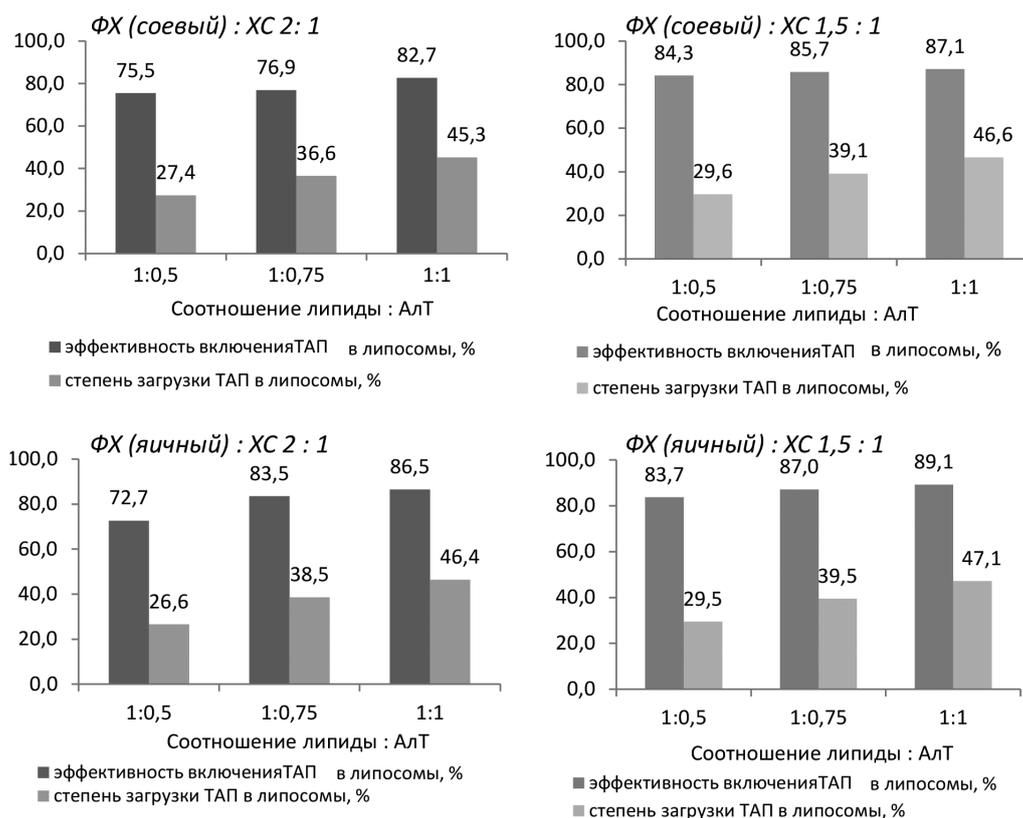


Рис. 3. Сравнительная характеристика эффективности включения и степени загрузки АлТ в липосомы в зависимости от их состава и соотношения компонентов

Fig. 3. Comparative characteristics of the inclusion efficiency and the degree of loading of ALT into liposomes depending on their composition and ratio of components

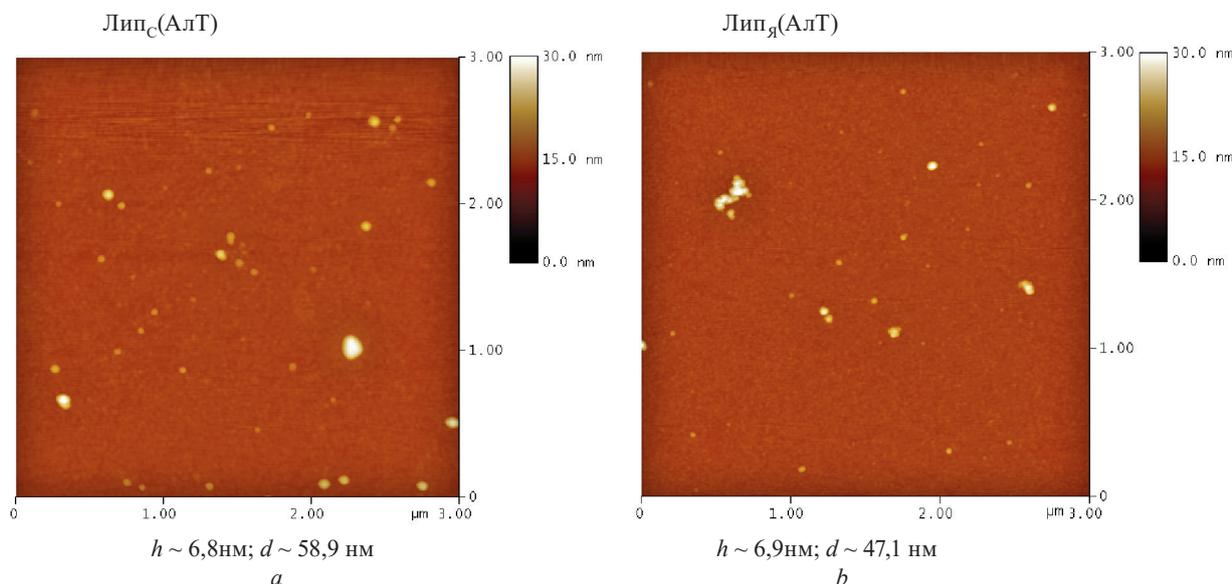


Рис. 4. АСМ-изображение липосом из ФХ с АлТ соевого (а) и яичного (b); h – высота липосом, d – их диаметр

Fig. 4. AFM image of liposomes from PC with ALT from soy (a) and egg (b); h – height of liposomes, d – their diameter

При различных соотношениях компонентов липосомы имели отрицательное значение дзета-потенциала, что связано с наличием на их поверхности как фосфоэфирных групп, так и отрицательно заряженных групп тромболитика. Липосомы из соевого фосфатидилхолина Лип_с(АлТ) обладали большей коллоидной устойчивостью (значение дзета-потенциала ~ -57 мВ) и имели

меньшее значение гидродинамического диаметра (~ 140 нм) по сравнению с Лип_я(АлТ), что может быть обусловлено более жесткой и менее текучей мембраной Лип_с, благодаря чему они слабее агрегировали (табл. 4).

Таблица 4. Характеристики липосом с АлТ

Table 4. Characteristics of liposomes with АIT

Характеристика липосом	Лип _я (АлТ)	Лип _с (АлТ)
Гидродинамический диаметр, нм	220–240	120–140
Дзета-потенциал, мВ	-35,4 ± 0,9	-56,6 ± 1,5
Эффективность включения АлТ в липосомы, %	89,0 ± 7,5	87,0 ± 7,0
Содержание АлТ в липосомах, %	46,5 ± 2,5	47,0 ± 4,5
Общая активность после приготовления липосом, % от номинальной	36,0 ± 2,5	61,0 ± 7,0
Общая активность через 1 сутки после приготовления липосом, % от номинальной (изменение активности)	45,5 ± 4,0	66,0 ± 8,0

Для применения липосом в тромболитической терапии важно, чтобы при их разведении раствором для инъекций они сохраняли свою целостность, отсутствовало существенное высвобождение активного вещества, а также поддерживалась его активность до введения в кровоток. Поскольку при разрушении липосом возможен выход тканевого активатора плазминогена в раствор как в активной, так и неактивной форме, то высвобождение АлТ из липосом в воде при температуре 37 °С в течение 96 ч определяли в супернатанте, полученном после центрифугирования образцов [10, 21].

Исходное содержание «свободной» АлТ в супернатанте Лип_я(АлТ) составило 15,0 ± 4,0 %. Уменьшение концентрации активатора плазминогена в течение периода инкубации (4 суток) до 9,0 ± 4,5 %, вероятно, связано с реадсорбцией высвобождающегося белка на липидной мембране и осаждением при центрифугировании. В случае липосом из соевого ФХ содержание АлТ за 24 ч увеличилось от 11,0 ± 4,5 до 22,0 ± 4,5 % и до 32,5 ± 6,0 % в течение 96 ч, т. е. выход тканевого активатора плазминогена составил ~ 11,0 и 22,0 % за 1 и 4 суток соответственно. При этом за первый час высвобождалось незначительное количество тромболитика, что указывает на стабильность липосом в растворе и возможность их хранения и использования после приготовления суспензии без существенной потери активного вещества.

Активность тромболитического препарата в составе липосом является одним из основных параметров для их дальнейшего применения в экспериментах *in vivo*.

Значения протеолитических активностей тканевого активатора плазминогена в составе Лип_я(АлТ) и Лип_с(АлТ) зависят от типа фосфатидилхолина (см. табл. 4). Активность АлТ в липосомах из яичного ФХ составила 36,0 % и через 1 сутки она увеличилась на ~ 10 %. В случае использования соевого ФХ исходное значение активности АлТ было выше и составило 61,0 %, а через 24 ч увеличилось до 66,0 %. Это свидетельствует как о высвобождении тромболитика из липосом, так и сохранении его активности в течение 24 ч. При этом препарат, по-видимому, находится внутри липосом, в бислое липидов, на их поверхности и в свободном состоянии в золе. Поскольку детектировать АлТ внутри контейнеров не представляется возможным, то реальная активность Лип(АлТ) при достижении тромба может быть выше за счет прикрепления липосом и высвобождения вещества.

Результаты гистологического исследования сердца крыс в группе с моделью ОИМ с использованием иммунологических реакций. У крыс с моделью ОИМ отмечали артериальные тромбы – обтурирующие (27 %), субобтурирующие (52 %), пристеночные (21 %). У одной крысы наблюдался спонтанный минимальный тромбозис: в пристеночной части тромба прослеживался очаг разрыхления эритроцитов. Спектр окрашивания фибрина методом MSB включал оттенки ярко-красного и серо-голубого цветов.

Неравномерная окраска миокарда в препаратах экспериментальных животных, выведенных через час после моделирования ОИМ, свидетельствовала о наличии субсегментарных поврежденных кардиомиоцитов. Наблюдали волнистую деформацию, субсегментарные и сегментарные повреждения и некроз кардиомиоцитов. Отмечали диффузно-очаговое выраженное венозно-капил-

лярное полнокровие, в капиллярах – агрегацию эритроцитов, нарастание полной блокады капиллярного кровотока. На фоне повреждения внутренней выстилки сосудов и нарушения реологических свойств крови тромбы развивались не только в крупных ветвях коронарных артерий, но и в сосудах микроциркуляторного русла.

Оценка эффективности тромболитика по данным гистологического исследования. В коронарных артериях крыс после введения физиологического раствора наблюдали обтурирующие и субобтурирующие красные тромбы с полями фибрина, плотно спаянные с внутренней выстилкой артерий без признаков тромболитика (рис. 5, а).

При лечении АлТ у всех экспериментальных животных отмечали тромболитис в крупных и средних ветвях коронарных артерий, в сосудах микроциркуляторного русла наблюдали агрегацию эритроцитов, остановку капиллярного кровотока. По результатам окрашивания MSB в тромбах визуализировали старый и зрелый фибрин, располагающийся пристеночно и в центре (рис. 5, б).

При морфологическом исследовании миокарда крыс с ОИМ после лечения Лип(АлТ) у всех экспериментальных животных наблюдается тромболитис. Практически полный фибринолиз в крупных и средних коронарных артериях, в просвете мелких коронарных артериях фибрин визуализируется в следовых количествах (рис. 5, в). В сосудах микроциркуляторного русла сохранялись очаги агрегации эритроцитов. В большинстве случаев в тромбах наблюдаются следовые количества старого и зрелого фибрина, а в отдельных коронарных артериях фибрин отсутствовал.

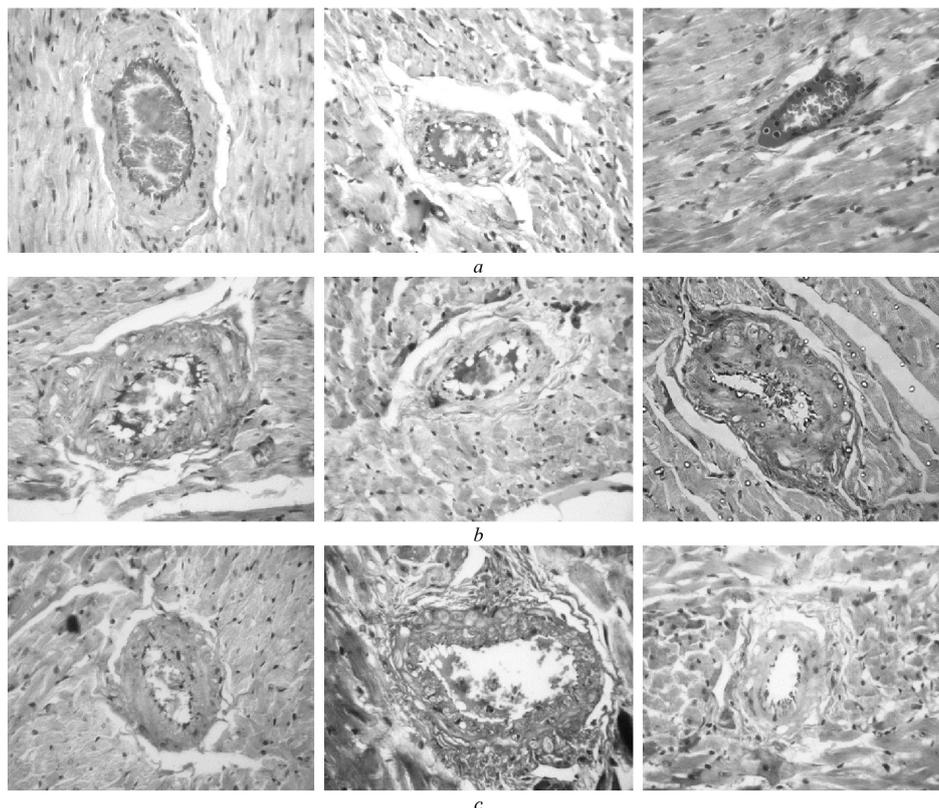


Рис. 5. Патоморфологические изменения в коронарных артериях крыс с индуцированными тромбами. Репрезентативные изображения коронарных артерий, окрашенных MSB, введение физиологического раствора (а), тромболитис АлТ (б), ЛипАлТ (с)

Fig. 5. Pathomorphological changes in the coronary arteries of rats with induced thrombi. Representative images of coronary artery coronary arteries stained with MSB, saline injection (a), ALT thrombolysis (b), Li-pALT (c)

Во всех экспериментальных группах наблюдали тромболитис, степень которого значительно ($p < 0,05$) увеличилась при использовании липосомальной формы доставки тромболитика ($76,35 \pm 5,5$ %) по сравнению с обычной формой ($63,8 \pm 1,5$ %). Таким образом, разработанная

система адресной доставки алтеплазы на основе соевых липосом позволяет достоверно увеличить ($p < 0,05$) степень восстановления просвета коронарной артерии по сравнению с действием обычного препарата.

Заключение. Разработана липосомальная форма целевой адресной доставки тканевого активатора плазминогена алтеплазы, полученная методом гидратации липидной пленки из смеси ФХ (соевого, яичного) и ХС (1,5 : 1) с добавлением в качестве криопротектора D-маннитола и соотношением липиды : алтеплаза 1 : 1, с выходом ~ 82–96 %.

Установлено, что Лип_с(АлТ) по сравнению с Лип_я(АлТ) обладают большей коллоидной устойчивостью (значение дзета-потенциала ~ –57 против ~ –35 мВ), более высокой протеолитической активностью (~ 61 против ~ 36 %) и имеют меньшее значение гидродинамического диаметра (~ 140 против ~ 240 нм).

Липосомальная форма доставки тромболитика вызывает наиболее полный фибринолизис в коронарных артериях крыс по сравнению с его обычной формой, что подтверждается увеличением более чем на 15 % степени восстановления просвета сосуда ($p < 0,05$).

Полученные результаты создают основу для разработки улучшенной формы тромболитических препаратов, а именно системы адресной доставки. Для этого необходимо получить и исследовать свойства сложных конъюгатов, состоящих из липосом с включенным тромболитиком и векторов для направленного транспорта, в частности антител к компонентам тромба.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках проекта «Разработать метод адресной доставки лекарственных средств для тромболитической терапии острого инфаркта миокарда» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (2019–2021 гг.).

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the project “Develop a method for targeted delivery of drugs for thrombolytic therapy of acute myocardial infarction” of the State Public Research Institute “Fundamental and Applied Sciences in Medicine” (2019–2021).

Список использованных источников

1. Тараховский, Ю. С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ / Ю. С. Тараховский. – М.: Изд-во ЛКИ, 2011. – 280 с.
2. Advanced drug delivery systems for antithrombotic agents / C. F. Greineder [et al.] // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, № 9. – P. 1565–1575. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-453498>
3. Nanomedicine as a strategy to fight thrombotic diseases / M. Varna [et al.] // *Future Sci. OA*. – 2015. – Vol. 1, № 4. – FSO46. <https://doi.org/10.4155/fso.15.46>
4. Liposomal nanocarriers for plasminogen activators / S. Koudelka [et al.] // *J. Controlled Release*. – 2016. – Vol. 227, № 10. – P. 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.02.019>
5. Liposomes: A Review of Manufacturing Techniques and Targeting Strategies / B. Maherani [et al.] // *Curr. Nanosci.* – 2011. – Vol. 7, iss. 3. – P. 436–452. <https://doi.org/10.2174/157341311795542453>
6. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now? / D. J. A. Crommelin [et al.] // *J. Controlled Release*. – 2020. – Vol. 318. – P. 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.023>
7. Перспективы применения в клинической практике наноразмерных форм лекарственных препаратов / Ю. М. Краснопольский [и др.] // *Рос. хим. журн.* – 2012. – Т. 56, № 3–4. – С. 11–33. <https://doi.org/10.1134/s1070363213120517>
8. Получение комплексных препаратов на основе липосомальной формы стрептокиназы и их фармакокинетические характеристики / Е. И. Дубатовка [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2017. – Т. 61, № 6. – С. 50–57.
9. Экспериментальное изучение физико-химических, фармакокинетических свойств и степени безопасности комплексного препарата стрептокиназы на основе фибрин-специфичных липосом / И. Л. Лутик [и др.] // *Кардиология в Беларуси*. – 2019. – Т. 11, № 5. – С. 729–743.
10. Development and characterization of site specific target sensitive liposomes for the delivery of thrombolytic agents / B. Vaidya [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2011. – Vol. 403, № 1–2. – P. 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.028>
11. Fibrin-specific liposomes as a potential method of delivery of the thrombolytic preparation streptokinase / I. E. Adzerikho [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2022. – Т. 53, № 2. – С. 313–320. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02614-0>
12. Влияние липосомальной формы стрептокиназы на образование Д-димеров / Е. И. Дубатовка [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. – 2016. – Т. 60, № 6. – С. 54–58.
13. Bradford, M. M. A rapid and sensitive method for the estimation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M. Bradford // *Anal. Biochem.* – 1976. – Vol. 72, № 1–2. – P. 248–254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
14. Compton, S.J. Mechanism of dye response and interference in the Bradford protein assay / S. J. Compton, G. G. Jones // *Anal. Biochem.* – 1985. – Vol. 151, № 2. – P. 369–374. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90190-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90190-3)
15. Efficiency of targeted delivery of streptokinase based on fibrin-specific liposomes in the in vivo experiment / I. E. Adzerikho [et al.] // *Drug Deliv. Transl. Res.* – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 811–821. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01242-2>

16. The preparation of human fibrinolysin (plasmin) / J. T. Sgouris [et al.] // *Vox. Sang.* – 1960. – Vol. 5, № 4. – P. 357–376. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1960.tb03750.x>
17. Temperature-sensitive liposome-mediated delivery of thrombolytic agents / V. Saxena [et al.] // *Int. J. Hypertherm.* – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 67–73. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.991428>
18. The use of PEGylated liposomes to prolong circulation lifetimes of tissue plasminogen activator / J.-Y. Kim [et al.] // *Biomaterials.* – 2009. – Vol. 30, № 29. – P. 5751–5756. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.07.021>
19. Wang Y. J., Pearlman R. *Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs. Pharmaceutical biotechnology* / Y. J. Wang, R. Pearlman. – New York; London: Plenum press, 1993. – 353 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1236-7>
20. Шалимов, С. А. Руководство по экспериментальной хирургии / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, Л. В. Кейсевич. – М.: Медицина, 1989. – 144 с.
21. Thrombus-targeted nanocarrier attenuates bleeding complications associated with conventional thrombolytic therapy / S. Absar [et al.] // *Pharm. Res.*, 2013. – Vol. 30. – P. 1663–1676. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1011-x>

References

1. Tarakhovsky Yu. S. *Intelligent lipid nanocontainers in targeted drug delivery*. Moscow, Publishing house LKI, 2011. 280 p. (in Russian).
2. Greineder C. F., Howard M. D., Carnemolla R., Cines D., Muzykantov V. Advanced drug delivery systems for anti-thrombotic agents. *Blood*, 2013, vol. 122, no. 9, pp. 1565–1575. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-453498>
3. Varna M., Juenet M., Bayles R., Mazighi M., Chauvierre C., Letourneur D. Nanomedicine as a strategy to fight thrombotic diseases. *Future Science OA*, 2015, vol. 1, no. 4. <https://doi.org/10.4155/fso.15.46>
4. Koudelka S., Mikulik R., Mašek J., Raška M., Turánek Knotigová P., Miller A. D., Turánek J. Liposomal nanocarriers for plasminogen activators. *Journal of Controlled Release*, 2016, vol. 227, no. 10, pp. 45–57. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.02.019>
5. Maherani B., Arab-Tehrany E., Mozafari M. R., Gaiani C., Linder M. Liposomes: A Review of Manufacturing Techniques and Targeting Strategies. *Current Nanoscience*, 2011, vol. 7, iss. 3, pp. 436–452. <https://doi.org/10.2174/157341311795542453>
6. Crommelin D. J. A., Hoogevest P., Storm G. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now? Now what? *Journal of Controlled Release*, 2020, vol. 318, pp. 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.023>
7. Krasnopolsky Yu. M., Balabanyan V. Yu., Shobolov D. L., Shvets V. I. Prospective clinical applications of nanosized drugs. *Russian Journal of General Chemistry*, 2013, vol. 83, pp. 2524–2540. <https://doi.org/10.1134/s1070363213120517>
8. Dubatouka K. I., Lutsik I. L., Cherniavsky E. A., Bondarenko E. S., Adzerikho I. E., Agabekov V. E. Preparation of complex formulations based on liposomal streptokinase and their pharmacokinetic characteristics. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2017, vol. 61, no. 6, pp. 50–57 (in Russian).
9. Lutik I. L., Vladimirskaya T. E., Chernyavsky E. A., Dubatouka E. I., Adzerikho I. E. Experimental study of the physicochemical, pharmacokinetic properties and degree of safety of a complex preparation of streptokinase based on fibrin-specific liposomes. *Cardiology in Belarus*, 2019, vol. 11, no. 5, pp. 729–743 (in Russian).
10. Vaidya B., Nayak M. K., Dash D., Agrawal G. P., Vyas S. P. Development and characterization of site specific target sensitive liposomes for the delivery of thrombolytic agents. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, vol. 403, no. 1–2, pp. 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.028>
11. Adzerikho I. E., Vladimirskaya T. E., Lutsik I. L., Dubatouka K. I., Agabekov V. E., Branovitskaya E. S., Chernyavsky E. A., Lugovska N. Fibrin-specific liposomes as a potential method of delivery of the thrombolytic preparation streptokinase. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2022, vol. 53, no. 2, pp. 313–320. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02614-0>
12. Dubatouka K. I., Agabekov V. E., Lutsik I. L., Yatsевич V. N., Adzerikho I. E. Effect of liposomal streptokinase on D-dimers formation. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2016, vol. 60, no. 6, pp. 54–58 (in Russian).
13. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the estimation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 1976, vol. 72, no. 1–2, pp. 248–254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
14. Compton S. J., Jones, G. G. Mechanism of dye response and interference in the Bradford protein assay. *Analytical Biochemistry*, 1985, vol. 151, no. 2, pp. 369–374. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90190-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90190-3)
15. Adzerikho I., Vladimirskaya T., Lutsik I., Dubatouka K., Agabekov V. Efficiency of targeted delivery of streptokinase based on fibrin-specific liposomes in the in vivo experiment. *Drug Delivery and Translational Research*, 2023, vol. 13, iss. 3, pp. 811–821. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01242-2>
16. Sgouris J. T., Inman J. K., McCall K. B., Hyndman L. A., Anderson H. D. The preparation of human fibrinolysin (plasmin). *Vox Sanguinis*, 1960, vol. 5, no. 4, pp. 357–376. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1960.tb03750.x>
17. Saxena V., Johnson C. G., Negussie A. H., Karun V. S., Dreher M. R., Wood B. J. Temperature-sensitive liposome-mediated delivery of thrombolytic agents. *International Journal of Hyperthermia*, 2015, vol. 31, no. 1, pp. 67–73. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.991428>
18. Kim J.-Y., Kim J.-K., Park J.-S., Byun Y., Kim C.-K. Biomaterials The use of PEGylated liposomes to prolong circulation lifetimes of tissue plasminogen activator. *Biomaterials*, 2009, vol. 30, no. 29, pp. 5751–5756. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.07.021>
19. Wang Y. J., Pearlman R. *Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs. Pharmaceutical biotechnology*. New York; London, Plenum press Publ, 1993. 353 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1236-7>

20. Shalimov S. A., Radzihovskij A. P., Kejsevich L. V. *Manual of experimental surgery*. Moscow, Meditsina Publ., 1989. 144 p. (in Russian).

21. Absar S., Nahar K., Y. Kwon M., Ahsan F. Thrombus-targeted nanocarrier attenuates bleeding complications associated with conventional thrombolytic therapy. *Pharmaceutical Research*, 2013, vol. 30, pp. 1663–1676. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1011-x>

Информация об авторах

Агабеков Владимир Енокович – академик, доктор химических наук, профессор, заведующий отделом. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-7218-3649>. E-mail: agabekov@ichnm.basnet.by

Адзерихо Игорь Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, Минск, Республика Беларусь). ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6572-8842>. E-mail: adzerikhoigor@mail.ru

Владимирская Татьяна Эрнстовна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, Минск, Республика Беларусь). ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-0777-192X>. E-mail: tan_2304@inbox.ru

Дубатовка Екатерина Ивановна – младший научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: d_katerina@tut.by

Жилкевич Алена Вячеславовна – младший научный сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alenazhilkevich@mail.ru

Лутик Ирина Леонидовна – младший научный сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lutik-irinka@yandex.by

Information about the author

Agabekov Vladimir E. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor. Head of the Department, Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-7218-3649>. E-mail: agabekov@ichnm.basnet.by

Adzerikho Igor E. – D. Sc. (Medicine), Professor. Belarusian State Medical University (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6572-8842>. E-mail: adzerikhoigor@mail.ru

Vladimirskaya Tat'yana E. – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Department. Belarusian State Medical University (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-0777-192X>. E-mail: tan_2304@inbox.ru

Dubatouka Katsiaryna I. – Junior Researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: d_katerina@tut.by

Zhilkevich Aliona V. – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alenazhilkevich@mail.ru

Lutik Iryna L. – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lutik-irinka@yandex.by

Е. Ю. Карпуть¹, И. И. Капустина², К. М. Табакмахер², Т. Н. Макарьева², А. А. Кича²,
Н. В. Иванчина², П. С. Дмитренко², Л. А. Калужский³, А. А. Гилеп¹

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
²Тихоокеанский институт биоорганической химии имени Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения
Российской академии наук, Владивосток, Россия
³Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, Москва, Россия

ЛИГАНД-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ CYP51 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В ОТНОШЕНИИ СТЕРОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ

Аннотация. Стероид-14 α -деметилазы CYP51 – представители крупного суперсемейства ферментов цитохромов P450, обнаруженные во всех царствах живых организмов и катализирующие реакцию 14 α -деметилирования ряда природных стероидов, включая ланостерин, обтузифолиол и 24,25-дигидроланостерин. CYP51 являются важными компонентами цепи биосинтеза стероидов у эукариот и по этой причине представляют одну из основных мишеней противогрибковой терапии. Ген, гомологичный стероид-14 α -деметилазе CYP51, также обнаружен в геноме *Mycobacterium tuberculosis*. При этом у *M. tuberculosis* отсутствует путь *de novo* биосинтеза стероидов. Консервативность CYP51 среди представителей рода *Mycobacterium* и колокализация в геноме с 3Fe-4S ферредоксином Rv0763c, который поддерживает его каталитическую активность *in vitro*, могут косвенно указывать на участие CYP51 в важном для микобактерий биохимическом процессе. С целью установления специфичности активного центра MTCYP51 в отношении различных соединений изопреноидной природы нами получен высокоочищенный белковый препарат MTCYP51 и с помощью методов спектрофотометрического титрования и поверхностного плазмонного резонанса проведены исследования взаимодействия MTCYP51 со стероидами из морских организмов, полученными в Тихоокеанском институте биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук. Исследованные соединения представляют собой широкий набор эволюционно древних изопреноидов. Результаты показали, что MTCYP51 способен связывать в активном центре разнообразные по структуре производные стероидов. Проведенные исследования позволяют предположить биологическую роль MTCYP51 для патогенных микобактерий, заключающуюся в связывании и возможном метаболизме экзогенных биорегуляторных изопреноидов в условиях *in vivo*.

Ключевые слова: стероид-14 α -деметилаза, изопреноиды, цитохром P450, микобактерии, туберкулез, гетерологическая экспрессия, высокоэффективная жидкостная хроматография, SPR-анализ, спектрофотометрическое титрование

Для цитирования. Лиганд-связывающие характеристики CYP51 *Mycobacterium tuberculosis* в отношении стероидных соединений из морских организмов / Е. Ю. Карпуть [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 235–245. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-235-245>

А. I. Karput's¹, I. I. Kapustina², K. M. Tabakmakher², T. N. Makarieva², A. A. Kicha², N. V. Ivanchina²,
P. S. Dmitrenok², L. A. Kaluzhskiy³, A. A. Gilep^{1,3}

¹Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

³Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

LIGAND-BINDING CHARACTERISTICS OF CYP51 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN RELATION TO MARINE STEROID COMPOUNDS

Abstract. CYP51 steroid-14 α -demethylases are members of a large superfamily of cytochrome P450 enzymes found in all kingdoms of living organisms, and catalyze the 14 α -demethylation reaction of a number of natural steroids, including lanosterol, obtusifolliol, and 24,25-dihydrolanosterol. CYP51 are important components of the eukaryotic steroid biosynthetic chain, and thus represent one of the main targets for antifungal therapy. A 14 α -demethylase CYP51 homologous gene has also been found in the genome of *Mycobacterium tuberculosis*. At the same time, *M. tuberculosis* lacks the *de novo* pathway for steroid biosynthesis. Conservation of CYP51 among the *Mycobacterium* genus and colocalization in the genome with 3Fe-4S ferredoxin Rv0763c, which maintains its catalytic activity *in vitro*, may indirectly indicate the involvement of MTCYP51 in a biochemical process important for mycobacteria. In order to characterize the specificity of the MTCYP51 active site to various compounds of isoprenoid nature, we obtained a highly purified MTCYP51 and, using spectrophotometric titration and surface plasmon resonance methods, studied the interaction of MTCYP51 with steroids from marine organisms obtained in

the Pacific Institute of Bioorganic Chemistry of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. The investigated compounds represent a wide range of evolutionarily ancient isoprenoids. The results showed that MTCYP51 is able to bind structurally diverse steroid derivatives in the active site. The conducted studies suggest the biological role of MTCYP51 for pathogenic mycobacteria, which consists in the binding and possible metabolism of exogenous bioregulatory isoprenoids *in vivo*.

Keywords: steroid-14 α -demethylase, isoprenoids, cytochrome P450, mycobacteria, tuberculosis, heterological expression, high-performance liquid chromatography, SPR-analysis, spectrophotometric titration

For citation. Karputs A. I., Kapustina I. I., Tabakmakher K. M., Makarieva T. N., Kicha A. A., Ivanchina N. V., Dmitrenok P. S., Kaluzhskiy L. A., Gilep A. A. Ligand-binding characteristics of CYP51 *Mycobacterium tuberculosis* in relation to marine steroid compounds. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryyya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 235–245 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-235-245>

Введение. Согласно отчету ВОЗ в 2021 г. 10,6 млн человек по всему миру заболели туберкулезом, количество умерших составило 1,6 млн человек. Было выявлено 450 тыс. новых случаев рифампицин-резистентного туберкулеза [1]. Туберкулез человека вызывается бациллами *Mycobacterium tuberculosis* (MT), чьей особенностью является уникальная структура клеточной стенки, которая обеспечивает исключительно прочный непроницаемый барьер для лекарств и играет фундаментальную роль в вирулентности.

Секвенирование генома MT позволило обнаружить наличие белка, гомологичного эукариотическим стероид-14 α -деметилазам [2, 3], что впоследствии было подтверждено экспериментально [4]. CYP51 – крупное высококонсервативное подсемейство ферментов цитохромов P450, которое представлено во всех царствах живых организмов [5] и обнаруживается в вирусных геномах [6]. Данные ферменты являются важными компонентами цепи биосинтеза стероидов у эукариот и катализируют отщепление 14 α -метильных групп ланостерина и 24-метилен-24,25-дигидроланостерина у грибов и дрожжей, обтузифолиола у растений и 24,25-дигидроланостерина у млекопитающих и по этой причине являются основными лекарственными мишенями для противогрибковой терапии. При этом в микобактериях отсутствуют пути биосинтеза стероидов, что может указывать на возможное участие MTCYP51 в метаболизме экзогенных молекул изопреноидной природы. Нокаут-эксперименты с использованием транспозонного мутагенеза показали, что MTCYP51 не является необходимым для роста микобактерий в условиях *in vitro* [7], при этом исследования *in vivo* и *ex vivo* на моделях (макрофаги, зараженные MT) не проводились. Следует учитывать, что, по-видимому, MTCYP51 не экспрессируется или экспрессируется на незначительном уровне в условиях *in vitro* [8].

Характерной особенностью паразитических облигатных организмов, подобных MT, является редуцирование генома, поэтому консервативность MTCYP51, а также его расположение в геноме у многих видов микобактерий рядом с геном 3Fe-4S ферредоксина Rv0763c [9], который поддерживает реакции с участием MTCYP51 в *in vitro* реконструированной системе и показывает сходный профиль экспрессии [8], может косвенно указывать на необходимость данного фермента для какого-либо важного физиологического процесса. Исследование лиганд-связывающих свойств MTCYP51 показало его способность связываться со многими видами стероидов [4, 10], в том числе с эстриолом [11]. Для понимания биологической роли MTCYP51 целесообразно расширить спектр потенциальных лигандов активного центра. В данной работе в качестве потенциальных лигандов MTCYP51 рассматриваются производные стероидов и стероидные гликозиды из морских организмов, так как они представляют собой широкий набор эволюционно древних изопреноидов, которые могут дать представление о природном субстрате MTCYP51. В качестве методов исследования взаимодействия MTCYP51 со стероидными молекулами были использованы методы спектрофотометрического титрования и поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Спектрофотометрическое титрование дает информацию о связывании лиганда с активным центром фермента, а метод SPR – о связывании лиганда с любой поверхностью молекулы белка. Последнее может быть использовано для поиска молекул, которые связываются в области взаимодействия цитохромов P450 с их редокс-партнерами. Данный тип соединений является перспективным для поиска ингибиторов P450, основанных на нарушении белок-белковых взаимодействий с редокс-партнерами. С использованием данного подхода (комбинация спектрофотомет-

рического титрования и SPR-анализа) нами ранее был идентифицирован потенциальный ингибитор белок-белкового взаимодействия цитохрома P450 CYP51A1 с его редокс-партнером – лютеолин 7,3'-дисульфатом [12]. Исходя из анализа полученной информации предложена гипотеза о том, что микобактериальные CYP51 участвуют в метаболизме экзогенных соединений изопреноидной природы в условиях *in vivo*, которые образуются в клетках организма человека и/или в микроорганизмах микробиоты.

Материалы и методы. *Гетерологическая экспрессия и очистка белка.* Экспрессионную плазмиду pTc99a со вставкой MTCYP51 (дикий тип) трансформировали в DH5a *E. coli*, единичные колонии инокулировали в 5 мл среды Lysogeny broth (LB) и растили в течение ночи. Далее клеточную культуру добавляли в 1 л Terrific Broth (TB) с добавлением пептона (4 г на 1 л TB), содержащую 100 мкг/мл ампициллина. Нарращивание клеточной культуры осуществляли в колбах Эрленмейера при 37 °С при интенсивной аэрации (180 об/мин, амплитуда вращения 25 мм) до OD₆₀₀ 0,8–1,0. Затем температуру уменьшали до 26 °С и индуцировали экспрессию добавлением 0,6 мМ ИПТГ, скорость перемешивания уменьшали до 120 об/мин и инкубировали клеточную культуру еще в течение 48 ч. В экспрессионную среду также добавляли 1,0 мМ δ-АЛК в качестве предшественника биосинтеза гема. Затем клетки осаждали центрифугированием (2 700 g, 20 мин, 4 °С), ресуспендировали в 50 мМ Tris-HCl (pH 7,4) с добавлением 300 мМ NaCl и 0,5 мМ ФМСФ (4 объема буфера на 1 объем клеток) и замораживали при –80 °С.

После размораживания к клеточной суспензии добавляли бензоназу (1 296 Ед на 100 мл клеточной суспензии). Клетки разрушались в гомогенизаторе высокого давления Emulsiflex C3 (Avestin, Канада), клеточные мембраны осаждали центрифугированием (95 000 g, 1 ч, 4 °С). Клеточный супернатант использовали для нанесения на колонку для металл-хелатной аффинной хроматографии HisTrap HP (Cytiva, США) объемом 5 мл, уравновешенную буфером А (50 мМ Tris-HCl (pH 7,4), 300 мМ NaCl). После промывки тем же буфером белок элюировали в градиентном режиме буфером Б (50 мМ Tris-HCl (pH 7,4), 300 мМ NaCl, 500 мМ имидазола). В полученные белковые фракции добавляли 2 мМ трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина. Для ионообменной хроматографии фракции со значениями спектрофотометрического индекса чистоты $i_{425/280} > 1,1$ добавляли буфером 10 мМ Tris-HCl (pH 7,4) до концентрации NaCl ~ 10 мМ и наносили на колонку HiTrap Q HP (Cytiva, США) объемом 5 мл для анионообменной хроматографии. После промывки буфером 10 мМ Tris-HCl (pH 7,4) белок элюировали в градиентном режиме буфером состава 50 мМ Tris-HCl (pH 7,4), 1 М NaCl. В полученные фракции с наиболее высоким спектрофотометрическим коэффициентом чистоты ($i_{417/280} > 1,5$) добавляли 2 мМ трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина и 15 % глицерина. Белковые фракции хранили при –80 °С до использования.

Определение чистоты и концентрации белка. Чистоту рекомбинантного MTCYP51 оценивали спектрофотометрически по отношению P450-специфического поглощения на длине волны 417 нм к поглощению общего белка на длине волны 280 нм и по результатам электрофоретического разделения в 12,5%-м полиакриламидном геле в денатурирующих условиях. В последнем случае степень чистоты рассчитывали денситометрически с помощью программного обеспечения (ПО) ImageJ 1.54f, полученное значение составило не менее 89 %. Концентрацию белка определяли спектрофотометрически по поглощению в максимуме полосы Core на 417 нм с использованием коэффициента молярной экстинкции $\epsilon_{417} = 117 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ для гемопротейна в низкоспиновом состоянии [13].

Масс-спектрометрия. Масс-спектрометрический анализ белка проводили с помощью метода МАЛДИ с детекцией по времени пролета на приборе Microflex LRF (Bruker Corporation, Германия). Пробоподготовка включала осаждение и промывку белка 100%-м ацетоном с последующим растворением твердого остатка в 70%-й муравьиной кислоте. В качестве матрицы использовали насыщенный раствор синапиновой кислоты, содержащий 0,1 % муравьиной кислоты. Белок и матрицу смешивали в соотношении 1 : 1 на лунке полированной стальной мишени MSP Polished Target Steel, 96 (Bruker Corporation, США) и оставляли высыхать на воздухе до образования равномерного слоя кристаллов. В качестве стандарта молекулярной массы использовали Protein Calibration Standard II (Bruker Corporation, США). После получения кристаллов записывали спектр в линейном режиме работы детектора.

Спектроскопическая характеристика белка. Абсолютный спектр поглощения МТСУР51 в УФ-видимой области записывали с помощью спектрофотометра малых объемов Nanodrop 2000 (ThermoFisher Scientific, США). Спектр восстановленного белка записывали после добавления небольшого количества дитионита натрия. Спектр поглощения СО-комплекса получали пропусканием монооксида углерода через раствор восстановленного белка в течение 1 мин. Спектрофотометрическое титрование проводили по стандартному протоколу [14] на двухлучевом спектрофотометре Cary 5000 UV–Vis NIR (Agilent Technologies, США) при 20 °С путем добавления к раствору очищенного МТСУР51 увеличивающейся концентрации лиганда с последующей записью спектра. Стоковые растворы соединений готовились в концентрации 10 мМ в ДМСО. Разностные спектры использовались для расчета разницы поглощения при каждой концентрации лиганда. График зависимости полученных значений изменения поглощения от концентрации лиганда применяли для определения равновесных констант диссоциации комплекса фермент-лиганд с помощью ПО Origin 2018 (OriginLab Corporation, США) по следующему уравнению:

$$A_{abs} = (A_{max} / 2E_t) \times (S + E_t + K_d) - \left(\left((S + E_t + K_d)^2 - (4 \times S \times E_t) \right)^{0.5} \right),$$

где A_{abs} – изменение поглощения при каждой концентрации лиганда, A_{max} – разница поглощения при насыщении лигандом, E_t – концентрация белка, S – концентрации лиганда, K_d – константа диссоциации комплекса фермент-лиганд [15].

Получение стероидов. Стероидные соединения **1–14** были выделены в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук согласно протоколам, аналогичным опубликованным ранее [16–22], из голотурии *Eupentacta fraudatrix*, морских звезд *Echinaster luzonicus*, *Anthenea sibogae*, *Anthenoides laevigatus*, *Choriaster granulatus* и *Archaster typicus*, а также морской губки *Halichondria vansoesti*. Чистота выделенных соединений была подтверждена методами ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопии (^1H и ^{13}C ЯМР) и масс-спектрометрии и соответствовала показателям чистоты образцов, описанным в цитируемых работах [16–22].

Биосенсорный SPR-анализ. SPR-анализ был выполнен при 25 °С с использованием оптического биосенсора Viacore 8K (GE Healthcare, США). В качестве рабочего буфера использовали HBS-N (10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, pH 7,4) (Cytiva, США). МТСУР51 был иммобилизован на поверхности стандартного оптического чипа CM5 серии S (Cytiva, США). Карбоксильные группы декстрана поверхности оптического чипа активировали с помощью инъекции смеси 0,2 М 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида и 0,05 М N-гидроксисукцинимиды в отношении 1 : 1 в течение 30 с со скоростью потока 15 мкл/мин. Далее 20 мкг/мл раствор МТСУР51 в 10 мМ ацетате натрия (pH 5,0) инжестировали в рабочий канал биосенсора с той же скоростью потока в течение 3 мин, после чего система промывалась рабочим буфером в течение 1 ч. Контрольный канал, в котором не производилась иммобилизация белка, использовался для коррекции эффектов неспецифического связывания аналитов с поверхностью чипа биосенсора.

Низкомолекулярные соединения растворялись в ДМСО для создания стоковой концентрации 10 мМ. Экспериментальные образцы соединений готовились в HBS-N буфере в концентрационном диапазоне 10–100 мкМ, финальная концентрация ДМСО составила 1 %. То же количество ДМСО добавлялось в рабочий буфер для снижения вклада объемных эффектов, вызванных разностью коэффициентов преломления рабочего буфера и экспериментального образца. Коэффициенты преломления рабочего буфера и экспериментальных проб выравнивались с помощью рефрактометра RX-5000 (Atago, Япония). При необходимости содержание растворителя в рабочем буфере корректировалось по формуле:

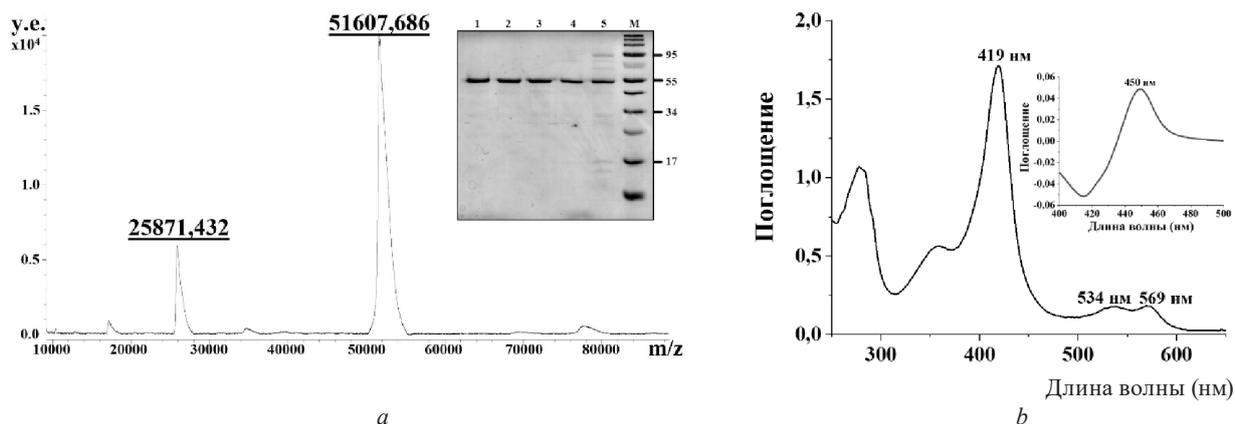
$$C(\text{ДМСО})_{\text{р.б.}} = C(\text{ДМСО})_{\text{образца}} \left(\frac{\eta_1 - \eta_2}{\eta_3 - \eta_2} \right),$$

где $C(\text{ДМСО})_{\text{р.б.}}$ – финальная концентрация ДМСО в рабочем буфере, $C(\text{ДМСО})_{\text{образца}}$ – концентрация ДМСО в экспериментальном образце, η_1 – коэффициент преломления экспериментального образца, η_2 – коэффициент преломления HBS-N буфера, η_3 – коэффициент преломления HBS-N буфера, содержащего ДМСО в концентрации, равной экспериментальному образцу.

Для оценки равновесной константы диссоциации K_d МТСУР51 с низкомолекулярными соединениями раствора соединений в концентрационном диапазоне 10–100 мкМ последовательно инжестировались в систему биосенсора в течение 5 мин, регистрацию распада образовавшегося комплекса проводили в течение 10 мин, скорость потока составляла 30 мкл/мин. Между инъекциями образцов соединений поверхность чипа регенерировали двукратной инъекцией регенерирующего раствора состава 2 М NaCl, 1 % CHAPS в течение 20 с при скорости потока 35 мкл/мин.

Полученные данные были обработаны в программе BIAevaluation Software v 4.1.1 (GE Healthcare, США) с использованием модели расчета Steady state [23] и Two-state (conformational change) binding [24]. Итоговое значение K_d получали из расчетной математической функции, характеризующейся минимальным параметром χ^2 .

Результаты и их обсуждение. *Гетерологическая экспрессия и очистка белка.* После двух последовательных очисток методами металл-хелатной аффинной на Ni^{2+} -NTA сорбенте и анионообменной хроматографии был получен МТСУР51 в количестве 31,5 мг с 1 л культуральной среды. Продуцируемый *E. coli* МТСУР51 имеет типичный CO-P450 спектр поглощения (вставка на рисунке, *b*). Электрофоретический анализ показал наличие полосы с молекулярной массой около 50 кДа (вставка на рисунке, *a*), МАЛДИ-ТОФ анализ фракций очищенного СУР51 показал наличие основного пика с массой 51,6 кДа (рисунок, *a*), что соответствует расчетной теоретической массе апофермента 51,6 кДа. Абсолютный спектр поглощения окисленного МТСУР51 в отсутствие субстрата показал наличие пика Соре на 419 нм и α - и β -полос на 569 и 535 нм, что характерно для спектра поглощения низкоспиновой формы Р450 (рисунок, *b*).



Результаты физико-химической характеристики полученного препарата рекомбинантного МТСУР51: *a* – МАЛДИ-ТОФ анализ фракции МТСУР51 после очистки, во вставке показана электрофореграмма фракций МТСУР51 после разделения в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях; 1–5 — фракции белка, полученные после анионообменной хроматографии, М – маркер молекулярного веса; *b* – абсолютный спектр поглощения фракции МТСУР51 после очистки; во вставке показан абсолютный спектр поглощения карбонильного комплекса МТСУР51

Purification and characterization of MTCYP51: *a* – MALDI-TOF analysis of the MTCYP51 fraction after purification; the inset shows the electropherogram of MTCYP51 fractions after purification in polyacrylamide gel under denaturing conditions; 1–5 – protein fractions obtained after anion exchange chromatography, M – molecular weight standard; *b* – Absolute absorption spectrum of the MTCYP51 fraction after purification; the inset shows the absolute absorption spectrum of the MTCYP51 carbonyl complex

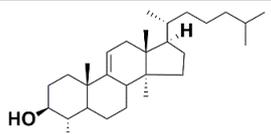
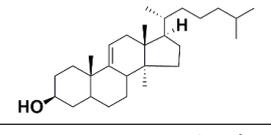
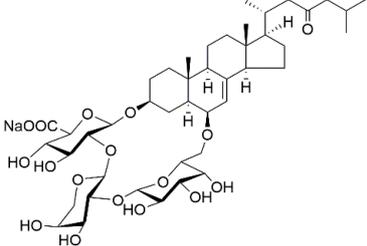
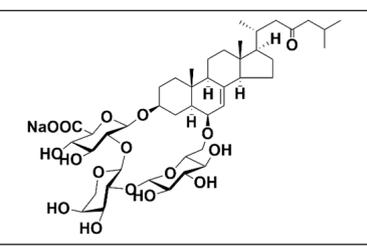
Получение стероидов. В ходе данной работы были получены 14 соединений стероидной природы из голотурии *Eupentacta fraudatrix*, морских звезд *Echinaster luzonicus*, *Anthenea sibogae*, *Anthenoides laevigatus*, *Choriaster granulatus* и *Archaster typicus*, а также морской губки *Halichondria vansoesti*, принадлежащие к разным структурным классам [16–22]. Так, были изучены два метилстерина, пять полигидроксилированных стероидов, один трисульфатированный галогенированный стероид, два полигидроксистероидных монозида, один полигидроксистероидный биозид, два циклических гликозида и один стероидный биозид редкой структурной группы.

Биосенсорный SPR-анализ. МТСУР51 был иммобилизован на поверхность оптического чипа. Уровень иммобилизации составил 1 413 RU. С помощью SPR-анализа было показано взаимодействие МТСУР51 с соединениями **2, 4, 8–14**. Равновесные константы диссоциации комплексов представлены в таблице.

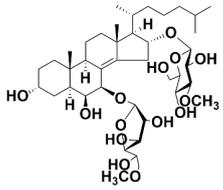
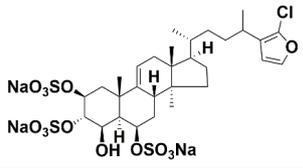
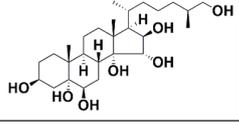
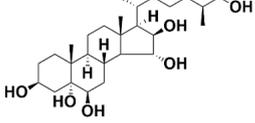
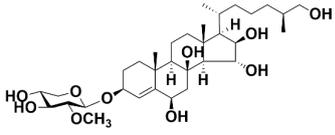
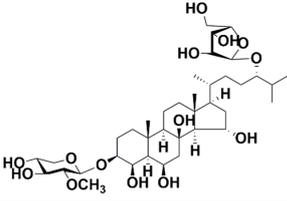
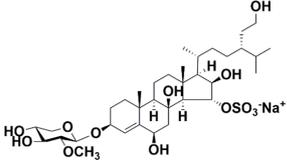
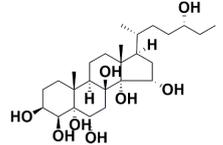
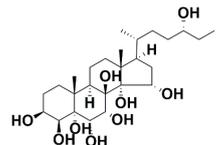
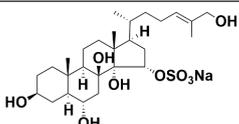
Анализ связывания лигандов с МТСУР51. Связывание лиганда с активным центром цитохрома P450 сопровождается переходом белка из низкоспиновой в высокоспиновую форму, что отражается в наличии специфических максимумов и минимумов в разностных спектрах поглощения [25]. Амплитуда разницы поглощений на данных длинах волн пропорциональна содержанию комплекса P450-лиганд и позволяет рассчитать константу диссоциации K_d комплекса фермент-лиганд (см. табл.). Титрование осуществляли до насыщающей концентрации лиганда, что сопровождается прекращением увеличения ΔA_{\max} , или (для соединений **4, 8** и **9**) до такой концентрации лиганда, при которой наблюдалось помутнение раствора, что, вероятно, было вызвано достижением предела растворимости данных соединений в используемом буферном растворе. Соединения **2–5, 7–9, 11, 14** проявляли субстратоподобный тип связывания с МТСУР51 с характерными максимумом и минимумом поглощения на ~ 380 и ~ 420 нм соответственно. Для соединения **6** наблюдали нетипичную картину связывания: первоначально положения максимума и минимума поглощения соответствовали ответу типа I, однако при дальнейшем увеличении концентрации лиганда максимум сместился на ~ 440 нм, а минимум – на ~ 417 нм. Общий вид итогового спектра напоминает ответ типа II, характерный для ингибиторов, однако экстремумы сильно смещены в сторону больших длин волн. При этом по результатам SPR-анализа

Результаты спектрофотометрического титрования и SPR-анализа по оценке связывания производных стероидов из морских организмов с активным центром МТСУР51

The results of spectrophotometric titration and SPR-analysis of the binding of steroid derivatives from marine organisms to the active site of МТСУР51

Название (источник)	Структурная формула	Тип спектрального ответа ΔA_{\max} , K_d , мкМ	Модель расчета (SPR) K_d , мкМ
4,14- Δ^9 -Диметилстерин (<i>Eupentacta fraudatrix</i>)		н. с. и.* н. о.**	н. о.
14- Δ^9 -Метилстерин (<i>Eupentacta fraudatrix</i>)		Тип I 0,0214 1,56 \pm 0,7	two-state 98,7 \pm 10,1
Лузоникиозид А (<i>Echinaster luzonicus</i>)		Тип I 0,0457 6,4 \pm 1,0	н. о.
Лузоникиозид D (<i>Echinaster luzonicus</i>)		Тип I 0,0333 4,1 \pm 0,8	steady-state 111,0 \pm 13,3

Окончание таблицы

Название (источник)	Структурная формула	Тип спектрального ответа $\Delta A_{\max} K_D$, мкМ	Модель расчета (SPR) K_D , мкМ
Антенозид Q (<i>Anthenea sibogae</i>)		Тип I 0,0238 3,6 ± 0,5	н. о.
Хлоротопсентиастерин сульфат D (<i>Halichondria vansoesti</i>)		Атипичный спектр н. о.	н. о.
(25S)-5α-холестан-3β,5,6β,14,15α,16β,26-гептаол (<i>Anthenoides laevigatus</i>)		Тип I 0,0099 н. о.	н. о.
(25S)-5α-холестан-3β,5,6β,15α,16β,26-гексаол (<i>Anthenoides laevigatus</i>)		Тип I 0,0321 5,9 ± 0,8	steady-state 77,0 ± 10,0
Эхинастерозид С (<i>Choriaster granulatus</i>)		Тип I 0,0304 38,1 ± 5,3	two-state 106,0 ± 11,7
Гранулатозид А (<i>Choriaster granulatus</i>)		н. с. и. н. о.	steady-state 179,0 ± 23,3
Эхинастерозид В (<i>Choriaster granulatus</i>)		Тип I 0,0296 5,6 ± 0,4	two-state 5,3 ± 0,6
(24R)-27-нор-5α-холестан-3β,4β,5,6α,8,14,15α,24-октаол (<i>Archaster typicus</i>)		н. с. и. н. о.	two-state 0,7 ± 0,1
(24R)-27-нор-5α-холестан-3β,4β,5,6α,7α,8,14,15α,24-нонаол (<i>Archaster typicus</i>)		н. с. и. н. о.	two-state 1,4 ± 0,2
5α-холест-24-ен-3β,6α,8,14,15α,26-гексаол 15-O-сульфат (<i>Archaster typicus</i>)		Тип I 0,0294 15,6 ± 3,2	two-state 3,9 ± 0,5

*н. с. и. – нет спектральных изменений

**н. о. – не определено

связывания для данной молекулы не наблюдается, что может свидетельствовать о взаимодействии с активным центром при сохранении исходного объема молекулы белка. Соединения **10**, **12** и **13**, по-видимому, не связываются с активным центром белка, так как отсутствует спектральный ответ, однако для соединений **12** и **13** по данным SPR наблюдается связывание с высокой аффинностью, что может свидетельствовать о взаимодействии молекулы с поверхностью белка. Соединение **1** обладает структурным сходством с ланостеролом, который демонстрирует субстратоподобный тип спектрального ответа с МТСУР51 и является природным субстратом СУР51 грибов, но данные спектрофотометрического титрования показали отсутствие взаимодействия. Данный факт может объясняться отсутствием одной метильной группы у С4-атома, при этом для соединения **2**, у которого метильные группы в этом положении отсутствуют, связывание наблюдается. Для соединений **3** и **5** при наличии спектрального ответа наблюдается отсутствие детектируемого взаимодействия по данным SPR-анализа, что также может свидетельствовать о связывании с активным центром при сохранении исходного объема молекулы белка. Для соединений **4**, **8**, **9**, по-видимому, разница в значениях констант, полученных двумя методами, может быть обусловлена взаимодействием молекул с поверхностью белка за счет гидрофильных областей молекулы, которые имеются у соединений **4** и **8**. Для соединения **7** не было зафиксировано значимых спектральных изменений при титровании и не было обнаружено взаимодействия при SPR, что, вероятно, обусловлено большим количеством гидроксильных групп в структуре. В случае соединений **11** и **14** с высокой долей вероятности можно утверждать, что происходит связывание молекул в активном центре, что обусловлено низкими значениями K_d , полученных обоими методами анализа. Примечательно, что общей особенностью для данных молекул является наличие сульфогруппы в С15-положении стероидного кольца. Можно предположить, что сульфогруппа участвует в ионном взаимодействии с остатком Н259 активного центра МТСУР51, для которого ранее было показано участие во взаимодействии с азолсодержащим лигандом МТСУР51 4-фенилимидазолом [26]. Важно отметить, что без получения кристаллической структуры нельзя предположить ориентацию молекул в активном центре. Кроме того, только часть исследуемой молекулы может быть связана активным центром, другая часть может быть расположена в канале доступа субстрата или даже на поверхности фермента, что может, в частности, являться одним из объяснений различия показанных K_d для спектрального титрования и биосенсорного SPR-анализа. Для более глубокого понимания особенностей строения активного центра МТСУР51 и его связывания с лигандами необходимо получение трехмерных структур.

Спектр изопреноидных соединений, присутствующих в организме человека, огромен, при этом структуры большинства из них неизвестны. Наличие большого количества молекул различных изопреноидов в организме человека обусловлено многообразием эндогенных биосинтетических путей метаболизма изопреноидов в организме человека, вторичным метаболизмом эндогенных стероидов микробиотой, а также метаболизмом микробиотой и организмом человека изопреноидов, содержащихся в продуктах питания. В последнее время показана важная роль оксистероидов в регуляции иммунной системы. Следует отметить, что в значительной степени изучена лишь роль эндогенных стероидов человека в данных процессах. При этом до конца неизвестна значимость действия продуктов метаболизма изопреноидов ферментами микробиоты на иммунную систему человека, а также роль многообразных экзогенных изопреноидов. По этой причине в рамках работы было важно оценить спектр потенциальных природных лигандов данного орфанного фермента микобактерий. В связи с этим можно предположить, что одной из возможных биологических функций МТСУР51 является метаболизм различных по структуре производных стероидов. Наиболее вероятно, что данный метаболизм направлен на инактивацию иммуноактивных изопреноидов и цитотоксичных для микобактерий соединений.

Заключение. Результаты исследований показали, что МТСУР51 способен связывать в активном центре фермента разнообразные по структуре производные стероидов. Ранее было показано, что микобактериальные цитохромы Р450 участвуют в метаболизме ряда иммуноактивных стероидов человека, включая оксистероиды и производные витамина D [27, 28]. Предполагается, что такая активность цитохромов Р450 является одной из форм обеспечения защиты микобактерий от действия компонентов иммунной системы. Транслируя данную информацию на МТСУР51, мы предполагаем, что данный фермент участвует в метаболизме соединений, которые структур-

но близки к биосинтетическим предшественникам С27-стероидов, относящихся к группе иммуноактивных изопреноидов или обладающих цитотоксическими свойствами в отношении микобактерий.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта БРФФИ № X23РНФ-090 и гранта РНФ № 23-44-10009, <https://rscf.ru/project/23-44-10009>

Acknowledgements. The study was financially supported by the BRFFR grant no. X23RNF-090 and the Russian Science Foundation grant no. 23-44-10009, <https://rscf.ru/project/23-44-10009>

Список использованных источников

1. Global Tuberculosis Report, 2022 / World Health Organization. – Geneva: World Health organization, 2022. – 68 p.
2. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S. T. Cole [et al.] // Nature. – 1998. – Vol. 393, № 6685. – P. 537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>
3. CYP51-like gene of *Mycobacterium tuberculosis* actually encodes a P450 similar to eukaryotic CYP51 / Y. Aoyama [et al.] // J. Biochem. – 1998. – Vol. 124, № 4. – P. 694–696. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022167>
4. Characterization and catalytic properties of the sterol 14 α -demethylase from *Mycobacterium tuberculosis* / A. Belamine [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96, № 16. – P. 8937–8942. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.8937>
5. Strushkevich, N. Structural basis of human CYP51 inhibition by antifungal azoles / N. Strushkevich, S. A. Usanov, H.-W. Park // J. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 397, № 4. – P. 1067–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.01.075>
6. Lamb, D. C. The first virally encoded cytochrome p450 / D. C. Lamb [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, № 16. – P. 8266–8269. <https://doi.org/10.1128/JVI.00289-09>
7. Comprehensive essentiality analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* genome via saturating transposon mutagenesis / M. A. DeJesus [et al.] // mBio. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02133-16>
8. Transcriptional adaptation of drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis* in mice [Electronic Resource] / E. A. Wynn [et al.] // bioRxiv [Preprint]. – 2023, March 08. – Mode of access: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.03.06.531356v2>. <https://doi.org/10.1101/2023.03.06.531356>
9. Structural insights into 3Fe–4S ferredoxins diversity in *M. tuberculosis* highlighted by a first redox complex with P450 / A. Gilep [et al.] // Front. Mol. Biosci. – 2023. – Vol. 9. – P. 1–15. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1100032>
10. X-ray structure of 4, 4'-dihydroxybenzophenone mimicking sterol substrate in the active site of sterol 14 α -demethylase (CYP51) / A. N. Eddine [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, № 22. – P. 15152–15159. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801145200>
11. Estriol bound and ligand-free structures of sterol 14 α -demethylase / L. M. Podust [et al.] // Structure. – 2004. – Vol. 12, № 11. – P. 1937–1945. <https://doi.org/10.1016/j.str.2004.08.009>
12. Human lanosterol 14- α demethylase (CYP51A1) Is a putative target for natural flavonoid luteolin 7, 3'-disulfate / L. Kaluzhskiy [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 8. – P. 2237. <https://doi.org/10.3390/molecules26082237>
13. CYP51 from *Trypanosoma brucei* is obtusifoliol-specific / G. I. Lepesheva [et al.] // Biochemistry. – 2004. – Vol. 43, № 33. – P. 10789–10799. <https://doi.org/10.1021/bi048967t>
14. Schenkman, J. B. Spectral analyses of cytochromes P450 / J. B. Schenkman, I. Jansson // Methods Mol. Biol. – 2006. – Vol. 320. – P. 11–18. <https://doi.org/10.1385/1-59259-998-2:11>
15. The structure of *Mycobacterium tuberculosis* CYP125: molecular basis for cholesterol binding in a P450 needed for host infection / K. J. McLean [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, № 51. – P. 35524–35533. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.032706>
16. Biosynthetic studies of marine lipids. 42. Biosynthesis of steroid and triterpenoid metabolites in the sea cucumber *Eupentacta fraudatrix* / T. N. Makarieva [et al.] // Steroids. – 1993. – Vol. 58, № 11. – P. 508–517. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(93\)90026-j](https://doi.org/10.1016/0039-128x(93)90026-j)
17. Cyclic steroid glycosides from the starfish *Echinaster luzonicus*: Structures and immunomodulatory activities / A. A. Kicha [et al.] // J. Nat. Prod. – 2015. – Vol. 78, № 6. – P. 1397–1405. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00332>
18. Six new polyhydroxysteroidal glycosides, anthenosides S1–S6, from the starfish *Anthenea sibogae* / A. A. Kicha [et al.] // Chem. Biodiver. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700553>
19. Unusual polyhydroxylated steroids from the starfish *Anthenoides laevigatus*, collected of the coastal waters of Vietnam / A. A. Kicha [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 6. – P. 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25061440>
20. Granulosides D, E and other polar steroid compounds from the starfish *Choriaster granulatus*. Their immunomodulatory activity and cytotoxicity / N. V. Ivanchina [et al.] // Nat. Prod. Res. – 2019. – Vol. 33, № 18. – P. 2623–2630. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1463223>
21. Highly hydroxylated steroids of the starfish *Archaster typicus* from the Vietnamese waters / N. V. Ivanchina [et al.] // Steroids. – 2010. – Vol. 75, № 12. – P. 897–904. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.05.012>
22. Tabakmakher, K. M. New trisulfated steroids from the Vietnamese marine sponge *Halichondria vansoesti* and their PSA expression and glucose uptake inhibitory activities / K. M. Tabakmakher [et al.] // Mar. Drugs. – 2019. – Vol. 17, № 8. – P. 445. <https://doi.org/10.3390/md17080445>
23. Biosensor-surface plasmon resonance methods for quantitative analysis of biomolecular interactions / F. A. Tanius [et al.] // Methods Cell Biol. – 2008. – Vol. 84. – P. 53–77. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(07\)84003-9](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(07)84003-9)
24. Lipschultz, C. A. Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance / C. A. Lipschultz, Y. Li, S. Smith-Gill // Methods. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 310–318. <https://doi.org/10.1006/meth.1999.0924>
25. Schenkman, J. B. Substrate interaction with cytochrome P-450 / J. B. Schenkman, S. G. Sligar, D. L. Cinti // Pharmacol. Ther. – 1981. – Vol. 12, № 1. – P. 43–71. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(81\)90075-9](https://doi.org/10.1016/0163-7258(81)90075-9)

26. Podust, L. M. Crystal structure of cytochrome P450 14 α -sterol demethylase (CYP51) from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with azole inhibitors / L. M. Podust, T. L. Poulos, M. R. Waterman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98, № 6. – P. 3068–3073. <https://doi.org/10.1073/pnas.061562898>
27. Metabolic fate of human immunoactive sterols in *Mycobacterium tuberculosis* / T. Varaksa [et al.] // J. Mol. Biol. – 2021. – Vol. 433, № 4. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.166763>
28. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* enzyme involved in vitamin D and 7-dehydrocholesterol metabolism / A. V. Vasilevskaya [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2017. – Vol. 169. – P. 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.05.021>

References

- World Health organization. *Global tuberculosis report 2022*. Geneva, 2022.
- Cole, S. T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D. E., Gordon S. V. [et al.]. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, no. 6685, pp. 537–544. <https://doi.org/10.1038/31159>
- Aoyama Y., Horiuchi T., Gotoh O., Noshiro M., Yoshida Y. CYP51-like gene of *Mycobacterium tuberculosis* actually encodes a P450 similar to eukaryotic CYP51. *Journal of Biochemistry*, 1998, vol. 124, no. 4, pp. 694–696. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022167>
- Bellamine A., Mangla A. T., Nes W. D., Waterman M. R. Characterization and catalytic properties of the sterol 14 α -demethylase from *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1999, vol. 96, no. 16, pp. 8937–8942. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.8937>
- Strushkevich, N., Usanov S. A., Park H.-W. Structural basis of human CYP51 inhibition by antifungal azoles. *Journal of Molecular Biology*, 2010, vol. 397, no. 4, pp. 1067–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.01.075>
- Lamb D. C., Lei L., Warrilow A. G. S., Lepesheva G. I., Mullins J. G. L., Waterman M. R., Kelly S. L. The first virally encoded cytochrome p450. *Journal of Virology*, 2009, vol. 83, no. 16, pp. 8266–8269. <https://doi.org/10.1128/jvi.00289-09>
- DeJesus M. A., Gerrick E. R., Xu W., Park S. W., Long J. E., Boutte C. C., Rubin E. J. [et al.]. Comprehensive essentiality analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* genome via saturating transposon mutagenesis. *mBio*, 2017, vol. 8, no. 1, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1128/mBio.02133-16>
- Wynn E. A., Dide-Agossou C., Reichlen M., Rossmassler K., Mubarak R. A., Reid J. J., Tabor S. T. [et al.]. Transcriptional adaptation of drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *bioRxiv* [Preprint], 2023, March 08. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.03.06.531356v2>. <https://doi.org/10.1101/2023.03.06.531356>
- Gilep A., Varaksa T., Bukhdruker S., Kavaleuski A., Ryzhykau Y., Smolskaya S., Sushko T. Structural insights into 3Fe–4S ferredoxins diversity in *M. tuberculosis* highlighted by a first redox complex with P450. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2023, vol. 9, pp. 1–15. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1100032>
- Eddine A. N., Kries J. P., Podust M. V., Warriar T., Kaufmann S. H. E., Podust L. M. X-ray structure of 4, 4'-dihydroxybenzophenone mimicking sterol substrate in the active site of sterol 14 α -demethylase (CYP51). *Journal of Biological Chemistry*, 2008, vol. 283, no. 22, pp. 15152–15159. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801145200>
- Podust L. M., Yermalitskaya L. V., Lepesheva G. I., Podust V. N., Dalmasso E. A., Waterman M. R. Estriol bound and ligand-free structures of sterol 14 α -demethylase. *Structure*, 2004, vol. 12, no. 11, pp. 1937–1945. <https://doi.org/10.1016/j.str.2004.08.009>
- Kaluzhskiy L., Ershov P., Yablokov E., Shkel T., Grabovec I., Mezentsev Y., Gnedenko O. [et al.]. Human lanosterol 14-alpha demethylase (CYP51A1) Is a putative target for natural flavonoid luteolin 7, 3'-disulfate. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 8, pp. 2237. <https://doi.org/10.3390/molecules26082237>
- Lepesheva G. I., Nes W. D., Zhou W., Hill G. C., Waterman M. R. CYP51 from *Trypanosoma brucei* is obtusifoliol-specific. *Biochemistry*, 2004, vol. 43, no. 33, pp. 10789–10799. <https://doi.org/10.1021/bi048967t>
- Schenkman J. B., Jansson I. Spectral analyses of cytochromes P450. *Methods in molecular biology*, 2006, vol. 320, pp. 11–18. <https://doi.org/10.1385/1-59259-998-2:11>
- McLean K. J., Lafite P., Levy C., Cheesman M. R., Mast N., Pikuleva I. A., Leys D., Munro A. W. The structure of *Mycobacterium tuberculosis* CYP125: molecular basis for cholesterol binding in a P450 needed for host infection. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, vol. 284, no. 51, pp. 35524–35533. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.032706>
- Makarieva T. N., Stonik V. A., Kapustina I. I., Boguslavsky V. M., Dmitrenko A. S., Kalinin V. I., Cordeiro M. L., Djerassi C. Biosynthetic studies of marine lipids. 42. Biosynthesis of steroid and triterpenoid metabolites in the sea cucumber *Eupentacta fraudatrix*. *Steroids*, 1993, vol. 58, no. 11, pp. 508–517. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(93\)90026-j](https://doi.org/10.1016/0039-128x(93)90026-j)
- Kicha A. A., Kalinovsky A. I., Malyarenko T. V., Ivanchina N. V., Dmitrenok P. S., Menchinskaya E. S., Yurchenko E. A. [et al.]. Cyclic steroidal glycosides from the starfish *Echinaster luzonicus*: Structures and immunomodulatory activities. *Journal of Natural Products*, 2015, vol. 78, no. 6, pp. 1397–1405. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00332>
- Kicha A. A., Ha D. T., Ivanchina N. V., Malyarenko T. V., Kalinovsky A. I., Dmitrenok P. S., Ermakova S. P. Six new polyhydroxysteroidal glycosides, anthenosides S1–S6, from the starfish *Anthena sibogae*. *Chemistry & Biodiversity*, 2018, vol. 15, no. 3, pp. 1–12. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700553>
- Kicha A. A., Ha D. T., Malyarenko T. V., Kalinovsky A. I., Popov R. S., Malyarenko O. S., Thuy Tran T. T. Unusual polyhydroxylated steroids from the starfish *Anthenoides laevigatus*, collected of the coastal waters of Vietnam. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 6, pp. 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25061440>
- Ivanchina N. V., Kicha A. A., Malyarenko T. V., Ermolaeva S. D., Yurchenko E. A., E. A. Pislyagin, Minh C. V., Dmitrenok P. S. Granulosides D, E and other polar steroid compounds from the starfish *Choriaster granulatus*. Their immunomodulatory activity and cytotoxicity. *Natural Product Research*, 2019, vol. 33, no. 18, pp. 2623–2630. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1463223>

21. Ivanchina N. V., Kicha A. A., Huong T. T. T., Kalinovskiy A. I., Dmitrenok P. S., Agafonova I. G., Long P. Q., Stonik V. A. *Steroids*, 2010, vol. 75, no. 12, pp. 897–904. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.05.012>
22. Tabakmakher K. M., Makarieva T. N., Denisenko V. A., Popov R. S., Dmitrenok P. S., Dyshlovoy S. A., Grebnev B. B. New trisulfated steroids from the Vietnamese marine sponge *Halichondria vansomesti* and their PSA expression and glucose uptake inhibitory activities. *Marine Drugs*, 2019, vol. 17, no. 8, pp. 455. <https://doi.org/10.3390/md17080445>
23. Tanious F. A., Nguyen B., Wilson W. D. Biosensor-surface plasmon resonance methods for quantitative analysis of biomolecular interactions. *Methods in Cell Biology*, 2008, vol. 84, pp. 53–77. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(07\)84003-9](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(07)84003-9)
24. Lipschultz C. A., Li Y., Smith-Gill S. Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance. *Methods*, 2000, vol. 20, no. 3, pp. 310–318. <https://doi.org/10.1006/meth.1999.0924>
25. Schenkman J. B., Sligar S. G., Cinti D. L. Substrate interaction with cytochrome P-450. *Pharmacology & Therapeutics*, 1981, vol. 12, no. 1, pp. 43–71. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(81\)90075-9](https://doi.org/10.1016/0163-7258(81)90075-9)
26. Podust L. M., Poulos T. L., Waterman M. R. Crystal structure of cytochrome P450 14 α -sterol demethylase (CYP51) from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with azole inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, vol. 98, no. 6, pp. 3068–3073. <https://doi.org/10.1073/pnas.061562898>
27. Varaksa T., Bukhdruker S., Grabovec I., Marin E., Kavaleuski A., Gusach A., Kovalev K. [et al.]. Metabolic fate of human immunoactive sterols in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Molecular Biology*, 2021, vol. 433, no. 4, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.166763>
28. Vasilevskaya A. V., Yantsevich A. V., Sergeev G. V., Lemish A. P., Usanov S. A., Gilep A. A. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* enzyme involved in vitamin D and 7-dehydrocholesterol metabolism. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, vol. 169, pp. 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.05.021>

Информация об авторах

Карпуть Елена Юрьевна – младший научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alena.karputs@gmail.com

Капустина Ирина Ивановна – кандидат химических наук, научный сотрудник. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (пр-т 100 лет Владивостоку, 159, 690022, Владивосток, Российская Федерация). E-mail: ikapust@rambler.ru

Табакмахер Ксения Михайловна – кандидат химических наук, научный сотрудник. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (пр-т 100 лет Владивостоку, 159, 690022, Владивосток, Российская Федерация). E-mail: tabakmakher_km@piboc.dvo.ru

Макарьева Татьяна Николаевна – доктор химических наук, главный научный сотрудник. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (пр-т 100 лет Владивостоку, 159, 690022, Владивосток, Российская Федерация). E-mail: makarieva@piboc.dvo.ru

Кича Алла Анатольевна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (пр-т 100 лет Владивостоку, 159, 690022, Владивосток, Российская Федерация). E-mail: kicha@piboc.dvo.ru

Иванчина Наталья Владимировна – кандидат химических наук, заведующий лабораторией. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (пр-т 100 лет Владивостоку, 159, 690022, Владивосток, Российская Федерация). E-mail: ivanchina@piboc.dvo.ru

Дмитренко Павел Сергеевич – доктор химических наук, директор. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (пр-т 100 лет Владивостоку, 159, 690022, Владивосток, Российская Федерация). E-mail: paveldmt@piboc.dvo.ru

Калужский Леонид Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник. Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича (ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, 119121, Москва, Российская Федерация). E-mail: leonid.kaluzhskiy@ibmc.msk.ru

Гилеп Андрей Александрович – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: agilep@yahoo.com

Information about the authors

Karputs Alena I. – Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academic Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alena.karputs@gmail.com

Kapustina Irina I. – Ph. D. (Chemistry), Researcher. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159, pr. 100-let Vladivostoku, 690022, Vladivostok, Russian Federation). E-mail: ikapust@rambler.ru

Tabakmakher Ksenia M. – Ph. D. (Chemistry), Researcher. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159, pr. 100-let Vladivostoku, 690022, Vladivostok, Russian Federation). E-mail: tabakmakher_km@piboc.dvo.ru

Makarieva Tatyana N. – Dr. Sc. (Chemistry), Chief Researcher. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159, pr. 100-let Vladivostoku, 690022, Vladivostok, Russian Federation). E-mail: makarieva@piboc.dvo.ru

Kicha Alla A. – Dr. Sc. (Chemistry), Leading Researcher. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159, pr. 100-let Vladivostoku, 690022, Vladivostok, Russian Federation). E-mail: kicha@piboc.dvo.ru

Ivanchina Natalia V. – Ph. D. (Chemistry), Head of the laboratory. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159, pr. 100-let Vladivostoku, 690022, Vladivostok, Russian Federation). E-mail: ivanchina@piboc.dvo.ru

Dmitrenok Pavel S. – Dr. Sc. (Chemistry), Director. G. B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry FEB RAS (159, pr. 100-let Vladivostoku, 690022, Vladivostok, Russian Federation). E-mail: paveldmt@piboc.dvo.ru

Kaluzhskiy Leonid A. – Ph. D. (Biology), Researcher. Institute of Biomedical Chemistry (10, b. 8, Pogodinskaya str., 119121, Moscow, Russian Federation). E-mail: leonid.kaluzhskiy@ibmc.msk.ru

Gilep Andrei A. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: agilep@yahoo.com

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ
TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

UDC 543.422.4:667.524.4+676.22
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-246-253>

Received 23.03.2023
Поступила в редакцию 23.03.2023

U. J. Eshbaeva¹, A. A. Djalilov²

¹*Namangan Institute of Engineering Technology, Namangan, Uzbekistan*

²*Tashkent Institute of Textile and Light Industry, Tashkent, Uzbekistan*

IR-SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF INTERACTION WITH MULTI-LAYER PAPER AND CARDBOARD CONTAINING SYNTHETIC FIBERS WITH PRINTING INKS

Annotation. An IR spectroscopic analysis of the printing and technical properties of new types of multilayer packaging paper and cardboard containing waste polyacrylonitrile fiber and their interaction with printing inks was carried out. The preference for using multilayer composite paper and cardboard for the printing and paper industries is shown. It has been established that the tensile strength of paper does not depend on the strength of individual components, but on the strength of the paper structure formed during its production. When the paper contained 20% waste modified polyacrylonitrile, maximum optical density was achieved with a minimum thickness of the ink layer, that is, saturated prints were obtained with minimal consumption of printing ink.

Keywords: cotton pulp, paper, cardboard, printing, printing ink, printing material, copy, optical density

For citation: Eshbaeva U. J., Djalilov A. A. IR-spectroscopic analysis of interaction with multi-layer paper and cardboard containing synthetic fibers with printing inks. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 246–253. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-246-253>

У. Ж. Ешбаева¹, А. А. Джалилов²

¹*Наманганский инженерно-технологический институт, Намаган, Узбекистан*

²*Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности, Ташкент, Узбекистан*

ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МНОГОСЛОЙНОЙ БУМАГИ И КАРТОНА, СОДЕРЖАЩИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА, С ПЕЧАТНЫМИ КРАСКАМИ

Аннотация. Выполнен ИК-спектроскопический анализ печатно-технических свойств новых видов многослойной упаковочной бумаги и картона, содержащих отходы полиакрилонитрильного волокна, и их взаимодействия с типографскими красками. Показана целесообразность использования многослойной композитной бумаги и картона для полиграфической и бумажной промышленности. Установлено, что прочность бумаги на разрыв зависит не от прочности отдельных компонентов, а от прочности структуры бумаги, образующейся в процессе ее производства. При содержании в бумаге 20 % отходов модифицированного полиакрилонитрила достигалась максимальная оптическая плотность при минимальной толщине красочного слоя, то есть получались насыщенные оттиски при минимальном расходе типографской краски.

Ключевые слова: бумажная масса, бумага, картон, печать, типографская краска, полиграфический материал, печатный оттиск, оптическая плотность

Для цитирования: Ешбаева, У. Ж. ИК-спектроскопический анализ взаимодействия многослойной бумаги и картона, содержащих синтетические волокна, с печатными красками / У. Ж. Ешбаева, А. А. Джалилов // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 246–253. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-246-253>

Introduction. Today in global world the range of competitive products in the production of pulp-paper and printing products in the world is expanding, producing high-quality ecological products using local and natural raw materials, using new types of raw materials and innovative technological solutions, conducting research and development activities aimed at improving the quality of new types of wrapping paper and reducing the consumption of raw materials.

In this regard, in the Republic of Uzbekistan, due to the increasing requirements for packaging products in the printing industry, special attention is paid to extensive scientific work on the development of new types of such materials and the continuous improvement of their properties [1].

Comprehensive measures are being taken in our republic to fill the domestic market with import-substitute printing products and increase their competitiveness, at the expense of production of new types of products, reduction of product costs, production of new types of paper and cardboard intended for packaging, using local raw materials, and certain results are being achieved [2–3].

The main goal of this work are: to save valuable cotton cellulose, to improve the technology of obtaining multi-layer composite paper and cardboard for packaging products using local textile waste, to study the laws of interaction of different fibers with each other and with polymers, as well as with dyes during the printing process.

Materials and methods. In the following experimental work, multi-layer composite paper and cardboard were prepared using primary and secondary fiber materials and polymers. Preparation of paper samples and evaluation of their physical and mechanical properties was carried out in the testing laboratory of JV Global Komsco Daewoo according to the approved technological regulation. The degree of crushing of the pulp, which describes the ability of the pulp to give moisture in the webs of the paper casting equipment, is one of its most important characteristics, and it was determined on the “Massrolle-22.5” device.

Preparation of multi-layered paper and cardboard samples for packaging products with a mass of 150 g/m² was carried out on the «Rapid» (Germany) machine. Cotton cellulose, kaolin, unifloc, rosin glue, aluminum sulfate, and an aqueous solution of recycled secondary polyethylene terephthalate were used to obtain multi-layer composite paper and cardboard [4–7].

In the preparation of paper and cardboard samples, cellulose was ground to a crushing 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 total mass of 150 g/m² were prepared from shredded cellulose (upper layer weight 60 g/m², lower layer weight 90 g/m², Table 1) [8].

Table 1. Options for the composition of two-layer castings

Versions №	Composition content		
	Top layer 40–55 °ShR		Bottom layer 21–28 °ShR
	CC*, %	MPAN**, %	MS-5B, %
Sample № 1	100	–	100
Sample № 2	80	20	100
Sample № 3	50	50	100
Sample № 4	30	70	100

*Cotton Cellulose, **modified polyacrylonitrile

In the first option, the upper layer is 100% cotton cellulose and the lower layer is 100 % secondary (waste) waste, in the remaining options, the percentage composition of the main components of the paper composition is varied: cotton cellulose + modified polyacrylonitrile fiber waste + waste paper.

Paper pulp was prepared separately for each layer of multi-layer composite papers. For the production of such papers, two technological systems and two mesh paper casting machines were used. First, the bottom layer is formed. The mass of the upper layer prepared according to the appropriate composition is transferred from the second tank and combined with the lower layer during the formation, and the layers are combined in the pressed state.

The rapid development of printing technologies has led to an increase in the requirements for the printing properties of paper. High requirements for the quality of printing products require paper manufacturers to solve a number of problems related to the printing properties of the produced papers [9]. The rapid development of printing technologies has led to an increase in the requirements for

the printing properties of paper. High requirements for the quality of printing products require paper manufacturers to solve a number of problems related to the printing properties of the produced papers.

In the application of newly introduced printing materials to the field of printing, a large part of the work in the field of research of the printing process is devoted to the study of the mechanism of separation of the paint layer between the surfaces that interact during the printing process. In the study of the ink interaction with paper in printing contact, the factors affecting the transfer of ink are studied. They depend on the properties of paper, ink and printing conditions [10].

In the research work, the methods of analyzing the interaction of the printing system components (paper and paint) were used, which allow to evaluate the influence of the factors characterizing the interaction between the printing ink and the surface of the paper. To control the quality of the images printed on the surface of the printed material, an analysis method based on the assessment of optical density was studied (Table 2) [11]. This method allows to measure the color layer in the printed copy in percentages, measure the average level of gray, color uniformity and intensity. In this case, printing properties were determined according to the standard methodology according to “Method of determining printing properties”.

Table 2. Values of optical densities of copies printed on multi-layer paper

Paper samples																
	№ 1				№ 2				№ 3				№ 4			
The thickness of the paint layer on the copy, μm	1.3	2.1	2.2	2.5	1.3	2.3	2.8	2.6	1.4	2.0	2.4	2.6	1.3	2.2	2.4	2.5
Optical density, D_{op}	1.4	2.0	2.6	2.8	1.6	2.5	2.7	3.0	1.5	1.6	2.4	2.7	1.2	1.4	1.9	2.5
Dye transferr coefficient, R, %	25	48	53	49	40	51	53	52	30	50	53	52	24	49	50	53

Results and discussion. Results and discussion. As can be seen from Table 2, depending on the thickness of the paint layer, a change in the value of the optical density of all samples was observed, in which the smallest value of the paint layer – 1.3 μm corresponds to the value of the optical density of 1.2 for the paper sample № 3. The same optical density is achieved when the thickness of the layer is 1.4 μm . The structure of the paper and its ability to shrink indicate “selective” shrinkage, which is one of the main printing properties that affect the accuracy of images.

In paper sample № 1, the optical density is 1.4 when the thickness of the paint layer is 1.3 μm , and in paper sample № 2, the optical density is 1.6 when the thickness of the paint layer is 1.6 μm . Thus, the distribution of printing ink on the surface of the printed material has a different de-scription, which is characterized by its microgeometry, for example, in the structure of paper sam-ple № 2 with 20 % of modified polyacrylonitrile fiber waste, the maximum optical density is achieved when the thickness of the ink layer is minimal, that is, the consumption of printing ink is minimal as well as sufficient to obtain saturated copies [12].

A decrease in these values was observed in all experimental papers when the dye layer transferred to the samples was 53 %: № 2, № 1, № 3 and № 4. This situation is explained by the fact that during the formation of the layers, as a result of the introduction of 20 % modified polyacrylonitrile fiber waste into the cotton cellulose fibers, the spaces between different fibers are filled, which does not allow the dye pigments to penetrate into the paper pores during the printing process. It was found that paper № 4 (70 : 30 %) has a lower optical density, while paper samples № 2 and № 3 (20 :80 and 50 : 50 %, respectively) do not absorb dyes to the same extent, and an even layer of dye is formed on the surface of the paper. , which ensures that saturated copies are obtained. This condition indicates that these paper samples have a sufficiently smooth surface. The pigment of the printing ink does not penetrate into the pores of the paper structure after binding and remains on the surface and ensures high optical density of the copy. An IGT model test copy press was used to model the dye transfer process. After the printing process was carried out according to the existing methodology (GOST 24356), the copy was dried and the optical density was measured. The thickness of the paint layer in the copy h_H was determined using the following formula:

$$h_H = \frac{M_1 - M_2}{S \cdot d} \cdot 10^4 \text{ [mkm]}, \quad (1)$$

where M_1 is the weight of the printing mold with paint before pressing, g; M_2 – weight of the printing die after pressing, g; S – area of printed copy, size 21×5 cm; d – aint density, 1 g/m^3 is accepted.

The obtained data (Table 3) show that there is an integral relationship between the structural parameters and optical parameters of printed materials. A linear relationship of the influence of the degree of gluing of the experimental paper on its swelling ability is observed. This situation is explained by the fact that when adhesives are added to the starting fiber materials, the adhesiveness of the fibers of the surface (that is, the top layer) increases, and thus the swelling ability of the base decreases due to the filling of hollow capillaries with adhesive solutions.

Table 3. Results of modeling the dye transfer process

Experience paper $\approx 150 \text{ g/m}^2$	M_1 The weight of the roller with paint applied to the press, g	M_2 Weight of the roller after pressing, g	K_r Paint on paper, g (paint transfer)	Optical density	
				D	h
Sample № 1	129.249	128.954	0.295	2.06	28.09
Sample № 2	129.251	129.008	0.243	1.96	23.14
Sample № 3	129.257	129.018	0.239	1.93	22.76
Sample № 4	129.250	129.049	0.201	1.75	19.14

In this case, a thin film is formed on the surface of the absorbent material. That is, the dye remains on the surface of the paper without penetrating the internal pores of the paper, and the optical density indicators have high values (sample papers № 2 and № 3).

According to the results of the study, when the thickness of the paint layer is increased from 19 to 28 μm , the optical density of copies changes from 1.75 to 2.06.

The purpose of this experiment was to conduct spectroscopic studies in order to evaluate the interaction of cotton cellulose and modified polyacrylonitrile fibers in multilayer papers. During the research, the interaction of fibers and the formation of chemical bonds were analyzed in composite materials obtained in variants with different proportions of cotton cellulose and modified polyacrylonitrile fibers. In the experiments, crushed nitron fiber and cotton cellulose were analyzed in an infrared spectrophotometer of Perkin Elmer (USA).

Also, during the research, samples of Flint Group K+E Novavit F 700 triad offset printing inks (CMYK) were subjected to spectroscopic analysis. In the analysis of Cyan printing ink, NH_2 , OH-hydroxyl groups, CH_3 -methyl groups, $-\text{CH}_2$ -methylene groups, ν -valent vibrations of C=O carbonyl groups were observed in the region of 1733.28 cm^{-1} . Similar results were observed for the rest of the triad dyes due to the almost identical characteristics of the printing ink pigments [13].

On the basis of the color scales of offset printing copies printed on sample № 3, spectroscopic analysis of printing of yellow and red dyes on paper was carried out. The analysis showed that in the interaction of air dye with sample paper № 3, there are no C=O carbonyl groups and ν -valence vibration in the area of 1733.28 cm^{-1} obtained in the air dye itself. This indicates that the dye is reacting with sample paper № 3 and forming a bond. A spectroscopic study of the interaction of modified polyacrylonitrile fiber waste with cotton cellulose showed that modified polyacrylonitrile waste interacts well with cotton cellulose in the process of paper production and serves to obtain papers with required strength indicators. Based on research, it can be concluded that the addition of modified polyacrylonitrile fiber waste to the composition of cotton cellulose in paper production helps to save cotton cellulose and obtain papers suitable for the production of packaging products [14] (Figures 1, 2). As a result of the research of nitron fiber according to this methodology, the following results were obtained: CH_3 -methyl groups, $-\text{CH}_2$ -methylene groups and $-\text{CH}-\nu$ -valent vibration were detected in nitron fiber in the region of 2943.06 cm^{-1} . γ -valent vibrations with C=N double bond and C=N triplet were observed in the 2245.42 cm^{-1} region.

ν -valence vibrations of C=O carbonyl groups were observed in the region of 1736.83 cm^{-1} . δ -deformation vibrations of methyl, methylene groups were observed in 1252.27 cm^{-1} fields. Spectroscopic analysis of the cotton cellulose sample shows the following: CH_3 -methyl groups in the 2917.24 cm^{-1}

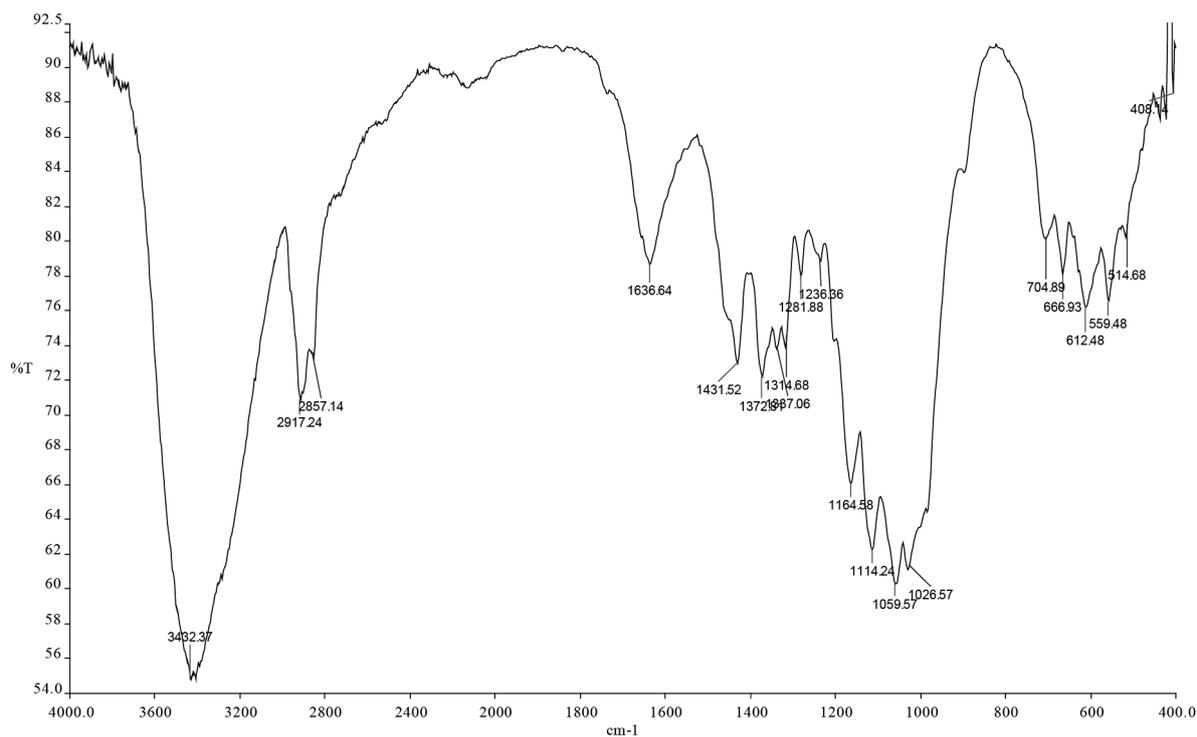


Fig. 1. Spectroscopic analysis of cotton cellulose

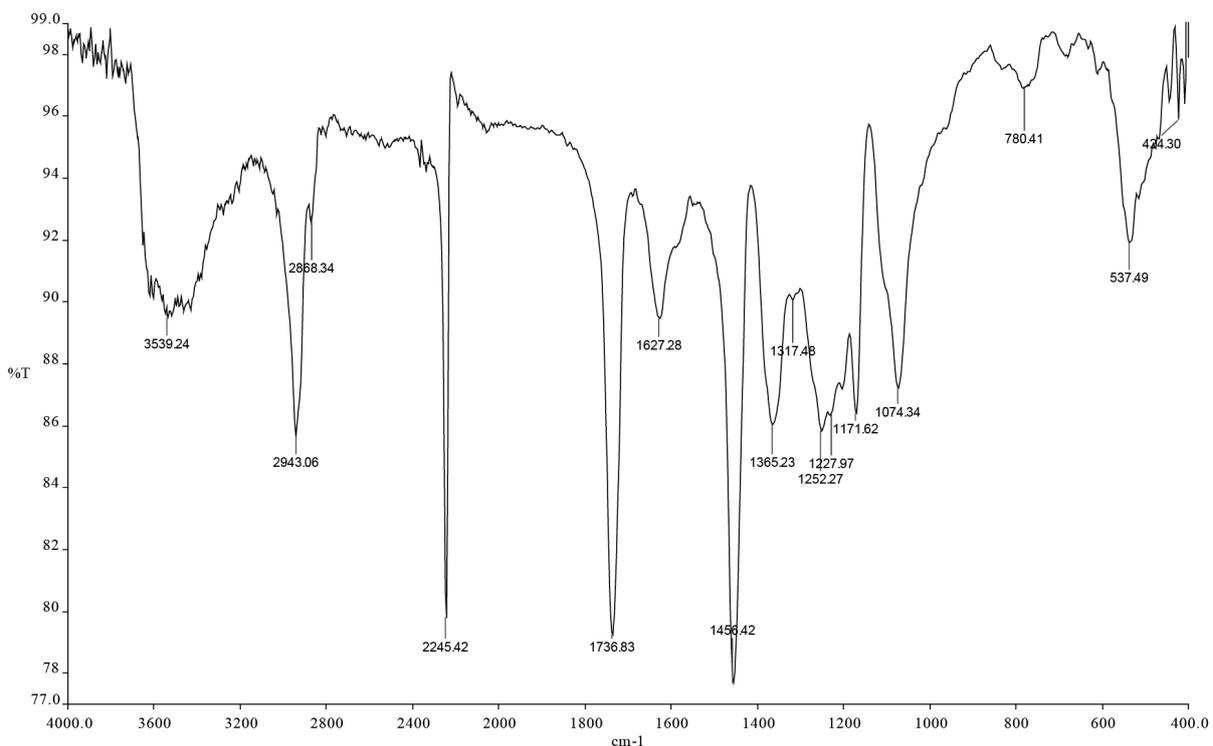


Fig. 2. Spectroscopic analysis of modified polyacrylonitrile

area, $-\text{CH}_2$ -methylene groups and $-\text{CH}-\nu$ -valent vibration, OH-hydroxyl groups and γ -valent vibration in the 3432.37 cm^{-1} area, OH-hydroxyl, CH_3 -methyl, CH_2 -methylene groups and δ -deformation vibrations were detected in the region of 3432.37 cm^{-1} . An experimental paper sample with 80 % cotton cellulose and 20 % modified polyacrylonitrile fiber waste was subjected to spectroscopic analysis and compared with the results of spectroscopic analysis of pure cellulose and nitron in order to determine the interaction between cotton and modified polyacrylonitrile fibers (Figure 3).

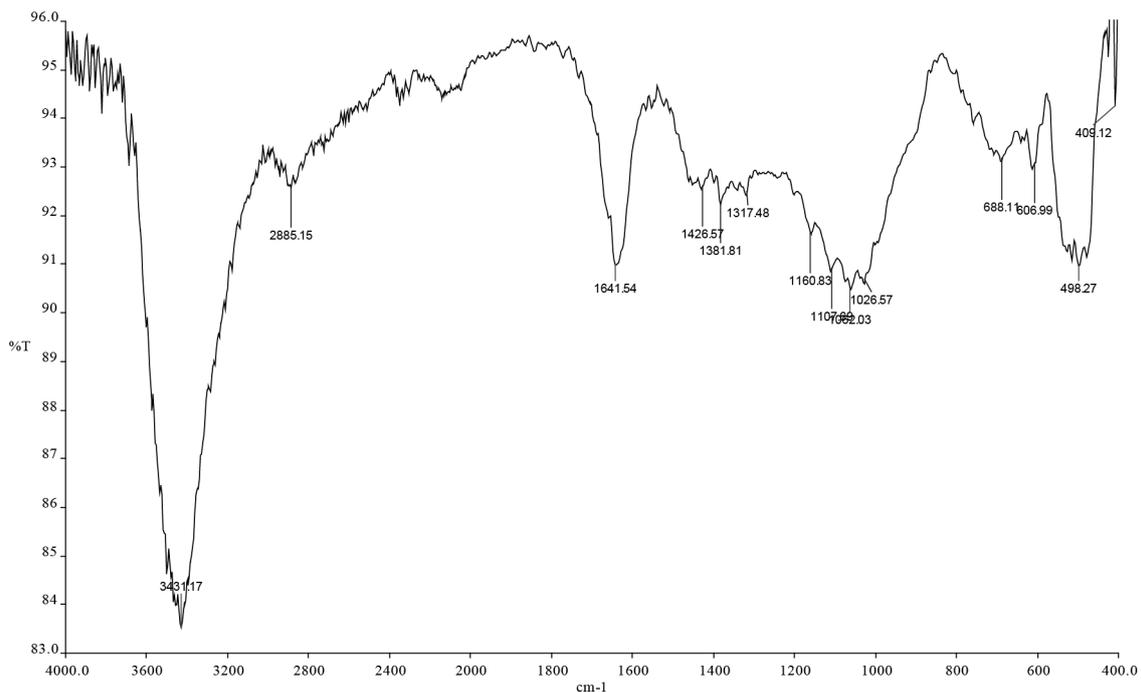


Fig. 3. IR Spectroscopic Analysis of Dye Reaction of Paper with 20 % Modified Polyacrylonitrile and 80 % Cotton Cellulose

In this paper example, the $C\equiv N$ triplet in the nitrone fiber spectrum or the γ -valence group in the $S=N$ $2\ 245.42\ \text{cm}^{-1}$ region and the δ -deformation vibration frequency in the nitrone fiber region $C=O$ $1\ 736\ \text{cm}^{-1}$ are also involved in the formation of a covalent bond. Experimental paper samples with 70 % cotton cellulose and 30 % modified polyacrylonitrile were subjected to spectroscopic analysis and it was found that the results were not significantly different from the results of papers with 80 % cotton cellulose and 20 % modified polyacrylonitrile (Figure 4).

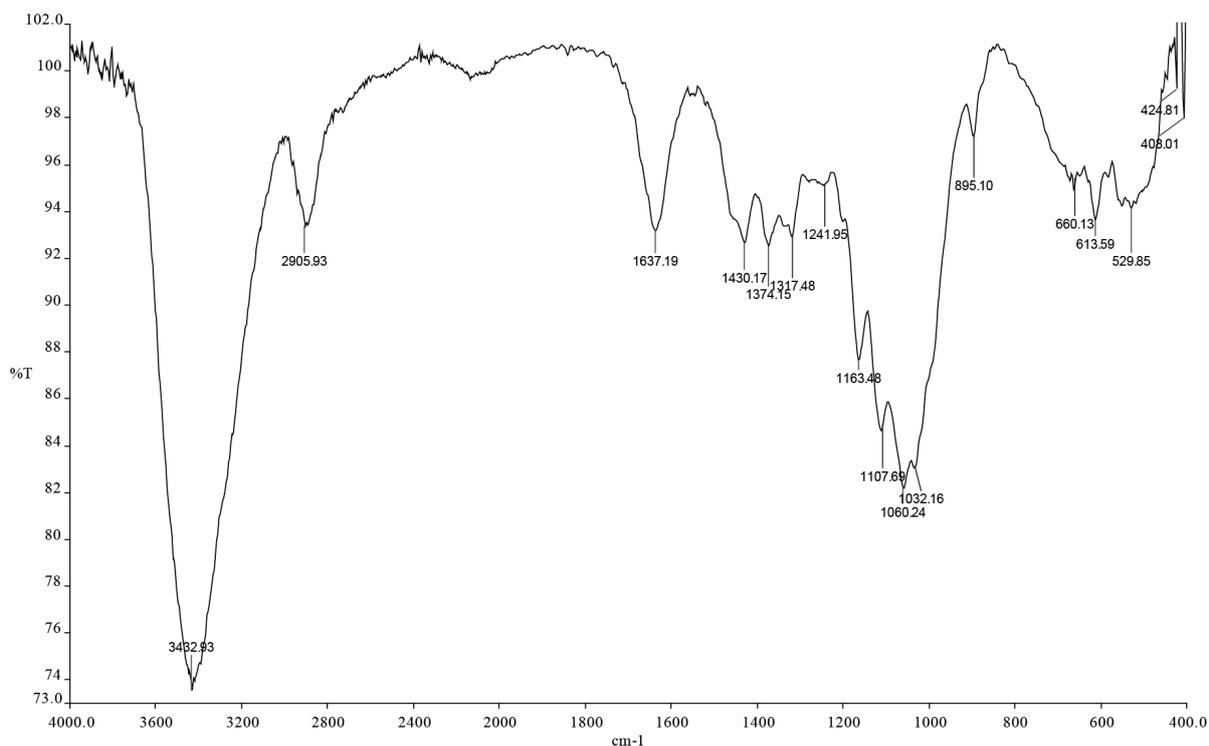


Fig. 4. IR Spectroscopic Analysis of Dye Reaction of Paper with 30 % Modified Polyacrylonitrile and 70 % Cotton Cellulose

The results of spectroscopic analysis of multi-layered papers with the upper part made of cotton cellulose and modified polyacrylonitrile mixture, and the lower part of waste paper were also similar to the results of paper sample № 2.

In this paper sample, there is no ν -valence vibration related to $C\equiv N$ triplet or $C=N$ group in the spectrum of modified polyacrylonitrile. It can be concluded that it is involved in covalent bond formation. In modified polyacrylonitrile, there is no frequency of d-deformational vibrations belonging to the $C=O$ 1736 cm^{-1} region, which is also involved in the formation of a covalent bond.

Conclusions. From the performed spectroscopic studies, it can be concluded that in the composite papers obtained because of cotton cellulose and modified polyacrylonitrile, fibers form cross-links. As a result, the upper layer will have the necessary strength to perform the printing process at a high quality level [14].

The types of papers used in the printing industry for packaging products and their interaction with paint are very relevant today. The quality of paper and dyes arriving at the enterprise and their interactions must be constantly monitored. Therefore, it is important to research the effect of new types of paper and cardboard recommended for printing on packaging products in the printing industry and to scientifically justify the results. In order to ensure the high-quality reproduction of color images in the copy, it is necessary to study the color coordinates and color coverage parameters of the copies obtained by the offset printing method.

The assessment of the compliance of the product quality level with the requirements of the state standard was carried out using the technical conditions of UzSSSt 1066:2005 “Offset paper used for printing” as a base sample. The analysis of the obtained results showed that the breaking strength of paper depends not on the strength of individual components, but on the strength of the paper structure formed during the paper production process. Sample paper № 2 and № 3 have high mechanical strength indicators. This fact is explained by the fact that these samples have an optimally balanced composition of fibers, which ensures maximum inter-fiber coupling. The lower value of strength indicators for paper samples № 4 is descriptive, which is explained by the maximum amount of secondary waste fibers in the fiber composition. This situation indicates that a large amount of waste has been incorporated into the fibrous base as a cheaper substitute for cellulose fibers.

References

1. Eshbaeva U. J., Rafikov A. S. *Paper from alternative and secondary raw materials*. Tashkent, Tafakkur gulshani Publ., 2015. 112 p. (in Russian).
2. Eshbayeva U. J., Djalilov A. A., Rafikov A. S. *Paper with the introduction of synthetic polymers*. Tashkent, Kamalak Publ., 2018. 208 p. (in Russian).
3. Eshbayeva U. J., Djalilov A. A., Rafikov A. S. *Paper from textile waste*. Düsseldorf, Germany, LAP LAMBERT Academic Publishing, 2018. 130 p.
4. Eshbaeva U. J. *Offset paper with the introduction of synthetic polymers and its printing and technical properties*. Tashkent, TIILI Publishing House, 2017. 234 p. (in Russian).
5. 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).
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 multilayer cellular composite materials for packing. *Universum: Technical Sciences*, 2019, no. 10, pp. 43–46 (in Russian).
8. Leontiev V. N. *Methods and means of improving the printing properties of papers in the “paper – paint – print” system*. SPb., SPbUHSS Publishing House, 2009. 170 p. (in Russian).
9. 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 (in Russian).
10. Eshbaeva U. J. *Printing and technical properties of new types of papers containing chemical fibers*, Tashkent, TIILI Publishing House, 2008. 16 p. (in Russian).
11. Djalilov A. A. Spectroscopic study of the properties of multilayer cellulose composite materials for packaging. *Universum: Technical Sciences*, 2020, vol. 74, no. 5, pp. 5–9 (in Russian).
12. Eshbaeva U. J., 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>

13. Varepo L. G. Modeling the assessment of ink perception of porous printed material in the process of sheet offset printing. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Problemy poligrafii i izdatel'skogo dela = News of higher educational institutions. Problems of printing and publishing*, 2011, no. 5, pp. 3–8 (in Russian).

14. Shakhova I. I., Andreeva O. V., Kosonogov M. A. Study of optical and surface properties of printed papers. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Problemy poligrafii i izdatel'skogo dela = News of higher educational institutions. Problems of printing and publishing*, 2012, no. 6, pp. 99–103 (in Russian).

Information about the authors

Eshbaeva Uibosin J. – D. Sc. (Engineering), Professor. Namangan Institute of Engineering and Technology (19, Uchkurgon 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 – доктор технических наук, профессор. Наманганский инженерно-технологический институт (ул. Учкурганская, 19, 160115, Намаган, Республика Узбекистан). E-mail: Guli-67@mail.ru

Джалилов Анвар Абдугафарович – доктор философии по техническим наукам, заведующий кафедрой. Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности (ул. Шохжахон, 5, 100100, Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: anvar-matbaa@mail.ru

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ
TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

УДК 666.295
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-254-264>

Поступила в редакцию 12.06.2023
Received 12.06.2023

И. А. Левицкий, М. В. Дяденко, Д. В. Кучерова

Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь

**ВЛИЯНИЕ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ ПЕРЕМЕННОЙ ВАЛЕНТНОСТИ
НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА
ПОЛУФРИТТОВАННЫХ ГЛАЗУРЕЙ**

Аннотация. Приведены результаты исследований по получению полуфриттованных глазурных покрытий, обладающих антибактериальной активностью, посредством введения в их состав оксидов переменной валентности CeO_2 , WO_3 , Bi_2O_3 , Fe_2O_3 , MnO_2 и MoO_3 . Основу сырьевых поликомпонентных композиций составляли алюмосиликатная многокальциевая стеклофритта, доломитовая мука, полевошпат, глинозем, кварцевый песок, каолин мокрого обогащения и глина огнеупорная. Покрытия получены однократным обжигом на керамической основе керамогранита при температуре $1200 \pm 5^\circ\text{C}$ скоростным режимом в течение 60 ± 2 мин. Изучены процессы глазурирования покрытий, установлено влияние составляющих глазурных шихт на декоративно-эстетические характеристики глазурей (цвет, фактура, блеск и белизна). Определены показатели физико-химических свойств покрытий в соответствии с нормативной технической документацией на изделия: температурный коэффициент линейного расширения (ТКЛР), термостойкость, химическая устойчивость, микротвердость, морозостойкость, износостойкость и др. Исследована антибактериальная активность покрытий по отношению к тест-штаммам *Escherichia coli* ATCC 8739 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Ключевые слова: антибактериальная активность, полуфриттованная глазурь, температурный коэффициент линейного расширения, микротвердость, блеск, белизна, растекаемость, термостойкость, износостойкость, химическая устойчивость

Для цитирования. Левицкий, И. А. Влияние оксидов металлов переменной валентности на физико-химические и антибактериальные свойства полуфриттованных глазурей / И. А. Левицкий, М. В. Дяденко, Д. В. Кучерова // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 254–264. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-254-264>

I. A. Levitskii, M. V. Dyadenko, D. V. Kucherova

Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus

**INFLUENCE OF VARIABLE VALENCE METAL OXIDES ON PHYSICO-CHEMICAL
AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF SEMI-COATED GLAZES**

Abstract. The paper presents the results of studies on the production of semi-coated glazes with antibacterial activity by introducing variable valence oxides CeO_2 , WO_3 , Bi_2O_3 , Fe_2O_3 , MnO_2 and MoO_3 into their composition. The raw polycomponent compositions were comprised of aluminosilicate multi-calcium glass frit, dolomite powder, feldspar, alumina, quartz sand, wet-enriched kaolin and refractory clay. The coatings were obtained by single firing on a ceramic-based porcelain stoneware at a temperature of $1200 \pm 5^\circ\text{C}$ in a high-speed mode for 60 ± 2 minutes. The study focused on the processes of glaze formation of coatings and the influence of the components of glaze charges on decorative and aesthetic characteristics of coatings (color, texture, gloss and whiteness). Parameters of physical and chemical properties were determined in accordance with the existing specification for the products, i. e. temperature coefficient of linear expansion, heat resistance, chemical resistance, microhardness, frost resistance, wear resistance, etc. Antibacterial activity of the coatings towards *Escherichia coli* ATCC 8739 and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 test strains was studied.

Keywords: antibacterial activity, semi-coated glaze, temperature coefficient of linear expansion, microhardness, gloss, whiteness, spreadability, heat resistance, wear resistance, chemical resistance

For citation. Levitskii I. A., Dyadenko M. V., Kucherova D. V. Influence of variable valence metal oxides on physico-chemical and antibacterial properties of semi-coated glazes. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 3, pp. 254–264 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-3-254-264>

Введение. Одной из актуальных задач современного материаловедения является создание материалов, обеспечивающих антимикробную активность.

Бактериальные инфекции и связанные с ними осложнения являются причиной снижения качества жизни миллионов людей по всему миру. Наиболее распространенным путем передачи вирусов и бактерий является прямой контакт человека с фомитами. Вероятность такого контакта наблюдается в местах общественного пользования, микроклимат которых способствует росту количества микроорганизмов на поверхностях контакта [1–3].

Как известно [4–24], неорганические вещества, содержащие ионы переменной валентности, обладают антибактериальным действием. В качестве таковых выступают чаще всего ионы серебра, которые обладают олигодинамическим (бактериубийственным) действием [4–6]. Медь и ее соединения также обладают выраженной антибактериальной активностью, обеспечивая антимикробные свойства материалов [7–13]. Установлено [14–16], что магнетит ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) и маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) тоже проявляют антибактериальные свойства. Это же характерно и для ZnO [17]. Авторами работ [18–20] установлено антибактериальное воздействие TiO_2 на ряд микроорганизмов. Механизм биоцидного воздействия данного оксида состоит в нарушении в микроорганизмах обмена веществ.

Известно также, что оксиды переходных металлов WO_3 , V_2O_5 , MoO_3 обладают высокими биоцидными свойствами [21–24].

При комбинации ряда соединений часто наблюдаются синергизм и (или), наоборот, патенцирование [20].

В настоящее время в Республике Беларусь по технологии фирмы Microban (США) на ОАО «Керамин» производится керамогранит с антибактериальным покрытием, создаваемым методом нанесения серебросодержащей посыпки на сырой слой глазури с последующим обжигом. Однако сформированный поверхностный слой не обеспечивает антибактериальные свойства после воздействия стирающей нагрузки на плитки, используемые для устройства полов.

Технология биоцидной защиты глазурей достигается введением в состав суспензии специальных добавок с последующим обжигом, обеспечивая длительную защиту от роста бактерий и микроорганизмов.

Такие покрытия должны обладать значительной степенью закристаллизованности, обеспечивая высокие эксплуатационные свойства, в том числе показатели истираемости, что позволит формировать глазурь матовой фактуры, обладающую противоскользящим эффектом. Кроме того, разработанные покрытия должны отвечать требованиям ГОСТ 13996 «Плитки керамические. Общие технические условия».

В связи с этим целью настоящей работы является разработка биоцидных полуфритованных глазурных покрытий для керамогранита, который рекомендуется к использованию в учреждениях здравоохранения, детских дошкольных учреждениях, учебных заведениях, спортивных сооружениях, на фармацевтических предприятиях, в пищевых производствах и др.

Материалы и методы исследований.

Для синтеза биоцидных глазурей определены составы сырьевой смеси, переменными компонентами которой являлись фритта, доломитовая мука и биоцидные добавки (CeO_2 , WO_3 , Bi_2O_3 , Fe_2O_3 , MnO_2 , MoO_3) с шагом их варьирования 2,5 мас.%(рис. 1).

В качестве постоянных составляющих в исследуемой системе выбраны полевой

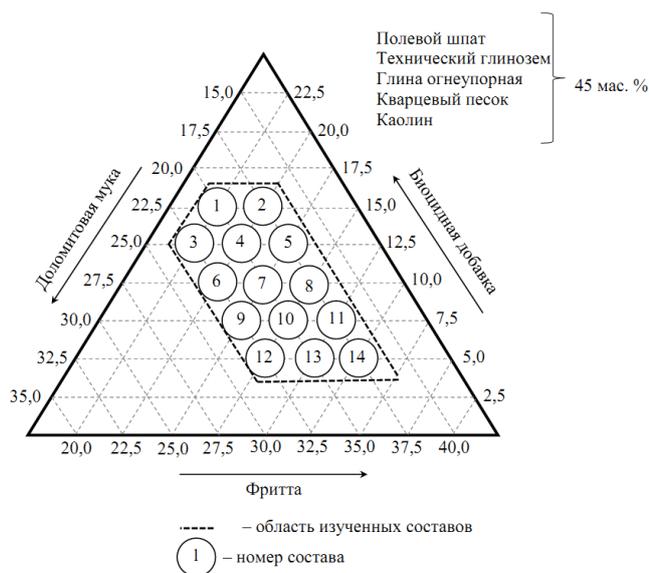


Рис. 1. Составы исследованных биоцидных глазурных покрытий, мас.%

Fig. 1. Compositions of the studied biocidal glaze coatings, wt.%

шпат, технический глинозем, глина огнеупорная, каолин и кварцевый песок, вводимые в суммарном количестве 45 мас. %.

Используемая фритта синтезирована в системе $\text{CaO-MgO-Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ и имеет следующий химический состав, мас. %: 45,53 SiO_2 ; 41,70 CaO ; 4,05 Al_2O_3 ; 1,34 MgO ; 3,73 B_2O_3 ; 2,17 ZrO_2 ; 0,98 Na_2O ; 0,11 K_2O ; 0,17 TiO_2 ; 0,22 Fe_2O_3 . Результаты ранее проведенных исследований [12, 13] установлено, что ее введение в состав глазурей в количестве 20,0–32,5 мас. % обеспечивает снижение температуры формирования стекловидного расплава и улучшает качество покрытия.

Количество доломитовой муки в исследуемой системе составляло 17,5–20,0 мас. %. Бицидные добавки для уничтожения широкой гаммы патогенных бактерий вводились в количестве 5–15 мас. %. В качестве электролитов во всех глазурных суспензиях использовался триполифосфат натрия марки А в количестве 0,2 мас. % и карбоксиметилцеллюлоза СМ 550 – 0,05 мас. % сверх 100 мас. % составляющих.

Для приготовления глазурных суспензий применялась фритта по СТБ 680, полевой шпат марки ПШС–0,03–21 (ТУ 5726–036–00193861–06 (Россия)), глинозем марки ГК (ГОСТ 6912 (Россия)), каолин марки КЖФ–1 (ТУ 5729–090–00284530–00 (Россия)), кварцевый песок ВС–030–В (Беларусь), доломитовая мука класса 4, марки А (Беларусь). Вводимые оксиды переменной валентности CeO_2 , WO_3 , Bi_2O_3 , Fe_2O_3 , MnO_2 и MoO_3 (Россия) характеризовались квалификацией ч. д. а.

Для приготовления шихты сырьевые материалы предварительно высушивались при температуре 105 ± 2 °С до постоянной массы, не превышающей 1,5 %, затем смешивались согласно рецептуре и подвергались совместному мокрому помолу в фарфоровой микрошаровой мельнице фирмы Speedy (Италия) с использованием фарфоровых мелющих тел. Степень помола глазури контролировалась остатком на сите № 0056 (10 085 отв./см²), который составлял не более 0,3–0,5 %. Помол осуществлялся в течение 50 мин при соотношении материал : мелющие тела : вода, составляющем 2 : 1 : 0,35.

Полученная суспензия перед нанесением выдерживалась не менее 3 суток и при влажности 35 % наносилась на предварительно высушенные, очищенные и увлажненные поверхности полуфабриката с помощью фильеры № 06. Сушка глазурованных плиток осуществлялась в сушильном шкафу при температуре 125 ± 5 °С в течение 30 мин. Опытные образцы подвергались обжигу в условиях ОАО «Керамин» в промышленной газопламенной печи поточно-конвейерной линии FMS-2950 при температуре $1\ 200 \pm 10$ °С в течение 60 ± 5 мин.

Блеск и белизна покрытий определялись на блеско-белизномере фотоэлектрическом ФБ-2 с использованием в качестве эталонов черного увиолевого стекла и баритовой пластинки соответственно. Погрешность определения составляла 1 %.

ТКЛР глазурных покрытий устанавливался с применением горизонтального электронного dilatометра DIL 402 PC фирмы Netzsch (Германия) по ГОСТ 10978 «Стекло и изделия из него. Метод определения температурного коэффициента линейного расширения» с погрешностью $\pm 0,5 \cdot 10^{-7}$ К⁻¹. Определение термостойкости покрытий, их химической устойчивости и других свойств осуществлялось по ГОСТ 27180 «Плитки керамические. Методы испытаний».

Микротвердость покрытий исследовалась с помощью прибора Wolpert Wilson (Германия) с погрешностью ± 1 МПа, а износостойкость – абразиметра JSO-8 Cabtec (Италия).

Кривые дифференциально-сканирующей калориметрии регистрировались с помощью прибора DSC 404 F3 фирмы Netzsch (Германия) при погрешности измерения $\pm 0,1$ °С.

Антибактериальная активность глазурных покрытий определялась РУП «Научно-практический центр гигиены» (г. Минск) в соответствии с ISO 22196:2011 «Измерение антибактериальной активности на поверхности пластмасс и других непористых материалов» с достоверностью результатов $\pm 0,03$.

Результаты и их обсуждение. С целью установления влияния температурно-временных режимов на качество формирования глазурного покрытия термообработка нанесенных глазурных покрытий производилась при температурах $1\ 170 \pm 5$; $1\ 180 \pm 5$ и $1\ 200 \pm 5$ °С с выдержкой при них в течение 50 ± 2 и 60 ± 2 мин.

Установлено, что оптимальным является обжиг глазурных покрытий при температуре $1\ 200 \pm 5$ °С с выдержкой при ней 60 ± 2 мин. При этом достигается высокое качество глазурных покрытий, за исключением церийсодержащих составов.

По результатам визуальной оценки выявлено следующее:

цвет и фактура полученного глазурного покрытия определяются в основном количественным содержанием вводимых добавок в сравнении с исходным составом, не содержащим оксиды переменной валентности;

составы, включающие CeO_2 во всем диапазоне содержания, не обеспечивали формирование качественного разлива глазури вследствие высокой температуры плавления CeO_2 и требовали корректировки ее состава в сторону снижения температуры плавления исходной матрицы;

введение Bi_2O_3 не оказывает существенного влияния на качественные характеристики и цветовую гамму покрытий, имеющих желтовато-кремовый цвет;

молибденсодержащие глазури характеризуются высокой белизной и заглушенностью покрытий в исследуемых пределах добавок, а вольфрамсодержащие – при содержании WO_3 7,5–15 мас.%;

глазурные покрытия, включающие оксид железа (III) и оксид марганца (IV), во всем диапазоне исследуемых концентраций имели широкую гамму окраски, которая изменялась от светло-шоколадно-коричневого цвета при использовании Fe_2O_3 и от коричневого до темно-коричневого цвета – при введении MnO_2 .

Ввиду высокой тугоплавкости CeO_2 произведена корректировка исходного состава с увеличением содержания фритты до 27,5–32,5 мас.%, полевого шпата – до 27,5 мас.% (вместо 25 мас.%) при одновременном снижении доломитовой муки до 10,0–12,5 мас.%, а глинозема – до 7,5 мас.% (вместо 10 мас.%). Данная корректировка обеспечила формирование глушеной глазури белого цвета при введении 7,5–15,0 мас.% CeO_2 . Использование 5 мас.% CeO_2 вызывало формирование недостаточно заглушенного покрытия кремово-белого цвета.

Основными декоративно-эстетическими показателями покрытий являлись их блеск и белизна. Использование исходного состава обеспечивало образование абсолютно прозрачного покрытия, блеск которого составлял 73–75 %. Скорректированные составы церийсодержащих глазурей характеризовались полуматовой фактурой со следующими значениями блеска: 35–38 % (матовые) при содержании 15 мас.% CeO_2 ; 51–55 % (полуматовые) – при 10 мас.% CeO_2 ; 63–66 % (блестящие) – при 5 мас.% CeO_2 .

Вольфрам- и молибденсодержащие глазури формировали матовые покрытия, бархатистой фактуры, со значением блеска 10–18 %.

Близкий уровень значений блеска (11–15 %) имели железосодержащие покрытия, которые отличались бархатистой матовостью.

Наиболее низкий блеск (4–8 %) типичен для марганецсодержащих покрытий, которые имели высокую степень кристаллизации.

Глазури, содержащие Bi_2O_3 , характеризовались наиболее высокими значениями блеска, составляющими 58–75 %, и их значения повышались с ростом содержания Bi_2O_3 .

Установлено, что показатель блеска покрытий определяется типом вводимых оксидов переменной валентности, которые располагаются в следующем порядке: $\text{CeO}_2 \rightarrow \text{MnO}_2 \rightarrow \text{Fe}_2\text{O}_3 \rightarrow \text{WO}_3 \rightarrow \text{MoO}_3 \rightarrow \text{Bi}_2\text{O}_3$. Однако представленная последовательность не согласуется с температурами плавления данных оксидов, °C: CeO_2 (2 425) $\rightarrow \text{Fe}_2\text{O}_3$ (1 565) $\rightarrow \text{WO}_3$ (1 470) $\rightarrow \text{Bi}_2\text{O}_3$ (820) $\rightarrow \text{MoO}_3$ (801) $\rightarrow \text{MnO}_2$ (535). На наш взгляд, данный факт обусловлен особенностями процессов кристаллизации глазурей.

Белизна определялась только для глушенных глазурей. Церийсодержащие качественные покрытия с содержанием 7,5–15 мас.% CeO_2 характеризовались белизной 63–78 %.

Высокие показатели белизны (58–75 %) характерны для молибденсодержащих покрытий и обеспечивают максимальную степень разлива во всем интервале содержания MoO_3 .

Для вольфрамсодержащих глазурей присущи показатели белизны 58–75 %, высокая растекаемость и требуемая степень их разлива.

Выявлено, что низкий уровень глушения покрытий наблюдался при введении Bi_2O_3 , при этом значения белизны составляли 30–38 % и снижались с ростом содержания вводимого оксида.

По результатам исследования белизны и сопоставления ее значений с показателями преломления вводимых оксидов переменной валентности установлено следующее. По мере повышения глушащей способности оксиды располагаются в ряд $\text{WO}_3 \rightarrow \text{CeO}_2 \rightarrow \text{MoO}_3 \rightarrow \text{Bi}_2\text{O}_3$. Представ-

ленная закономерность не согласуется с тем, какой вклад вносят используемые оксиды в величину показателя преломления: CeO_2 (2,14) \rightarrow WO_3 (2,5) \rightarrow MoO_3 (3,7) \rightarrow V_2O_5 (2,44). Это, очевидно, обусловлено в большей степени протекающими в покрытиях кристаллизационными процессами.

ТКЛР глазурей является одной из важнейших характеристик, которая определяется прочностью и длиной связей между элементами структуры, силой их взаимодействия, плотностью структурной упаковки. Снижение этих параметров способствует росту термического расширения покрытия.

Керамическая основа керамогранита, используемая в исследованиях, отличалась значением ТКЛР в интервале температур 20–400 °С, составляющим $72,2 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$.

Величина ТКЛР глазурной матрицы исходного состава, не содержащей бицидных добавок, составляла $67,8 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, в то время как скорректированный для церийсодержащих покрытий исходный состав имел значение $66,4 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$.

Зависимость ТКЛР от содержания оксидов переменной валентности, введенных взамен фритты, приведена на рис. 2.

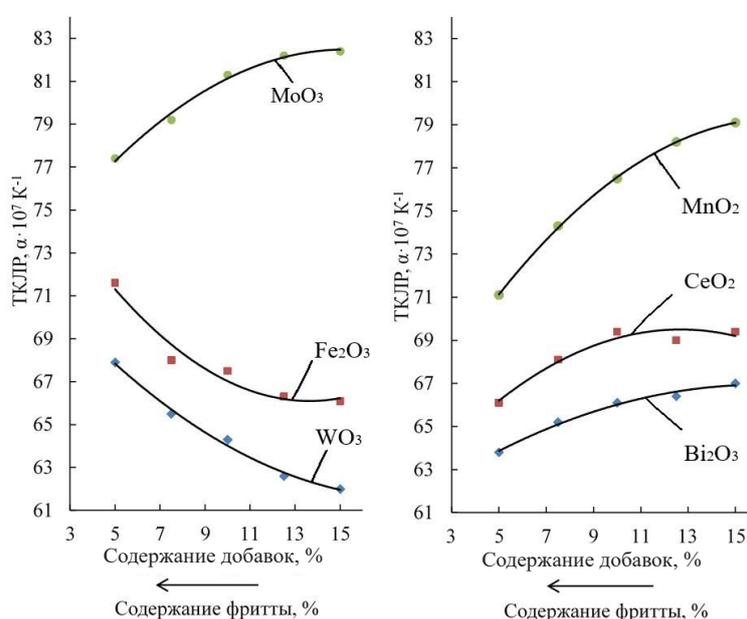


Рис. 2. Зависимость ТКЛР глазурного покрытия от содержания оксидов переменной валентности
Fig. 2. Dependence of the glaze coating thermal expansion on the content of oxides of variable valence

ТКЛР церийсодержащих глазурей составлял $(66,1–67,9) \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, при этом его значения возрастали с повышением количества CeO_2 .

Введение WO_3 в составы исследуемых глазурей обуславливало снижение их термического расширения, что, по-видимому, вызвано упрочнением структурной сетки стекловидного материала. При этом ТКЛР таких глазурей составлял $(62,0–67,9) \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$.

Использование в составах глазурей V_2O_5 обеспечивало незначительный рост ТКЛР и его значения находились в интервале $(64,0–66,2) \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$.

Применение оксида железа Fe_2O_3 еще более существенно, чем в случае введения V_2O_5 , вызывало повышение значений ТКЛР до $(66,1–71,6) \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$. Термическое расширение образцов с ростом содержания Fe_2O_3 также увеличивалось.

Введение MnO_2 в составы исследуемых глазурей обеспечивало величину ТКЛР цветных покрытий $(71,1–79,1) \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$, при этом значения термического расширения существенно возрастали с повышением содержания MnO_2 от 5 до 15 мас.%.

Добавление MoO_3 в составы также вызывало рост значений термического расширения пропорционально его содержанию в покрытиях и его значения находились в пределах $(77,4–82,1) \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$.

Все синтезированные глазури обеспечивали согласованность термического расширения керамической основы и покрытий.

Термостойкость глазурей находилась в интервале 200–300 °С, превышая технические требования, предъявляемые к покрытиям для керамогранита, которые в соответствии с нормативно-технической документацией должны составлять 150 °С.

Как известно, величина термической устойчивости покрытий закономерно повышается с уменьшением ТКЛР. Термостойкость, составляющую 300 °С, обеспечивали глазури, включающие CeO_2 , WO_3 , Bi_2O_3 и Fe_2O_3 . Значения термостойкости марганецсодержащих и молибденсодержащих покрытий составляли 250 °С. Исходный состав имел термостойкость 200 °С.

Химическая устойчивость всех синтезированных покрытий, включая исходные составы, определялась в соответствии с ГОСТ 27180 по отношению к раствору № 1 (гипохлорид натрия при содержании активного хлора 13 %), а также к раствору № 2 (раствор хлористого аммония концентрацией 100 г/дм³) в течение 24 ч, что позволяет отнести керамогранит к классу GA по химической устойчивости. При испытании воздействия раствора № 3 (3%-й раствор HCl) химическая устойчивость в течение 48 ч обеспечивалась для церий-, марганец- и железосодержащих покрытий.

Важным физико-химическим свойством, не нормируемым стандартом, является микротвердость глазурей, которая выступает одной из важнейших характеристик прочности структуры глазурного стекла и определяется степенью полимеризации его структурного каркаса, а также прочностью связи катион–кислород и рядом других структурных параметров.

Микротвердость исходного состава глазури составляла 4 203–4 312 МПа, скорректированного для церийсодержащих покрытий – 4 173–4 241 МПа.

Микротвердость всех изучаемых покрытий закономерно возрастала с повышением количества оксидов переменной валентности: церийсодержащих покрытий составляла 4 302–4 548 МПа, ванадийсодержащих – 5 834–6 224 МПа.

Введение Bi_2O_3 в составы глазурей повышало их микротвердость до 5 672–5 872 МПа, а Fe_2O_3 – до 5 312–6 221 МПа. Добавки MnO_2 вызывали рост микротвердости покрытий, которая находилась в пределах 5 816–6 370 МПа и являлась наиболее высокой в ряду анализируемых составов глазурей. MoO_3 также обеспечивал рост данного показателя до значений 4 575–5 632 МПа.

Следует отметить, что рассматриваемые оксиды по степени повышения микротвердости располагались в ряду $\text{CeO}_2 \rightarrow \text{MoO}_3 \rightarrow \text{Fe}_2\text{O}_3 \rightarrow \text{Bi}_2\text{O}_3 \rightarrow \text{WO}_3 \rightarrow \text{MnO}_2$, что не вполне согласуется с относительной твердостью вводимых оксидов по минералогической шкале.

Износостойкость глазурных покрытий является важнейшей эксплуатационной характеристикой керамогранита и ее исследования проводились в соответствии с ГОСТ 27180.

Вольфрам- и марганецсодержащие глазури отличались износостойкостью класса 3, а все остальные покрытия – 4.

Для испытаний антибактериальной активности использовались качественные образцы покрытий в виде плиток размером 50 × 50 мм, изготовленные в производственных условиях ОАО «Керамин», в количестве по 15 единиц каждого из составов, содержащих по 10 мас.% оксидов переменной валентности. В качестве эталона выбрана глазурь исходного состава, не содержащая биоцидные добавки. Ниже приведены результаты определения антибактериальной активности глазурных покрытий.

Антибактериальная активность глазурных покрытий в отношении грамположительного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 находится в пределах $(0,71–1,15) \pm 0,3$. По влиянию на данный штамм покрытия, содержащие исследованные оксиды, можно расположить следующим образом: CeO_2 (0,71) → WO_3 (0,84) → Bi_2O_3 (0,99) → MoO_3 (1,02) → Fe_2O_3 (1,12) → MnO_2 (1,15).

По отношению к грамотрицательному штамму *Escherichia coli* ATCC 8739 не обладали антибактериальной активностью глазури, содержащей CeO_2 и MoO_3 . Невысокая антибактериальная активность наблюдалась у марганец- и висмутсодержащих покрытий, которая имеет значения соответственно 0,30 и 0,33, несколько выше (0,65) – у вольфрамсодержащего состава. Высокие значения (1,09) по отношению к данному штамму характерны для глазури, содержащей Fe_2O_3 .

Фазовые переходы в процессе глазурирования исследовались с помощью дифференциально-сканирующей калориметрии путем термообработки шихт глазурных композиций в интервале температур 20–1 200 °С (рис. 3).

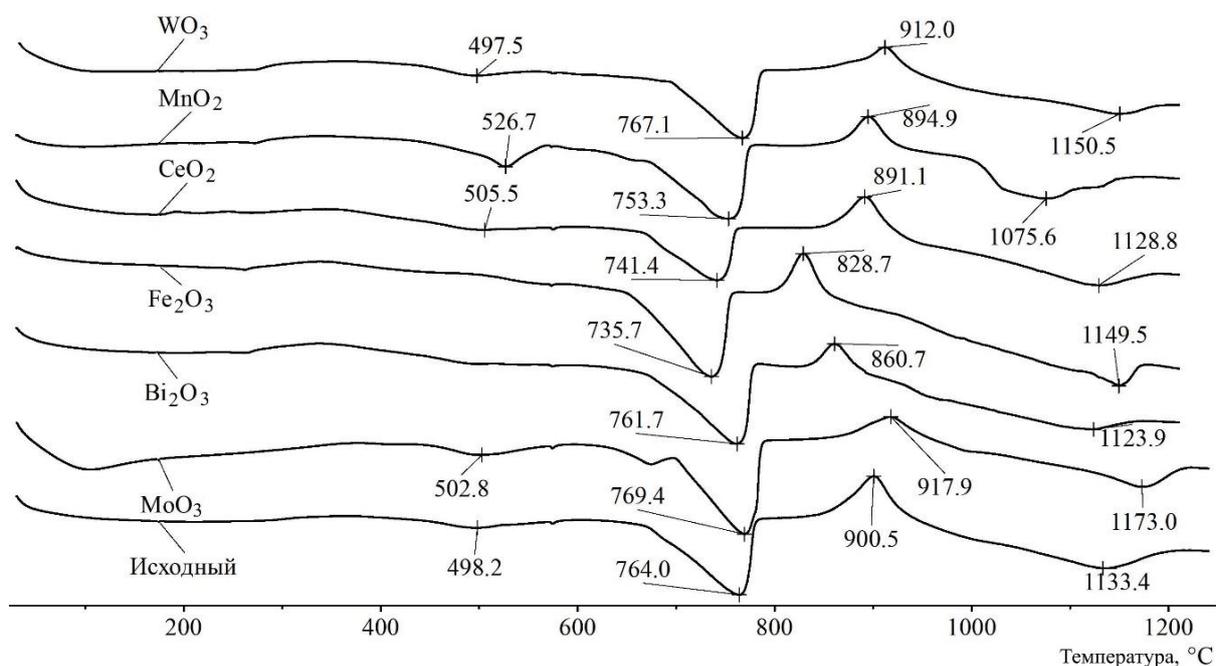


Рис. 3. Дифференциально-сканирующая калориметрия синтезированных глазурных покрытий

Fig. 3. Differential scanning calorimetry of synthesized glaze coatings

Эндотермические эффекты небольшой интенсивности в области температур 262,3–272,5 °С обусловлены удалением физически связанной влаги из глинистых минералов (каолинит, монтмориллонит и гидрослюдистые составляющие) [25].

Для вольфрамсодержащей глазури в широкой области температур от 263,2 до 498,0 °С с максимумом при 357,2 °С наблюдался экзотермический эффект, обусловленный окислением части WO_2 до WO_3/W_2O_5 [26].

Менее выраженный экзотермический эффект для висмутсодержащей глазури в области температур от 263,9 до 498,6 °С с максимумом при 337,2 °С вызван окислением Bi_2O_3 до Bi_2O_5 [26].

Эндотермические эффекты с минимумом при 497,5–502,8 °С вызваны удалением химически связанной (конституционной) воды из глинистых минералов.

Для марганецсодержащей глазури отмечался также сравнительно интенсивный эндотермический эффект с минимумом при 526,7 °С, связанный с переходом MnO_2 (пиролюзит) в β -курнакит (β - Mn_2O_3) по реакции $2MnO_2 \rightarrow \beta$ - $Mn_2O_3 + 0,5O_2$ [25, 27]. Для этой же глазури характерен неглубокий эндотермический эффект при 680 °С, вызванный дальнейшим разложением пиролюзита с образованием β -курнакита (β - Mn_2O_3) и α -гаусманита (α - Mn_3O_4) [27].

Небольшой интенсивности эндотермические эффекты с минимумом при 573,2–575,1 °С, наблюдаемые у покрытий всех составов, обусловлены переходом низкотемпературного кварца в его высокотемпературную модификацию.

Глубокие эндотермические эффекты с минимумом при 735,7–769,4 °С характерны для глазурей всех исследованных составов по причине разложения доломита на MgO и $CaCO_3$ [25]. Различная площадь указанного эндотермического эффекта и значения температур находятся в соответствии с температурами плавления вводимых оксидов переменной валентности.

Для всех исследуемых глазурей характерны экзотермические эффекты, максимумы которых находятся в интервале 828,7–917,9 °С, связанные с формированием фазы анортита $Ca[Al_2Si_2O_8]$. Наиболее низкая температура формирования фазы (828,7 °С) определена для железосодержащего состава, наиболее высокая (917,9 °С) – для глазури, содержащей MoO_3 .

Данный экзотермический эффект для всех составов частично нивелировался за счет наложения на него эндотермического эффекта, вызванного диссоциацией кальцита, входящего в состав доломитовой муки.

Глубокий эндотермический эффект с минимумом в области температур 1 075,6–1 173,0 °С типичен для всех исследуемых глазурей и обусловлен плавлением составляющих глазурных шихт. Для исходного состава эта температура составляла 1 133,4 °С.

Проведенный анализ позволил установить особенности глазуриобразования при введении в них добавок оксидов переменной валентности.

Так, максимум экзоэффектов температуры кристаллизации покрытий и минимумы эндоэффектов разложения доломита и плавления шихты при введении CeO_2 и MoO_3 повышаются, а для остальных оксидов – снижаются в сравнении с исходным составом, причиной чего являются особенности формирования глазурных покрытий в зависимости от содержания вводимых компонентов.

Заключение. Исследовано влияние оксидов переменной валентности CeO_2 , WO_3 , Bi_2O_3 , Fe_2O_3 , MnO_2 и MoO_3 на декоративно-эстетические, физико-химические и антибактериальные свойства полуфриттованных глазурей для керамогранита.

Достигнуто получение качественных покрытий при содержании фритты в количестве 25,0–32,5 мас.% с применением минеральных сырьевых материалов, включая доломитовую муку, полевой шпат, каолин, огнеупорную глину, кварцевый песок, а также глинозем и оксиды переменной валентности. В зависимости от их типа может обеспечиваться получение полупрозрачных (Bi_2O_3), глушенных (CeO_2 , MoO_3 , WO_3) или окрашенных (Fe_2O_3 , MnO_2) глазурей при температуре обжига $1\ 200 \pm 5$ °С и его продолжительности 60 ± 2 мин.

Технологический процесс приготовления и нанесения покрытий не требует использования дополнительного технологического оборудования и обеспечивается действующими режимами производства.

Раздельное введение Fe_2O_3 , Bi_2O_3 и MnO_2 в количестве 5–15 мас.%, а CeO_2 , WO_3 и MoO_3 – 7,5–10 мас.% позволяет обеспечить качественные глазурные покрытия, обладающие антибактериальным эффектом и отвечающие эстетическим характеристикам и требованиям нормативно-технической документации.

В работе исследованы процессы формирования глазурных покрытий в температурном интервале их наплавления, объясняемые диссоциацией глинистых составляющих, модификационными превращениями кварца из низкотемпературной в высокотемпературную форму, разложением доломита, формированием кристаллической составляющей покрытия и плавлением шихты.

Для ряда оксидов переменной валентности, включая оксиды железа (Fe_2O_3), марганца (MnO_2), молибдена (MoO_3) и вольфрама (WO_3), характерны процессы фазовых переходов с изменением их степени окисления.

Исследованные глазурные покрытия отличаются высокой степенью кристаллизации, что обеспечивает требуемые физико-химические и эксплуатационные свойства покрытий с антискользящими признаками, обусловленные матовой фактурой поверхности.

Разработанные рецептуры технологических покрытий и режимы их производства прошли апробацию в условиях ОАО «Керамин», что подтверждает возможность получения на их основе глазурных покрытий с антибактериальными свойствами.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований по договору № X22УЗБ-023.

Acknowledgments. The work was carried out with financial support from the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research under contract no. X22UZB-023.

Список использованных источников

1. Bright, K. R. Occurrence of bacteria and viruses on elementary classroom surfaces and the potential role of classroom hygiene in the spread of infectious diseases / K. R. Bright, S. A. Boone, C. P. Gerba // J. Sch. Nurs. – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 33–41. <https://doi.org/10.1177/1059840509354383>
2. Occurrence of bacteria and biochemical markers on public surfaces / K. A. Reynolds [et al.] // Int. J. Environ Health Res. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 225–234. <https://doi.org/10.1080/09603120500115298>
3. Boone, S. A. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease / S. A. Boone, C. P. Gerba // Appl. Environ Microbiol. – 2007. – Vol. 73, № 6. – P. 1687–1696. <https://doi.org/10.1128/AEM.02051-06>

4. Букина, Ю. А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра / Ю. А. Букина, Е. А. Сергеева // Вестн. Казан. технол. ун-та. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 170–172.
5. Taylor, P. L. Impact of heat on nanocrystalline silver dressings. Part I: Chemical and biological properties / P. L. Taylor, A. L. Ussher, R. E. Burrell // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 35, № 26. – P. 7221–7229. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.040>
6. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection / F. Furno [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2004. – Vol. 54, № 6. – P. 1019–1024. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh478>
7. Веселовский, А. В. Исследование механизма взаимодействия ионов меди с бактериями *Escherichia coli*: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02 / А. В. Веселовский; Ин-т хим. физики РАН им. Н. Н. Семенова. – М., 2019. – 19 с.
8. Левина, Э. Н. Общая токсичность металлов / Э. Н. Левина. – Л.: Медицина, 1972. – 184 с.
9. Попова, Л. Ф. Медь / Л. Ф. Попова. – М.: Просвещение, 1989. – 182 с.
10. Grass, G. Copper as an Antimicrobial surface / G. Grass, C. Rensing, M. Solioz // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2011. – Vol. 77, № 5. – P. 1541–1547. <https://doi.org/10.1128/AEM.02766-10>
11. Contact killing of bacteria on copper is suppressed if bacterial-metal contact is prevented and is induced on iron by copper ions / S. Mathews [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2013. – Vol. 79, № 8. – P. 2605–2611. <https://doi.org/10.1128/AEM.03608-12>
12. Левицкий, И. А. Металлизированные глазурные покрытия для керамогранита, обладающие биоцидными свойствами / И. А. Левицкий, А. Н. Шиманская // Тр. БГТУ. Сер. 2. Химические технологии, биотехнология, геоэкология. – 2018. – № 2. – С. 132–139.
13. Матовая глазурь: пат. 23280 Республика Беларусь / И. А. Левицкий, С. В. Лозко. – Оpubл.: 16.11.2019.
14. Kong, H. One-step fabrication of magnetic $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ / Polyrhodanine nanoparticles using in situ chemical oxidation polymerization and their antibacterial properties / H. Kong, J. Song, J. Jang // *Chem. Commun.* – 2010. – Vol. 46. – P. 6735–6737. <https://doi.org/10.1039/C0CC00736F>
15. Carboxymethyl chitosan-functionalized magnetic nanoparticles for disruption of biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / T. Chen [et al.] // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 51, № 40. – P. 13164–13172. <https://doi.org/10.1021/ie301522w>
16. Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on *Staphylococcus aureus* / N. Tran [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2010. – Vol. 5. – P. 277–283. <https://doi.org/10.2147/ijn.s9220>
17. Savvova, O. V. Antibacterial composite glass coatings for protecting special-purpose steel panels / O. V. Savvova, L. L. Bragina // *Glass and ceramics*. – 2010. – Vol. 67, № 3. – P. 123–125. <https://doi.org/10.1007/s10717-010-9242-3>
18. Силикатные и электролитические полимер-оксидные покрытия медицинского назначения / Е. А. Яценко [и др.] // Изв. вузов. Северо-Кавказ. регион. Техн. науки. – 2021. – № 2. – С. 92–101. <https://doi.org/10.17213/0321-2653-2021-2-92-101>
19. Photocatalytic disinfection using titanium dioxide: spectrum and mechanism of antimicrobial activity / H. A. Foster [et al.] // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2007. – Vol. 90, iss. 6. – P. 1847–1868. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3213-7>
20. Донцова, Т. А. Характеризация и фотоактивность оксида титана (IV), полученного из различных прекурсоров / Т. А. Донцова, И. Н. Иваненко, И. М. Астрелин // *Хімія, фізика та технологія поверхні*. – 2015. – Т. 6, № 1. – С. 85–96.
21. Antimicrobial activity of transition metal acid MoO_3 prevents microbial growth on material surfaces / C. Zolljrank [et al.] // *Mater. Sci. Eng., C*. – 2021. – Vol. 32, № 1. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.09.010>
22. Robust antibacterial activity of tungsten oxide ($\text{WO}_3\text{-x}$) nanodots / G. Duan [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2019. – Vol. 32, № 7. – P. 1357–1366. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00399>
23. Kumar, A. Synthesis, characterization, effect of temperature on band gap energy of molybdenum oxide nano rods and their antibacterial activity / A. Kumar, G. Pandey // *Am. J. Appl. Ind. Chem.* – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 38–42. <https://doi.org/10.11648/j.ajn.20170304.12>
24. Enhanced photocatalytic activity of V_2O_5 nanorods for the photodegradation of organic dyes: a detailed understanding of the mechanism and their antibacterial activity / S. K. Jayaraj [et al.] // *Mater. Sci. Semicond. Process.* – 2018. – Vol. 85. – P. 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2018.06.006>
25. Термический анализ минералов и горных пород / В. П. Иванова [и др.]. – Л.: Недра, 1974. – 399 с.
26. Терельман, Ф. М. Молибден и вольфрам / Ф. М. Терельман, А. Я. Зворыкин. – М.: Наука, 1968. – 140 с.
27. Гельд, П. В. Процессы высокотемпературного восстановления / П. В. Гельд, О. А. Есин. – Свердловск: Гос. науч.-техн. изд. лит. по черной и цветной металлургии, 1957. – 329 с.

References

1. Bright K. R., Boone S. A., Gerba C. P. Occurrence of bacteria and viruses on elementary classroom surfaces and the potential role of classroom hygiene in the spread of infectious diseases. *Journal of School Nursing*, 2010, vol. 26, no. 1, pp. 33–41. <https://doi.org/10.1177/1059840509354383>
2. Reynolds K.A., Watt P.M., Boone S.A., Gerba C.P. Occurrence of bacteria and biochemical markers on public surface. *International Journal of Environmental Health Research*, 2005, vol. 15, no. 3, pp. 225–234. <https://doi.org/10.1080/09603120500115298>

3. Boone S. A., Gerba C. P. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, vol. 73, no. 6, pp. 1687–1696. <https://doi.org/10.1128/AEM.02051-06>
4. Bukina Yu. A., Sergeeva E. A. Antibacterial properties and mechanism of bactericidal action of silver nanoparticles and ions. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta = Bulletin of Kazan Technological University*, 2012, vol. 5, no. 14, pp. 170–172 (in Russian).
5. Taylor P. L., Ussher A. L., Burrell R. E. Impact of heat on nanocrystalline silver dressings. Part I: Chemical and biological properties. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no. 35, pp. 7221–7229. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.040>
6. Furno F., Morley K. S., Wong B., Sharp B. L., Arnold P. L., Howdle S. M., Bayston R., Brown P. D., Winship P. D., Reid H. J. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, vol. 54, no. 6, pp. 1019–1024. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh478>
7. Veselovskii A. V. *Study of the mechanism of interaction of copper ions with bacteria Escherichia coli*. Moscow, 2019. 19 p. (in Russian).
8. Levina E. N. *General toxicity of metals*. Leningrad, Medicina Publ., 1972. 184 p. (in Russian).
9. Popova L. F. *Cuprum*. Moscow, Prosveshchenie Publ., 1989. 182 p. (in Russian).
10. Grass G., Rensing C., Solioz M. Copper as an Antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, vol. 77, no. 5, pp. 1541–1547. <https://doi.org/10.1128/AEM.02766-10>
11. Mathews S., Hans M., Mücklich F., Solioz M. Contact killing of bacteria on copper is suppressed if bacterial-metal contact is prevented and is induced on iron by copper ions. *Applied and Environmental Microbiology*, 2013, vol. 79, no. 8, pp. 2605–2611. <https://doi.org/10.1128/AEM.03608-12>
12. Levickii I. A., Shimanskaya A. N. Metallized glaze coatings for porcelain stoneware with biocidal properties. *Trudy BGTU. Ser. 2. Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya = Proceedings of BSTU. Issue 2. Chemical Engineering, Biotechnology, Geoecology*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 132–139 (in Russian).
13. Levickii I. A., Lozko S. V. *Matte glaze*. Patent Republic of Belarus, no. 23280. Publ. date 16.11.2019 (in Russian).
14. Kong H., Song J., Jang J. One-step fabrication of magnetic γ -Fe₂O₃/polyrhodanine nanoparticles using in situ chemical oxidation polymerization and their antibacterial properties. *Chemical Communications*, 2010, vol. 46, pp. 6735–6737. <https://doi.org/10.1039/C0CC00736F>
15. Chen T., Wang R., Xu L. Q., Neoh K. G., Kang E. T. Carboxymethyl chitosan-functionalized magnetic nanoparticles for disruption of bio-films of Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2012, vol. 51, no. 40, pp. 13164–13172. <https://doi.org/10.1021/ie301522w>
16. Tran N., Mir A., Mallik D., Sinha A., Nayar S., Webster T. Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on Staphylococcus aureus. *International Journal of Nanomedicine*, 2010, vol. 5, pp. 277–283. <https://doi.org/10.2147/ijn.s9220>
17. Savvova O. V., Bragina L. L. Antibacterial composite glass coatings for protecting special-purpose steel panels. *Glass and ceramics*, 2010, vol. 67, no. 3, pp. 123–125. <https://doi.org/10.1007/s10717-010-9242-3>
18. Yacenko E. A., Ryabova A. V., Khramenkova A. V., Seredin B. M., Popov V. P., Ariskina D. N., Trofimov S. V., Kirilenko M. A., Kuznetsov O. Yu. Silicate and electrolytic polymer-oxide coatings for medical applications. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskij region. Tekhnicheskie nauki = News from universities. North Caucasus region. Engineering Sciences*, 2021, no. 2, pp. 92–101 (in Russian). <https://doi.org/10.17213/0321-2653-2021-2-92-101>
19. Foster H., Ditta I., Varghese S., Steele A. Photocatalytic disinfection using titanium dioxide: spectrum and mechanism of antimicrobial activity. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, vol. 90, no. 6, pp. 1847–1868. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3213-7>
20. Dontsova T. A., Ivanenko I. N., Astrelin I. M. Characterization and photoactivity of titanium (IV) oxide obtained from various precursors. *Himiya, fizika ta tekhnologiya poverhni = Chemistry, physics and surface technology*, 2015, vol. 6, no. 1, pp. 85–96 (in Russian).
21. Zollfrank C., Gutbrod K., Wechsler P., Guggenbichler J. P. Antimicrobial activity of transition metal acid MoO₃ prevents microbial growth on material surface. *Materials Science and Engineering C*, 2021, vol. 32, no. 1, pp. 47–54 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.09.010>
22. Duan G., Chen L., Jing Zh., Luna Pf., Wen L., Zhang L., Zhao L., Xu J., Li Zh., Yang Z., Zhou R. Robust antibacterial activity of tungsten oxide (WO_{3-x}) nanodots. *Chemical research in toxicology*, 2019, vol. 32, no. 7, pp. 1357–1366. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00399>
23. Kumar A., Pandey G. Synthesis, characterization, effect of temperature on band gap energy of molybdenum oxide nano rods and their antibacterial activity. *American Journal of Applied and Industrial Chemistry*, 2017, vol. 3, no. 3, pp. 38–42. <https://doi.org/10.11648/j.ajni.20170304.12>
24. Mukhtar F., Munawar T., Nadeem M. S., Rehman M. N., Riaz M., Iqbal F. Enhanced photocatalytic activity of V₂O₅ nanorods for the photodegradation of organic dyes: a detailed understanding of the mechanism and their antibacterial activity. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 2018, vol. 85, pp. 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2018.06.006>
25. Ivanova V. P. *Thermal analysis of minerals and rocks*. Leningrad, Nedra Publ., 1974. 399 p. (in Russian).
26. Terel'man F. M., Zvorykin A. Ya. *Molybdenum and wolfram*. Moscow, Nauka Publ., 1968. 140 p. (in Russian).
27. Gel'd P. V., Esin O. A. *High Temperature Recovery Processes*. Sverdlovsk, State scientific and technical publishing house of literature on ferrous and non-ferrous metallurgy, 1957. 329 p. (in Russian).

Информация об авторах

Левицкий Иван Адамович – доктор технических наук, профессор. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: levitskii@belstu.by

Дяденко Михаил Васильевич – кандидат технических наук, доцент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dyadenko@belstu.by

Кучерова Дарья Вячеславовна – соискатель. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kucherova.11.09@internet.ru

Information about the authors

Levitskii Ivan A. – Dr. Sc. (Engineering), Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: levitskii@belstu.by

Dyadenko Mihail V. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dyadenko@belstu.by

Kucherova Darya V. – Graduate Student. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kucherova.11.09@internet.ru