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

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2025. Т. 61, № 2

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2025. Т. 61, № 2

Журнал основан в январе 1965 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

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

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. Калиниченко – Институт биоорганической 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 биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. А. Хрипач – Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. В. Шманай – Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
А. В. Янцевич – Институт биоорганической 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. 2025. Т. 61, № 2.
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Н. И. Минич*
Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 06.05.2025. Выход в свет 28.05.2025. Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 42 экз. Заказ 92.
Цена: индивидуальная подписка – 14,48 руб., ведомственная подписка – 33,64 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, 2025

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

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2025, vol. 61, no. 2

The Journal was founded in January 1965

Periodicity is 4 issues per annum

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Chemical series, 2025, vol. 61, no. 2.
Printed in Russian, Belarusian and English languages

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

It is sent of the press 06.05.2025. Appearance 28.05.2025. Format 60×84$^{1}/_{8}$. Offset paper.
The press digital. Printed pages 10,23. Publisher`s signatures 11,3. Circulation 42 copies. Order 92.
Price: individual subscription – 14,48 byn., departmental subscription – 33,64 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, 2025

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

ЗМЕСТ

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

Фань Ф., Поведайло В. А., Кадуцкий А. П., Малеев Г. В., Шманай В. В. Физико-химические свойства новых производных цианиновых красителей в составе конъюгатов с ДНК 95

КАЛОІДНАЯ ХІМІЯ

Кошевар В. Д., Шкадрецова В. Г., Кажуро И. П., Письменская А. Г. Функционализация минеральных порошков путем конденсации реагентов с низкой поверхностной энергией из паровой фазы 105

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Бей М. П., Ювченко А. П., Прокопчук Н. Р., Вишневский К. В. Получение канифольноцитраконовых аддуктов в качестве модификаторов эластомерных композиций 118

Дикусар Е. А., Акишина Е. А., Жуковская Н. А., Колесник И. А., Маргун Е. Н., Ковальская С. С., Меньшикова Д. И., Алексеева К. А., Концевая И. И., Поткин В. И. Синтез и изучение противомикробной активности амидов и солей 4-аминоантипирина – производных 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот 126

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

Серченя Т. С., Космач А. А., Лапина В. С., Бакаева Т. Н., Свиридов О. В. Системы конкурентного иммунофлуориметрического анализа бактерий *Salmonella enterica*, включающие конъюгаты антител с хелатом европия 141

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

Василевич С. В., Шапорова Е. А., Стойко С. О. Изменение химического состава авиационных масел при их термоконверсии 154

Ратько А. А., Шевчук В. В., Крутько Н. П. Разработка технологии глубокой переработки навозных стоков свино- и птицеводческих комплексов и их использование для производства органоминеральных удобрений 165

РАДЫЯХІМІЯ

Кособуцкий В. С., Ластовский С. Б. Подавление процесса антиоксидации ионами железа (II) 172

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

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

Fan F., Povedailo V. A., Kadutskii A. P., Maleev G. V., Shmanai V. V. Physicochemical properties of new cyanine dye derivatives in DNA conjugates 95

COLLOIDAL CHEMISTRY

Koshevar V. D., Shkadretsova V. G., Kazhuro I. P., Pismenskaya A. G. Functionalization of mineral powders by condensation of reagents with low surface energy from the vapor phase 105

ORGANIC CHEMISTRY

Bei M. P., Yuvchenko A. P., Prokopchuk N. R., Vishnevskii K. V. Rosin-citraconic anhydride adducts as modifiers of elastomeric compositions 118

Dikusar E. A., Akishina E. A., Zhukovskaya N. A., Kolesnik I. A., Margun E. N., Kovalskaya S. S., Menshikova D. I., Alekseeva K. A., Kontsevaya I. I., Potkin V. I. Synthesis and study of antimicrobial activity of amides and salts of 4-aminoantipyrine – derivatives of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic acids 126

BIOORGANIC CHEMISTRY

Serchenya T. S., Kasmach A. A., Lapina V. S., Bakayeva T. N., Sviridov O. V. Systems of competitive immunofluorometric assay of *Salmonella enterica* bacteria, comprising conjugates of antibodies with europium chelate 141

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

Vasilevich S. V., Shaporova E. A., Stoyko S. O. Changes in the chemical composition of aviation oils during their thermal conversion 154

Rat'ko A. A., ShevchukV. V., Krut'ko N. P. Development of technology of deep processing of pig and chicken manure and their use for the production of organomineral fertilizers 165

RADIOCHEMISTRY

Kosobutskii V. S., Lastovskii S. B. Suppression of the antioxidation process by iron ions 172

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

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

PHYSICAL CHEMISTRY

УДК 535.37+547.97
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-95-104

Поступила в редакцию 11.03.2025
Received 11.03.2025

Ф. Фань[1], В. А. Поведайло[2], А. П. Кадуцкий[1], Г. В. Малеев[3], В. В. Шманай[1]

[1]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Институт физики имени Б. И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[3]Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН), Московская область, Черноголовка, Россия

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ В СОСТАВЕ КОНЪЮГАТОВ С ДНК

Аннотация. Цианиновые красители – один из наиболее часто используемых классов флуоресцентных красителей. Все Cy5 флуоресцируют на длине волны около 660 нм, а Cy7 – в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн (700–900 нм), что делает их предпочтительными для биологических исследований, так как в этой области почти отсутствует фоновая флуоресценция клеток. Интенсивность флуоресценции цианиновых красителей часто изменяется после конъюгации с биомолекулами, в том числе с нуклеиновыми кислотами. Кроме того, она может существенно изменяться в результате образования дуплекса модифицированной красителем одноцепочечной ДНК с комплементарной последовательностью. Исследованы физико-химические свойства ряда производных красителей Cy5 и Cy7 с заместителями разной длины в различных положениях молекул в составе конъюгатов с одноцепочечной и двухцепочечной ДНК.

Ключевые слова: цианиновые красители, ДНК, квантовый выход, флуоресценция, клик-реакция

Для цитирования. Физико-химические свойства новых производных цианиновых красителей в составе конъюгатов с ДНК / Ф. Фань, В. А. Поведайло, А. П. Кадуцкий [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 95–104. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-95-104

F. Fan[1], V. A. Povedailo[2], A. P. Kadutskii[1], G. V. Maleev[3], V. V. Shmanai[1]

[1]Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]B. I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[3]Institute of Physiologically Active Compounds at Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia

PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF NEW CYANINE DYE DERIVATIVES IN DNA CONJUGATES

Abstract. Cyanine dyes are one of the most commonly used classes of fluorescent probes. All Cy5 fluoresce at ~ 660 nm, while Cy7 emit in the near-infrared range (700–900 nm), making them particularly suitable for biomedical applications due to reduced tissue autofluorescence in this spectral region. The fluorescence intensity of cyanine dyes typically increases upon conjugation with biomolecules such as nucleic acids. Furthermore, their fluorescence can be significantly modulated through duplex formation between dye-modified single-stranded DNA and its complementary sequence. In this study, we investigated physicochemical properties of a series of Cy5 and Cy7 derivatives with substituents of varying lengths at distinct molecular positions in both single- and double-stranded DNA conjugates.

Keywords: cyanine dyes, DNA, quantum yield, fluorescence, click-reaction

For citation. Fan F., Povedailo V. A., Kadutskii A. P., Maleev G. V., Shmanai V. V. Physicochemical properties of new cyanine dye derivatives in DNA conjugates. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 95–104 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-95-104

Введение. Цианиновые красители широко используются для флуоресцентного мечения биомолекул, изучения структуры нуклеиновых кислот [1–5], изучения взаимодействия между белками и ДНК [6–8], в составе ДНК-зондов [9], для визуализации внутри организма [10–12] и в других приложениях.

Молекулы индоцианиновых красителей состоят из двух соединенных сопряженным полиметиновым мостиком фрагментов индола, которые могут содержать заместители. Распространенными индоцианиновыми красителями являются триметилцианины (Cy3), пентаметилцианины (Cy5) и гептаметилцианины (Cy7). Длины волн поглощения и флуоресценции цианиновых красителей зависят от длины полиметиновой цепи. С увеличением сопряженной системы увеличивается область делокализованных электронов, что приводит к уменьшению разницы энергий между основным и возбужденным состояниями. Как правило, при увеличении длины полиметиновой цепи на одну сопряженную углерод-углеродную двойную связь спектры поглощения и флуоресценции сдвигаются в (инфра)красную область более чем на 100 нм. Длины волн спектров поглощения и флуоресценции Cy3 расположены в диапазоне 540–560 нм, у Cy5 – 645–665 нм. Производные Cy7 имеют широкий диапазон длин волн поглощения и флуоресценции в зависимости от заместителей: максимум поглощения обычно находится в диапазоне 760–790 нм, а флуоресценции – в диапазоне 780–900 нм.

Помимо зависимости максимума поглощения и флуоресценции от длины полиметиновой цепи также от нее сильно зависит эффективность (квантовый выход) флуоресценции, так как красители подвергаются *цис-транс*-изомеризации в возбужденном состоянии, а *цис*-изомер не флуоресцирует. Таким образом, *цис-транс*-изомеризация конкурирует с эмиссией флуоресценции, что снижает ее интенсивность флуоресценции [13–15]. Энергия активации *цис-транс*-изомеризации, а также время жизни возбужденного состояния красителя увеличиваются с ростом длины полиметиновой цепи [16].

Было показано, что конъюгация цианиновых красителей с макромолекулами увеличивает энергию активации изомеризации, что приводит к усилению флуоресценции [17, 18]. M. E. Sanborn и другие исследовали изменение флуоресценции после конъюгации Cy3 с одно- и двухцепочечной ДНК и пришли к выводу, что интенсивность флуоресценции Cy3, конъюгированного с одноцепочечной ДНК (оцДНК), возрастает вследствие взаимодействия между Cy3 и олигонуклеотидной цепочкой, которое нарушается после отжига с образованием двухцепочечной ДНК (дцДНК), в результате чего интенсивность флуоресценции конъюгата Cy3 двухцепочечной ДНК существенно снижается [19]. Известен также эффект увеличения интенсивности флуоресценции Protein-induced fluorescence enhancement (PIFE), который объясняют увеличением локальной вязкости [7] и который может также наблюдаться для нуклеиновых кислот.

Красители Cy5 и Cy7 флуоресцируют в дальнем красном и ближнем инфракрасном диапазоне, что позволяет использовать их для визуализации биологических объектов в *in vivo* экспериментах, так как в этом диапазоне отсутствует фоновая флуоресценция биоматериалов [20]. Мы

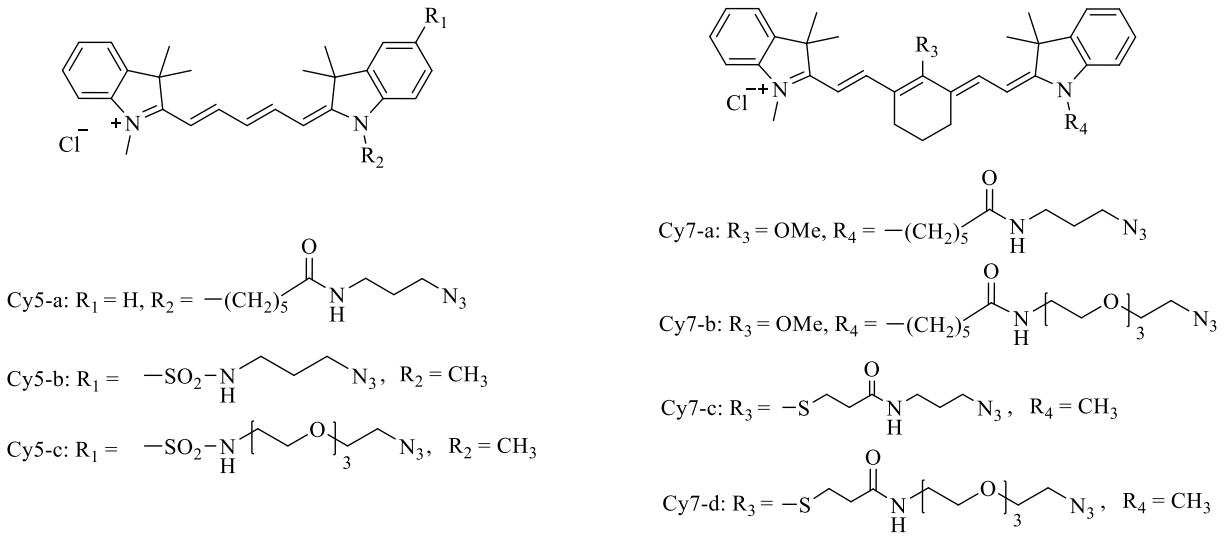


Рис.1. Структуры исследованных производных Cy5 (слева) и Cy7 (справа)

Fig. 1. Structures of the studied derivatives of Cy5 (left) and Cy7 (right)

исследовали зависимость флуоресценции от структуры нескольких новых производных красителей Cy5 и Cy7, связанных с одно/двухцепочечной ДНК различными линкерами в различных сайтах красителя.

Фотостабильность Cy7 становится проблемой из-за его длинной полиметиновой цепи. Многие исследования показали, что введение жесткого циклического фрагмента в полиметиновую цепь может значительно улучшить стабильность и квантовый выход флуоресценции этого флуорофора [21–23], поэтому в данной работе мы исследовали производные Cy7, содержащие циклогексенильный фрагмент. Структуры исследуемых красителей представлены на рис. 1.

Экспериментальная часть. Функциональные производные исследованных соединений предоставлены ОДО «Праймтех» (Минск, Беларусь). ДНК-олигонуклеотиды для конъюгации с красителями синтезированы на приборе BiosSet ASM-2000 по протоколу производителя.

Исследование физико-химических свойств полученных соединений проводилось в фосфатно-солевом буфере pH 7,4 при температуре 20 °C; спектры поглощения регистрировались на спектрофотометре Shimadzu UV 3600 Plus; стационарные спектры флуоресценции – на флуориметре Horiba Scientific Fluorolog 3 при возбуждении непрерывным излучением ксеноновой лампы. Спектральная ширина входной и выходной щелей монохроматора составляла 5 нм. Измерения проводились в кварцевой кювете 5 × 10 мм. Для сравнения эффективности флуоресценции были использованы относительные квантовые выходы флуоресценции красителей, рассчитанные по уравнению:

$$\eta = \frac{I}{I_{ref}} \cdot \frac{D_{ref}}{D} \cdot \frac{n^2}{n_{ref}^2},$$

где I и I_{ref} – интегральные интенсивности флуоресценции, D и D_{ref} – оптические плотности, n и n_{ref} – показатели преломления растворителя образца и стандарта сравнения соответственно.

Результаты и их обсуждение. Структуры и последовательности исследованных ДНК-олигонуклеотидов представлены на рис. 2.

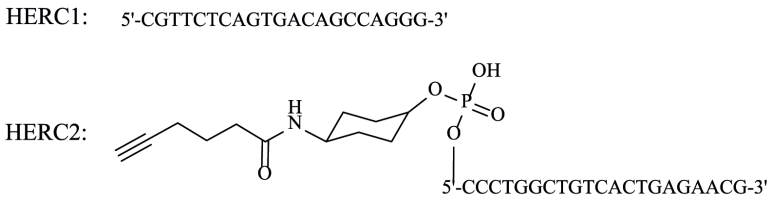


Рис. 2. Структуры и последовательности двух комплементарных олигонуклеотидов

Fig. 2. Structures and sequences of two complementary oligonucleotides

Один из одноцепочечных олигонуклеотидов имел терминальную алкиновую группу в 5′-положении для последующей конъюгации с азидным производным красителя, которую проводили с помощью медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) [24, 25], как показано на рис. 3.

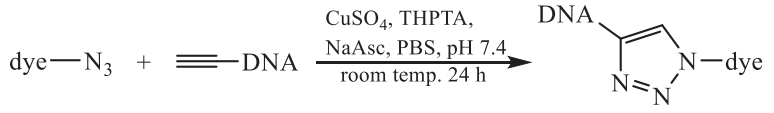


Рис. 3. Конъюгация красителей и ДНК с помощью реакции азид-алкинового циклоприсоединения

Fig. 3. Conjugation of dyes and DNA using azide-alkyne cycloaddition reaction

В результате регистрации спектров поглощения исследованных красителей, имеющих одинаковую структуру флуорофора, но разные заместители, установлено, что все Cy5 имеют максимумы поглощения при длине волны около 640 нм, тогда как максимумы Cy7 с заместителем, присоединенным к азоту индольной структуры (Cy7-a и Cy7-b), составляют 756–757 нм, а элек-

тронодонорный заместитель, расположенный на полиметиновом мостике и содержащий атом серы (Cy7-c и Cy7-d), приводит к сдвигу максимума поглощения в длинноволновую область примерно на 20 нм (около 776 нм). В табл. 1 приведены максимальные длины волн поглощения/флуоресценции шести исследованных красителей в водных растворах.

Таблица 1. **Спектральные свойства красителей Cy5 и Cy7 в водных растворах**

Table 1. **Spectral properties of Cy5 and Cy7 dyes in aqueous solutions**

Краситель	$\lambda_{ab}/\lambda_{fluo}$ (нм)	Сдвиг Стокса (нм)
Cy7-a	757/779	22
Cy7-b	756/779	23
Cy7-c	775/800	25
Cy7-d	777/800	23
Cy5-a	641/656	15
Cy5-b	639/655	16
Cy5-c	638/655	17

После конъюгации с ДНК максимумы поглощения всех исследованных красителей в разной степени смещались в красную область. Максимум спектра поглощения Cy7-a после конъюгации с оцДНК (767 нм) смещался на 10 нм и только на 5 нм – после конъюгации с дцДНК (762 нм). Максимумы спектров поглощения Cy7-b, соответствующие конъюгатам с оцДНК и дцДНК, смещались на 10 нм и 5 нм (766 и 761 нм соответственно). В то же время максимумы спектров поглощения Cy7-c после конъюгации с оцДНК и дцДНК смещались в красную сторону на 12 и 8 нм (787 и 783 нм соответственно). Для Cy7-d после конъюгации с оцДНК и дцДНК, как и в случае Cy7-c, смещение составило 12 (789) и 8 нм (785 нм).

Сдвиги максимумов спектров поглощения трех красителей Cy5 после конъюгации не столь значительны, как для Cy7. Максимумы поглощения Cy5-a в составе конъюгатов с оцДНК и дцДНК находятся на длине волны 649 и 647 нм, то есть смещены на 8 и 6 нм. Максимумы спектра поглощения Cy5-b, соответствующие конъюгации с оцДНК и дцДНК, сдвинуты в длинноволновую сторону на 7 (646) и 3 нм (642 нм). Максимумы спектра поглощения Cy5-c, соответствующие конъюгации с оцДНК и дцДНК, смещены в длинноволновую сторону на 8 (646) и 5 нм (643 нм).

Установлено, что спектры поглощения Cy7-c, d длинноволновее примерно на 20 нм, чем Cy7-a, b. Полиметиновая цепь цианиновых красителей сама по себе оказывает сильное влияние на длины волн как поглощения, так и флуоресценции. Заместители в полиметиновой цепи также оказывают значительное влияние на спектры. Полученные результаты согласуются с выводами L. Stackova о том, что введение электронодонорной группы в полиметиновый мостик приводит к красному сдвигу поглощения [26]. Из четырех производных Cy7, изученных в данной работе, заместители Cy7-c, d соединены с полиметиновой цепью через атом серы, в то время как Cy7-a, b имеют одну метоксильную группу. Меньшая электроотрицательность атома серы по сравнению с кислородом приводит к большей длине волны для максимумов поглощения Cy7-c, d. Сравнение спектров поглощения конъюгатов красителей с ДНК показывает, что смещение спектров поглощения в длинноволновую сторону всех видов красителей после конъюгации с оцДНК больше, чем с дцДНК.

Для подтверждения степени влияния выявленного фактора для разных производных красителя Cy7 проведены измерения интенсивности флуоресценции, результаты которых после нормирования представлены на рис. 4.

В отличие от спектров поглощения максимумы спектров флуоресценции красителя Cy7 и его конъюгатов отличаются всего на 3–4 нм: 776 нм для Cy7-a, b и Cy7-c для 805 нм. Полученные данные по эффективности флуоресценции всех изученных веществ показаны на рис. 4, а более точные значения получены путем расчета суммарного излучения по спектрам флуоресценции: конъюгация Cy7-a с дцДНК и оцДНК приводила к повышению эффективности флуоресценции примерно в 2,13 и 2,60 раза соответственно; Cy7-b с дцДНК и оцДНК – 1,69 и 1,63 раза соот-

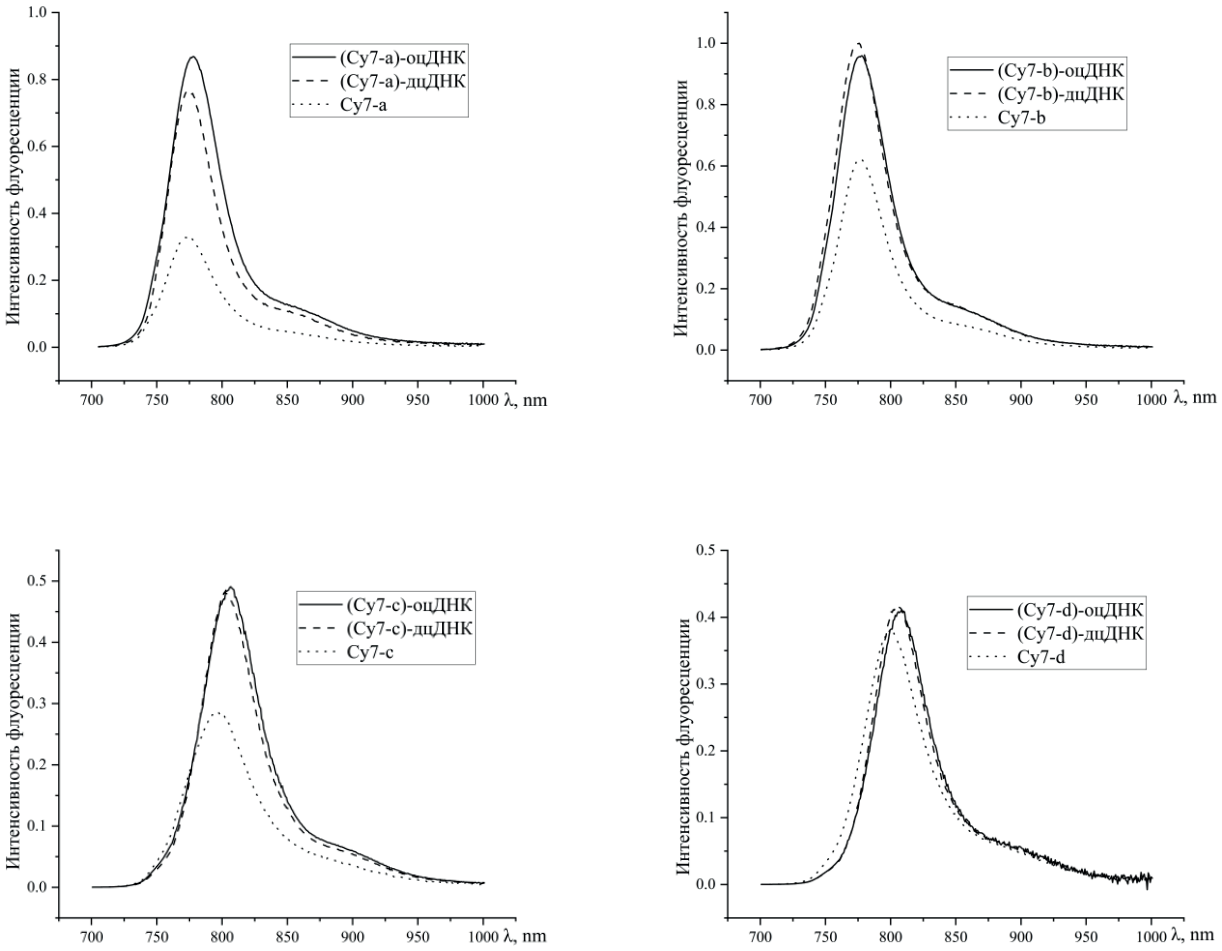


Рис. 4. Нормированные спектры флуоресценции четырех производных Cy7 и их конъюгатов с дцДНК и оцДНК (нормировано на максимальную интенсивность флуоресценции Cy7-b, конъюгированного с дцДНК, установленную как 1)

Fig. 4. Normalized fluorescence spectra of four Cy7 derivatives and their conjugates with dsDNA and ssDNA (normalized to the maximum fluorescence intensity of Cy7-b conjugated with dsDNA, set as 1)

ветственно; Cy7-c с дцДНК и оцДНК – 1,45 и 1,54 раза соответственно; Cy7-d с дцДНК и оцДНК – эффективность флуоресценции остается почти неизменной.

Сравнение четырех красителей между собой показало, что интенсивность флуоресценции Cy7-a, b с заместителями при атоме азота индольного кольца выше, чем у Cy7-c, d с заместителями в полиметиновой цепи. Следует учесть разную длину волны возбуждающего света двух типов красителей (745 нм для Cy7-a, b и 765 нм Cy7-c, d). В общем интенсивность флуоресценции красителей с длинными заместителями выше, чем у красителей с короткими заместителями.

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что конъюгация красителей Cy7 с ДНК действительно усиливает их флуоресценцию вне зависимости от того, является ДНК двух- или одноцепочечной. Добавление дополнительного фрагмента триэтиленгликоля в заместитель значительно увеличивает флуоресценцию красителя, возможно, за счет снижения склонности красителя к агрегации в присутствии фрагмента триэтиленгликоля.

Для того чтобы проверить, отличаются ли выявленные закономерности для Cy5 и Cy7, мы провели те же измерения флуоресценции для трех красителей Cy5 (длина волны возбуждения – 648 нм), результаты которых представлены на рис. 5.

Сравнение эффективности флуоресценции исследуемых веществ путем расчета интеграла по спектрам флуоресценции дало следующие результаты: конъюгация Cy5-a с дцДНК и оцДНК приводила к повышению интенсивности флуоресценции примерно в 1,74 и 2,15 раза; Cy5-b с дцДНК и оцДНК – 1,77 и 2,60 раза соответственно; Cy5-c с дцДНК и оцДНК – 1,26 и 1,78 раза

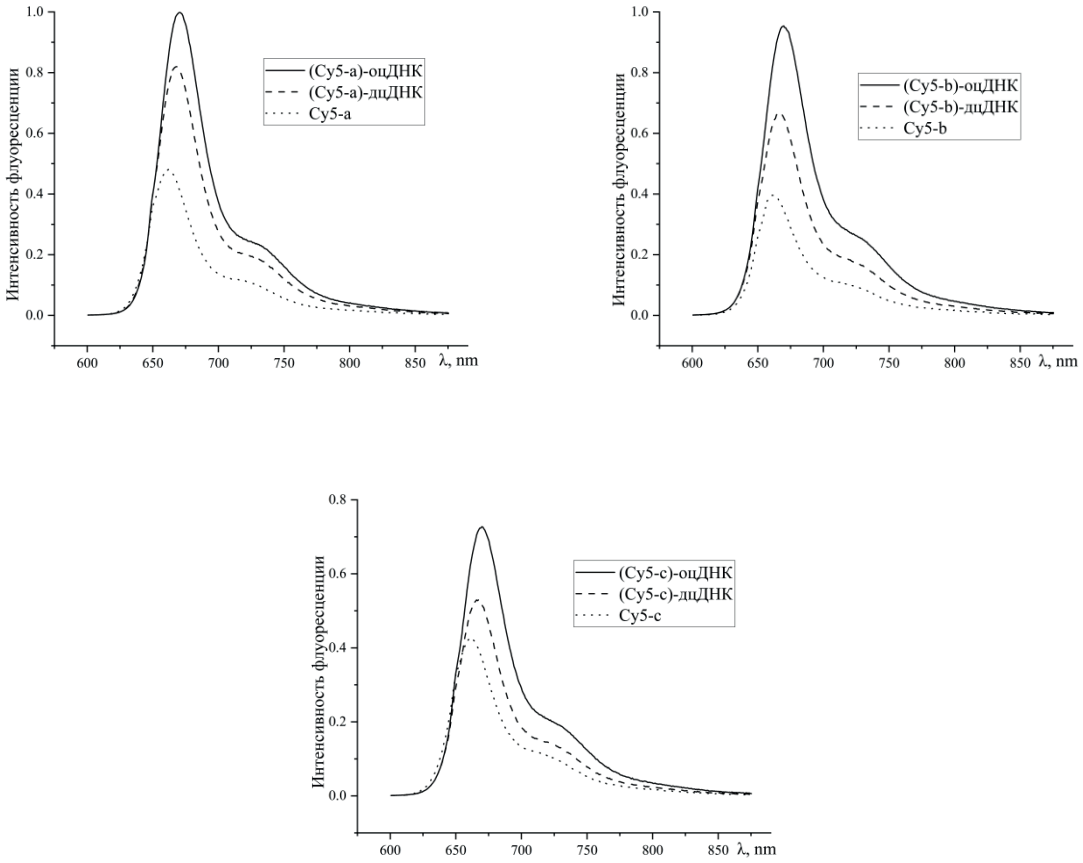


Рис. 5. Нормированные спектры флуоресценции трех производных Cy5 и их конъюгатов с дцДНК и оцДНК (нормировано на максимальную интенсивность флуоресценции Cy5-a, конъюгированного с оцДНК, установленную как 1)

Fig. 5. Normalized fluorescence spectra of three Cy5 derivatives and their conjugates with dsDNA and ssDNA (normalized to the maximum fluorescence intensity of Cy5-a conjugated with ssDNA, set as 1)

соответственно. Видно, что в отличие от красителей Cy7 эффективность флуоресценции конъюгата оцДНК с Cy5 значительно выше по сравнению с конъюгатом дцДНК с Cy5. Краситель Cy5-b имеет лишь немного меньшую эффективность флуоресценции по сравнению с коммерчески доступным Cy5-a.

Установлен неожиданный факт, что эффективность флуоресценции Cy5-c с более длинным заместителем немного выше, чем у Cy5-b, но после конъюгации Cy5-c с ДНК его флуоресценция уменьшается примерно на 20 % и становится ниже, чем у конъюгата Cy5-b с ДНК. Мы предположили, что длинный заместитель делает краситель и цепь ДНК более удаленными друг от друга,

Таблица 2. **Нормализованные интенсивности флуоресценции различных производных Cy5 и Cy7 и их конъюгатов**

Table 2. **Normalized fluorescence intensity of different derivatives of Cy5 and Cy7 and their conjugates**

Краситель	Интенсивность флуоресценции		
	Краситель	Краситель-оцДНК	Краситель-дцДНК
Cy7-a	1	2,60	2,13
Cy7-b	1	1,63	1,69
Cy7-c	1	1,54	1,45
Cy7-d	1	1,01	1,01
Cy5-a	1	2,15	1,74
Cy5-b	1	2,60	1,77
Cy5-c	1	1,78	1,26

в результате чего взаимодействие между красителем и ДНК ослабевает. Согласно теории M. E. Sanborn цианиновый краситель взаимодействует с оцДНК, что приводит к усилению излучаемой им флуоресценции [19]. Что касается дцДНК, то согласно теории D. G. Norman Cy5 укладывается на конце дцДНК подобно дополнительной паре оснований [27]. По этой причине, возможно, длина линкеров также имеет существенное значение. Результаты измерений представлены в табл. 2.

Заключение. Таким образом, исследованы физико-химические свойства двух типов красителей Cy7 с заместителями, присоединенными к азоту индольного кольца или полиметиновому мостику. Каждый тип красителя, в свою очередь, получен в двух модификациях с разными длинами линкера. Мы ввели красители в ДНК по реакции азид-алкинового присоединения (клик-химия) и сравнили эффективность флуоресценции конъюгата одноцепочечной ДНК с таковой для двухцепочечной. Установлено, что заместитель, присоединенный к полиметиновой цепи через атом серы, в незначительной степени снижает флуоресценцию красителя и приводил к сдвигу максимума поглощения и флуоресценции в длинноволновую область. Красители с длинными заместителями имели более высокую эффективность флуоресценции, чем красители с обычными заместителями, что может быть связано с присутствием фрагмента триэтиленгликоля в длинном заместителе, который в определенной степени препятствовал агрегации красителей. Конъюгация красителей с ДНК делала флуоресценцию более интенсивной вне зависимости от того, одноцепочечная это ДНК или двухцепочечная.

Исследованы физико-химические свойства двух красителей Cy5 с заместителями разной длины, расположенными в положении 1 индольного кольца. Установлено, что Cy5-b с коротким линкером в составе конъюгата с ДНК обладал интенсивностью флуоресценции, сопоставимой с описанным ранее и коммерчески доступным Cy5-a. Cy5-c, имеющий длинный линкер, обладал более сильной флуоресценцией, чем Cy5-b (аналогично результатам для Cy7), но краситель Cy5-c с длинным заместителем в составе конъюгата флуоресцировал немного хуже, чем два других красителя Cy5. Разница между дцДНК и оцДНК была подтверждена на всех типах красителей Cy5: красители в составе конъюгатов с оцДНК флуоресцировали сильнее, чем с дцДНК.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проекты № Ф24В-006 и Х23РНФ-041) и фонда Китайского стипендиального совета (№ 202008400011). Авторы выражают благодарность М. Р. Ребковец и В. В. Каминской за синтез исследованных олигонуклеотидов.

Acknowledgements. This work has been performed with the financial support of Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (projects No. Ф24В-006 and Х23РНФ-041) and China Scholarship Council Foundation (No. 202008400011). The authors express their gratitude to M. R. Rebkovets and V. V. Kaminskaya for the synthesis of the studied oligonucleotides.

Список используемых источников

1. Temperature dependence of interaction between double stranded DNA and Cy3 or Cy5 / X. Li, Y. Yin, X. Yang [et al.] // Chemical Physics Letters. – 2011. – Vol. 513, № 4–6. – P. 271–275. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2011.08.017

2. Symmetric meso-chloro-substituted pentamethine cyanine dyes containing benzothiazolyl/benzoselenazolyl chromophores novel synthetic approach and studies on photophysical properties upon interaction with bio-objects / A. Kurutos, O. Ryzhova, V. Trusova [et al.] // Journal of fluorescence. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 177–187. https://doi.org/10.1007/s10895-015-1700-4

3. Selective G-quadruplex DNA recognition by a new class of designed cyanines / R. Nanjunda, E. Owens, L. Mickelson [et al.] // Molecules. – 2013. – Vol. 18, № 11. – P. 13588–13607. https://doi.org/10.3390/molecules181113588

4. Yarmoluk, S. M. Symmetric cyanine dyes for detecting nucleic acids / S. M. Yarmoluk, V. B. Kovalska, M. Y. Losytskyy // Biotechnic & Histochemistry. – 2008. – Vol. 83, № 3–4. – P. 131–145. https://doi.org/10.1080/10520290802383684

5. Trans-cis isomerization kinetics of cyanine dyes reports on the folding states of exogeneous RNA G-quadruplexes in live cells / A. Kitamura, J. Tornmalm, B. Demirbay [et al.] // Nucleic acids research. – 2023. – Vol. 51, № 5. – P. e27–e27. https://doi.org/10.1093/nar/gkac1255

6. Demystifying PIFE: the photophysics behind the protein-induced fluorescence enhancement phenomenon in Cy3 / E. M. Stennett, M. A. Ciuba, S. Lin, M. Levitus // The journal of physical chemistry letters. – 2015. – Vol. 6, № 10. – P. 1819–1823. https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.5b00613

7. Initial state of DNA-Dye complex sets the stage for protein induced fluorescence modulation / F. Rashid, V.-S. Raducanu, M. S. Zaher [et al.] // Nature communications. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 2104. https://doi.org/10.1038/s41467-019-10137-9

8. Hwang, H. Protein induced fluorescence enhancement (PIFE) for probing protein–nucleic acid interactions / H. Hwang, S. Myong // Chemical Society Reviews. – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 1221–1229. https://doi.org/10.1039/C3CS60201J

9. Development of fluorescence-based nucleic acid blot hybridization method using Cy5. 5 labeled DNA probes / Y. Cheng, N. Wang, Z. Ren, C. Xu // Journal of Microbiological Methods. – 2022. – Vol. 197. – P. 106479. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2022.106479

10. A near-infrared fluorescent heptamethine indocyanine dye with preferential tumor accumulation for in vivo imaging / C. Zhang, T. Liu, Y. Su [et al.] // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31, № 25. – P. 6612–6617. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.007

11. Comparative study of the optical and heat generation properties of IR820 and indocyanine green / A. Fernandez-Fernandez, R. Manchanda, T. Lei [et al.] // Molecular imaging. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 99–113. https://doi.org/10.2310/7290.2011.00031

12. Cyanine dyes as contrast agents for near-infrared imaging in vivo: acute tolerance, pharmacokinetics, and fluorescence imaging / B. Ebert, B. Riefke, U. Sukowski, K. Licha // Journal of biomedical optics. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 066003. https://doi.org/10.1117/1.3585678

13. Pronkin, P. Isomerization and properties of isomers of carbocyanine dyes / P. Pronkin, A. Tatikolov // Sci. – 2019. – Vol. 1, № 1. – P. 19. https://doi.org/10.3390/sci1010019

14. Cy3B™: improving the performance of cyanine dyes / M. Cooper, A. Ebner, M. Briggs [et al.] // Journal of Fluorescence. – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 145–150. https://doi.org/10.1023/B:JOFL.0000016286.62641.59

15. Widengren, J. Characterization of photoinduced isomerization and back-isomerization of the cyanine dye Cy5 by fluorescence correlation spectroscopy / J. Widengren, P. Schwille // The Journal of Physical Chemistry A. – 2000. – Vol. 104, № 27. – P. 6416–6428. https://doi.org/10.1021/jp000059s

16. Ultrafast radiationless deactivation of organic dyes: evidence for a two-state two-mode pathway in polymethine cyanines / A. Sanchez-Galvez, P. Hunt, M. A. Robb [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2000. – Vol. 122, № 12. – P. 2911–2924. https://doi.org/10.1021/ja993985x

17. Fluorescent properties of cyanine dyes as a matter of the environment / F. Fan, V. A. Povedailo, I. L. Lysenko [et al.] // Journal of Fluorescence. – 2024. – Vol. 34, № 2. – P. 925–933. https://doi.org/10.1007/s10895-023-03321-0

18. Analysis of microviscosity and reaction coordinate concepts in isomerization dynamics described by Kramers' theory / E. Åkesson, A. Hakkarainen, E. Laitinen [et al.] // The Journal of Chemical Physics. – 1991. – Vol. 95, № 9. – P. 6508–6523. https://doi.org/10.1063/1.461521

19. Fluorescence properties and photophysics of the sulfoindocyanine Cy3 linked covalently to DNA / M. E. Sanborn, B. K. Connolly, K. Gurunathan, M. Levitus // The Journal of Physical Chemistry B. – 2007. – Vol. 111, № 37. – P. 11064–11074. https://doi.org/10.1021/jp072912u

20. Near-infrared heptamethine cyanine dyes: a new tracer for solid-phase immunoassays / R. J. Williams, J. M. Peralta, V. C. W. Tsang [et al.] // Applied Spectroscopy. – 1997. – Vol. 51, № 6. – P. 836–843. https://doi.org/10.1366/0003702971941115

21. Far-red to near infrared analyte-responsive fluorescent probes based on organic fluorophore platforms for fluorescence imaging / L. Yuan, W. Lin, K. Zheng [et al.] // Chemical Society Reviews. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 622–661. https://doi.org/10.1039/C2CS35313J

22. Near-infrared heptamethine cyanines (Cy7): from structure, property to application / L. Feng, W. Chen, X. Ma [et al.] // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2020. – Vol. 18, № 46. – P. 9385–9397. https://doi.org/10.1039/D0OB01962C

23. Levitz, A. Introduction of various substitutions to the methine bridge of heptamethine cyanine dyes Via substituted dianil linkers / A. Levitz, F. Marmarchi, M. Henary // Photochemical & Photobiological Sciences. – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 1409–1416. https://doi.org/10.1039/c8pp00218e

24. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes / V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless // Angewandte Chemie. – 2002. – Vol. 114, № 14. – P. 2708–2711. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::aid-anie2596>3.0.co;2-4

25. Tornøe, C. W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides / C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // The Journal of Organic Chemistry. – 2002. – Vol. 67, № 9. – P. 3057–3064. https://doi.org/10.1021/jo011148j

26. Deciphering the structure–property relations in substituted heptamethine cyanines / L. Stackova E. Muchová, M. Russo [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 85, № 15. – P. 9776–9790. https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01104

27. The structure of cyanine 5 terminally attached to double-stranded DNA: implications for FRET studies / A. Iqbal, L. Wang, K. C. Thompson [et al.] // Biochemistry. – 2008. – Vol. 47, № 30. – P. 7857–7862. https://doi.org/10.1021/bi800773f

References

1. Li X., Yin Y., Yang X., Zhi Z., Zhao X. Temperature dependence of interaction between double stranded DNA and Cy3 or Cy5. *Chemical Physics Letters*, 2011, vol. 513, no. 4–6, pp. 271–275. https://doi.org/10.1016/j.cplett.2011.08.017

2. Kurutos A., Ryzhova O., Trusova V., Gorbenko G., Gadjev N., Deligeorgiev T. Symmetric meso-chloro-substituted pentamethine cyanine dyes containing benzothiazolyl/benzoselenazolyl chromophores novel synthetic approach and studies on photophysical properties upon interaction with bio-objects. *Journal of fluorescence*, 2016, no. 26, no. 1, pp. 177–187. https://doi.org/10.1007/s10895-015-1700-4

3. Nanjunda R., Owens E. A., Mickelson L., Dost T. L., Stroeva E. M., Huynh H. T., Germann M. W., Henary M. M., Wilson W. D. Selective G-quadruplex DNA recognition by a new class of designed cyanines. *Molecules*, 2013, vol. 18, no. 11, pp. 13588–13607. https://doi.org/10.3390/molecules181113588

4. Yarmoluk S. M., Kovalska V. B., Losytskyy M. Y. Symmetric cyanine dyes for detecting nucleic acids. *Biotechnic & Histochemistry*, 2008, vol. 83, no. 3–4, pp. 131–145. https://doi.org/10.1080/10520290802383684

5. Kitamura A., Tornmalm J., Demirbay B., Piguet J., Kinjo M., Widengren J. Trans-cis isomerization kinetics of cyanine dyes reports on the folding states of exogeneous RNA G-quadruplexes in live cells. *Nucleic acids research*, 2023, vol. 51, no. 5, pp. e27–e27. https://doi.org/10.1093/nar/gkac1255

6. Stennett E. M., Ciuba M. A., Lin S., Levitus M. Demystifying PIFE: the photophysics behind the protein-induced fluorescence enhancement phenomenon in Cy3. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2015, vol. 6, no. 10, pp. 1819–1823. https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.5b00613

7. Rashid F., Raducanu V. S., Zaher M. S., Tehseen M., Habuchi S., Hamdan S. M. Initial state of DNA-Dye complex sets the stage for protein induced fluorescence modulation. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 2104. https://doi.org/10.1038/s41467-019-10137-9

8. Hwang H., Myong S. Protein induced fluorescence enhancement (PIFE) for probing protein–nucleic acid interactions. *Chemical Society Reviews*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 1221–1229. https://doi.org/10.1039/C3CS60201J

9. Cheng Y., Wang N., Ren Z., Xu C. Development of fluorescence-based nucleic acid blot hybridization method using Cy5. 5 labeled DNA probes. *Journal of Microbiological Methods*, 2022, vol. 197, pp. 106479. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2022.106479

10. Zhang C., Liu T., Su Y., Luo S., Zhu Y., Tan X., Fan S., Zhang L., Zhou Y., Cheng T., Shi C. A near-infrared fluorescent heptamethine indocyanine dye with preferential tumor accumulation for in vivo imaging. *Biomaterials*, 2010, vol. 31, no. 25, pp. 6612–6617. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.007

11. Fernandez-Fernandez A., Manchanda R., Lei T., Carvajal D. A., Tang Y., Kazmi S. Z. R., McGoron A. J. Comparative study of the optical and heat generation properties of IR820 and indocyanine green. *Molecular Imaging*, 2012, vol. 11, no. 2, pp. 99–113. https://doi.org/10.2310/7290.2011.00031

12. Ebert B., Riefke B., Sukowski U., Licha K. Cyanine dyes as contrast agents for near-infrared imaging in vivo: acute tolerance, pharmacokinetics, and fluorescence imaging. *Journal of Biomedical Optics*, 2011, vol. 16, no. 6, pp. 066003. https://doi.org/10.1117/1.3585678

13. Pronkin P., Tatikolov A. Isomerization and properties of isomers of carbocyanine dyes. *Sci*, 2019, vol. 1, no. 1, pp. 19. https://doi.org/10.3390/sci1010019

14. Cooper M., Ebner A., Briggs M., Burrows M., Gardner N., Richardson R., West R. Cy3B™: improving the performance of cyanine dyes. *Journal of Fluorescence*, 2004, vol. 14, no. 2, pp. 145–150. https://doi.org/10.1023/B:JOFL.0000016286.62641.59

15. Widengren J., Schwille P. Characterization of photoinduced isomerization and back-isomerization of the cyanine dye Cy5 by fluorescence correlation spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2000, vol. 104, no. 27, pp. 6416–6428. https://doi.org/10.1021/jp000059s

16. Sanchez-Galvez A., Hunt P., Robb M. A., Olivucci M., Vreven T., Schlegel H. B. Ultrafast radiationless deactivation of organic dyes: evidence for a two-state two-mode pathway in polymethine cyanines. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, vol. 122, no. 12, pp. 2911–2924. https://doi.org/10.1021/ja993985x

17. Fan F., Povedailo V. A., Lysenko I. L., Seviarynchyk T. P., Sharko O. L., Mazunin I. O., Shmanai V. V. Fluorescent properties of cyanine dyes as a matter of the environment. *Journal of Fluorescence*, 2024, vol. 34, no. 2, pp. 925–933. https://doi.org/10.1007/s10895-023-03321-0

18. Åkesson E., Hakkarainen A., Laitinen E., Helenius V., Gillbro T., Korppi-Tommola J., Sundström V. Analysis of microviscosity and reaction coordinate concepts in isomerization dynamics described by Kramers' theory. *The Journal of Chemical Physics*, 1991, vol. 95, no. 9, pp. 6508–6523. https://doi.org/10.1063/1.461521

19. Sanborn M. E., Connolly B. K., Gurunathan K., Levitus M. Fluorescence properties and photophysics of the sulfoindocyanine Cy3 linked covalently to DNA. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2007, vol. 111, no. 37, pp. 11064–11074. https://doi.org/10.1021/jp072912u

20. Williams R. J., Peralta J. M., Tsang V. C., Narayanan N., Casay G. A., Lipowska M., Strekowski L., Patonay G. Near-infrared heptamethine cyanine dyes: a new tracer for solid-phase immunoassays. *Applied Spectroscopy*, 1997, vol. 51, no. 6, pp. 836–843. https://doi.org/10.1366/0003702971941115

21. Yuan L., Lin W., Zheng K., He L., Huang W. Far-red to near infrared analyte-responsive fluorescent probes based on organic fluorophore platforms for fluorescence imaging. *Chemical Society Reviews*, 2013, vol. 42, no. 2, pp. 622–661. https://doi.org/10.1039/C2CS35313J

22. Feng L., Chen W., Ma X., Liu S., Yin J. Near-infrared heptamethine cyanines (Cy7): from structure, property to application. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2020, vol. 18, no. 46, pp. 9385–9397. https://doi.org/10.1039/D0OB01962C

23. Levitz A., Marmarchi F., Henary M. Introduction of various substitutions to the methine bridge of heptamethine cyanine dyes Via substituted dianil linkers. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 1409–1416. https://doi.org/10.1039/c8pp00218e

24. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*, 2002, vol. 114, no. 14, pp. 2708–2711. https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::aid-anie2596>3.0.co;2-4

25. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of Organic Chemistry*, 2002, vol. 67, no. 9, pp. 3057–3064. https://doi.org/10.1021/jo011148j

26. Stackova L., Muchova E., Russo M., Slavicek P., Stacko P., Klán P. Deciphering the structure–property relations in substituted heptamethine cyanines. *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol. 85, no 15, pp. 9776–9790. https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01104

27. Iqbal A., Wang L., Thompson K. C., Lilley D. M., Norman D. G. The structure of cyanine 5 terminally attached to double-stranded DNA: implications for FRET studies. *Biochemistry*, 2008, vol. 47, no 30, pp. 7857–7862. https://doi.org/10.1021/bi800773f

Информация об авторах

Фань Фань – аспирант. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: zwth6230@gmail.com

Поведайло Владимир Александрович – доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник. Институт физики НАН Беларуси (пр-т Независимости, 68, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: poved@dragon.bas-net.by

Кадуцкий Алексей Петрович – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kadutskii@gmail.com

Малеев Григорий Владимирович – старший научный сотрудник. Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН) (пр-т академика Семенова, 1, 142432, Черноголовка, РФ). E-mail: g.maleev@ipac.ac.ru

Шманай Вадим Владимирович – кандидат химических наук, доцент, заведующий лаборатории. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: v.shmanai@gmail.com

Information about the authors

Fan Fan – Postgraduate Student. Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zwth6230@gmail.com

Povedailo Vladimir A. – Dr. Sc. (Physics and Mathematics), Chief Researcher. Institute of Physics of the National Academy of Science of Belarus (68, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: poved@dragon.bas-net.by

Kadutskii Aleksey P. – Researcher. Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kadutskii@gmail.com

Maleev Grigoriy V. – Senior Researcher. Institute of Physiologically Active Compounds at Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of Russian Academy of Sciences, (1, Academian Semenov Ave., Chernogolovka, Moscow region, 142432, Russian Federation). E-mail: g.maleev@ipac.ac.ru

Shmanai Vadim V. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physical-Organic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v.shmanai@gmail.com

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

КАЛОІДНАЯ ХІМІЯ

COLLOIDAL CHEMISTRY

УДК 544.773.13; 544.722
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-105-117

Поступила в редакцию 27.09.2024
Received 27.09.2024

В. Д. Кошевар, В. Г. Шкадрецова, И. П. Кажуро, А. Г. Письменская

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

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ПОРОШКОВ ПУТЕМ КОНДЕНСАЦИИ РЕАГЕНТОВ С НИЗКОЙ ПОВЕРХНОСТНОЙ ЭНЕРГИЕЙ ИЗ ПАРОВОЙ ФАЗЫ

Аннотация. Исследованы условия и разработаны методические приемы функционализации микро-, нанопорошков аэросила, диоксида титана и кизельгура, основанные на конденсации из паровой фазы агентов с низкой поверхностной энергией (тетраэтокисилан и стеариновая кислота) с целью придания им фобно/фильных свойств как одного из требований для создания материалов или покрытий с объемной супергидрофобностью. С применением ИК-спектроскопии, дериватографии, сканирующей электронной микроскопии и дзето-метрии исследованы механизм взаимодействия гидрофобных агентов с поверхностью указанных порошков и изменение их свойств в результате гидрофобизации. Суспензии функционализированных порошков во фторированном лаке использованы для гидрофобизации различных субстратов: стекла, алюминия, стали, тканей и бумаг. Наиболее высокое значение краевого угла смачивания водой (170°) было достигнуто для покрытий по алюминию, полученных с использованием композиции, содержащей функционализированный аэросил. Получены супергидрофобные покрытия на поверхности стали и стекле с краевым углом смачивания в диапазоне 150–165° и углом скатывания менее 10°, бумаги и ткани с объемной гидрофобностью (150–170°), сохраняющие это свойство в нормальных условиях эксплуатации не менее шести месяцев и при повышенной относительной влажности (более 80 %) не менее одного месяца.

Ключевые слова: функционализация, гидрофобные свойства, аэросил, диоксид титана, кизельгур, тетраэтоксисилан, конденсация, морфология, краевой угол смачивания

Для цитирования. Функционализация минеральных порошков путем конденсации реагентов с низкой поверхностной энергией из паровой фазы / В. Д. Кошевар, В. Г. Шкадрецова, И. П. Кажуро, А. Г. Письменская // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 105–117. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-105-117

V. D. Koshevar, V. G. Shkadretsova, I. P. Kazhuro, A. G. Pismenskaya

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

FUNCTIONALIZATION OF MINERAL POWDERS BY CONDENSATION OF REAGENTS WITH LOW SURFACE ENERGY FROM THE VAPOR PHASE

Abstract. Conditions have been investigated and methodical techniques have been developed for functionalization of micro-, nanopowders of aerosil, titanium dioxide and diatomaceous earth based on vapor phase condensation of agents with low surface energy (tetraethoxysilane and stearic acid) in order to give them phobno/philic properties, as one of the requirements for creating materials or coatings with bulk superhydrophobicity Using IR spectroscopy, derivatography, scanning electron microscopy and ξ-metry, the mechanism of interaction of hydrophobic agents with the surface of the above powders and changes in their properties were investigated as a result of hydrophobization. Suspensions of functionalized powders in fluorinated lacquer were used for hydrophobization of various substrates: glass, aluminum, steel, fabrics and papers). The highest value of the marginal angle of wetting with water (170°) was achieved for coatings on aluminum obtained using a composition containing functionalized aerosil. Superhydrophobic coatings on the surface of steel, aluminum and glass with a marginal wetting angle in the range of 150–170° and a rolling angle of less than 10°, paper and fabric with volumetric hydrophobicity (150–170°) were obtained, retaining this property under normal operating conditions for at least 6 months and at elevated relative humidity (more than 80 %) for at least 1 month.

Keywords: functionalization, hydrophobic properties, aerosil, titanium dioxide, diatomaceous earth, tetraethoxysilane, condensation, morphology, wetting edge angle

For citation. Koshevar V. D., Shkadretsova V. G., Kazhuro I. P., Pismenskaya A. G. Functionalization of mineral powders by condensation of reagents with low surface energy from the vapor phase. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 105–117 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-105-117

Введение. Создание и использование объемных супергидрофобных покрытий представляют собой новый (третий) этап супергидрофобных технологий. Успешное развитие исследований в данном направлении не только сделает супергидрофобные покрытия гораздо долговечнее, но и расширит их применение в совершенно новых областях техники. В этом плане вызывают интерес гибридные системы, например, на основе силоксанов/оксидов, фторсиланов/оксидов [1–4] благодаря их хорошей способности влиять на поверхностную энергию и смачиваемость материалов и покрытий. Так, диоксид кремния (SiO_2) ввиду особой химии поверхности является гидрофильным, а его нано-, микротекстурированная поверхность может быть супергидрофильной и прекрасно смачиваться водой (краевой угол смачивания (КУС) равен 0°). Если частицы SiO_2 функционализировать по всей поверхности воздействием на них гидрофобных соединений, то они могут стать супергидрофобными и не будут вообще смачиваться водой (КУС будет приближаться к 180°). Но если произвести функционализацию их только частично, то каждая частица SiO_2 может одновременно иметь как супергидрофобную, так и супергидрофильную части поверхности. Когда вода взаимодействуют с этими частицами, то формируется своего рода «водный мрамор» – такое состояние, когда вода смачивает супергидрофильные части поверхности частиц и не смачивает супергидрофобные. После испарения воды образуется покрытие с супергидрофобной пористостью по всему объему. Такая фукционализация минеральных порошков была осуществлена методом смачивания их агентами с низкой поверхностной энергией в жидком состоянии [5].

Цель настоящего исследования – функционализация микро-, нанопорошков аэросила, кизельгура и диоксида титана методом конденсации из паровой фазы гидрофобных агентов для создания мозаичной фобно/фильной поверхности, изучение их свойств, а также покрытий, получаемых с их применением.

Материалы и методы исследования. Микро-, нанопорошки аэросила 380 HL (Китай, содержание SiO_2 – 99,8 %, удельная поверхность – 380 $м^2/г$, средний размер частиц – 0,05 мкм, насыпная плотность – 60 г/л), диоксида титана (TiO_2) (Precheza, Чехия, средний размер частиц – 0,2 мкм, удельная поверхность – 110 $м^2/г$), кизельгура (ООО «Диамикс», средний размер частиц – 2 мкм, удельная поверхность – 30 $м^2/г$, насыпная плотность – 300 $кг/м^3$) были подвержены фукционализации путем конденсации гидрофобных агентов тетраэтоксисилана ($(C_2H_5O)_4$, ТУ 6-09-3687-79, ООО «Силоксан», марка «ч. д. а», плотность – 0,9350 $г/см^3$, температура кипения – 169 °С) и стеариновой кислоты Т18 ($C_{18}H_{36}O_2$, марки «ч.», ГОСТ 6484-96, Россия) из паровых фаз. Для этого в отдельные герметичные реакторы помещали ванны с 0,5 л тетраэтоксисилана (ТЭС) и 0,5 л бутилацетата, содержащего в растворенном виде 22,5 г стеариновой кислоты. Рядом с открытыми ваннами гидрофобизирующих агентов на расстоянии 5 мм помещали чашки Петри с распределенным тонким слоем указанных выше порошков. Процесс функционализации проводили при температуре 20 °С в течение 24 и 120 ч, а при температуре 60 °С – 8 ч. После его завершения порошки извлекались и хранились в контейнере в течение суток с целью удаления физически адсорбированных гидрофобизаторов.

Для исследования свойств функционализированных порошков их наносили в виде пленок на поверхность пластин из стекла, стали марки Ст08кп и сплава алюминия марки АД1Н (состав в мас.%: Mg – 0,05, Mn – 0,025, Si – 0,03, Ti – 0,15, Cu – 0,05, Zn – 0,1, Fe – 0,3, Cu – 99,3) размером 120 × 150 × 1 мм. Стальные и алюминиевые пластины проходили предварительную подготовку: грубая и тонкая шлифовка до зеркального блеска, химическое травление, обезжиривание ацетоном. Для образцов алюминия химическое травление происходило в 1,2 М растворе NaOH при температуре 18 °С в течение 5 мин. Поверхности из стали подвергали химическому травлению в 10%-м растворе HCl при температуре 18 °С в течение 8 мин. Стеклянные пластинки обрабатывали в 30%-м растворе лимонной кислоты в течение 30 мин. Окончательная стадия подготовки всех подложек включала их промывку дистиллированной водой, обезжиривание и сушку при

температуре 80 °С в течение 60 мин. Пленки формировали с применением 2–5%-х суспензий порошков в 3%-м фторированном лаке ЛФЭ32ЛН (ООО «Спец»ЛКМ», Россия). Такие же суспензии применялись также для пропитки методом окунания стекла, полиэфирных тканей и бумаг. Для приготовления этих суспензий отбирались фукционализированные порошки аэросила, кизельгура и диоксида титана), имеющие максимальную потерю массы при температуре 400 °С согласно данным дериватографического анализа. Раствор лака и суспензии порошков в нем получали путем диспергирования компонентов при 20 °С с помощью магнитной мешалки C-MAG HS 10 (IKA-Werke GmbH) при скорости 500 об/мин в течение 15 мин в первом случае и 4 ч – во втором.

Приготовленные суспензии наносили методом полива или окунанием на подготовленные поверхности указанных субстратов, сушили на воздухе при комнатной температуре в течение 24 ч и подвергали термической обработке в течение 30 мин при температуре 80–250 °С.

Морфологию поверхности порошков после функционализации оценивали с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) JEOL (Япония). Изменения, происходящие в результате функционализации, исследовали с применением инфракрасного спектрометра M 2000 Series фирмы MTDAC (США) с Фурье-преобразованием в области 400–4 000 $см^{-1}$ и разрешением 4 $см^{-1}$. Зарегистрированные спектры обрабатывали с помощью программы Grams/32 фирмы Galactic (США). Образцы для исследования готовили таблетированием KBr. Дериватограммы образцов получали на дериватографе Q 1500D (фирма МОМ, система Паулик–Паулик–Эрдей) в температурном интервале 293–1 173 К в воздушной атмосфере. Масса навески составляла 200 мг, скорость подъема температуры – 5 град/мин. В качестве эталона использовали прокаленный оксид алюминия марки «х. ч.». Определение величины и знака электрокинетического потенциала частиц указанных порошков (ξ-потенциал) проводили на приборе Zetaphoremeter IV (Франция). Диапазон измерения ξ-потенциала – ±5–80 мВ, погрешность измерений – ±5 %, длительность измерений – до 300 с, разрешающая способность в светлом поле – 3–50 мкм, объем пробы – 5–50 мл. Значение электрофоретической подвижности и ξ-потенциала определяли по формуле Гельмгольца–Смолуховского [6]. Для измерения этого показателя готовили разбавленные суспензии порошков (0,01 г на 100 мл дистиллированной воды) путем перемешивания в течение 30 мин при 700 об/мин и 18 °С с помощью магнитной мешалки C-MAG HS 10 (IKA-Werke GmbH). Для определения КУС использовали гониометр KRUSS DSA 25B (Германия) с диапазоном измерения от 1 до 180° с точностью ±0,1°. Измерения проводили путем нанесения капель дистиллированной воды объемом 7–10 мкл на поверхность образца. На каждом образце проводилось не менее пяти измерений на разных участках поверхности и рассчитывалось среднее арифметическое значение КУС.

Результаты и их обсуждение. Перед функционализацией пленки из порошков проявляли гидрофильные свойства из-за множества гидроксильных групп, существующих на их поверхности.

Все пленки после фукционализации порошков демонстрировали гидрофобное поведение, в значительной степени различающееся по смачиванию водой, что обусловлено их разным химическим составом, морфологией и химической природой субстрата, мало отличаемой от морфологии этих же порошков, функционализированных данными гидрофобными агентами методом смачивания [5].

Для СЭМ-изображений всех образцов характерно негомогенное распределение частиц с разными уровнями их агрегации [5]. Все порошки имеют преобладающе микрометрические размеры. Кизельгур – наиболее полидисперсный и состоит из отчетливой популяции частиц микропорядка. Для диоксида титана и особенно для аэросила заметно присутствие нанокластеров.

Появление поглощения в области 2 990–2 897 $см^{-1}$ [7] (рис. 1) функционализированного аэросила, характерного для валентных колебаний С-Н-связей несимметричных и симметричных групп CH_2, CH_3 тетраэтоксисилана, а также снижение интенсивности поглощения в области колебаний структурных ОН-групп аэросила и ОН-групп адсорбированной воды в области 3 471–3 364 $см^{-1}$ и некоторое их смещение свидетельствуют о взаимодействии данного гидрофобного агента с поверхностью порошка. Приобретение аэросилом гидрофобных свойств объясняется также, как это следует из данных ИК-спектроскопии, возможным возникновением хемосорбционных связей между органическими фрагментами ТЭС и ОН-группами порошка. Значительное

снижение интенсивности поглощения в области валентных колебаний ОН-групп 3 471–3 364 см$^{-1}$ аэросила с увеличением времени обработки парами тетраэтоксисилана указывает на повышение эффективности функционализации (гидрофобизации).

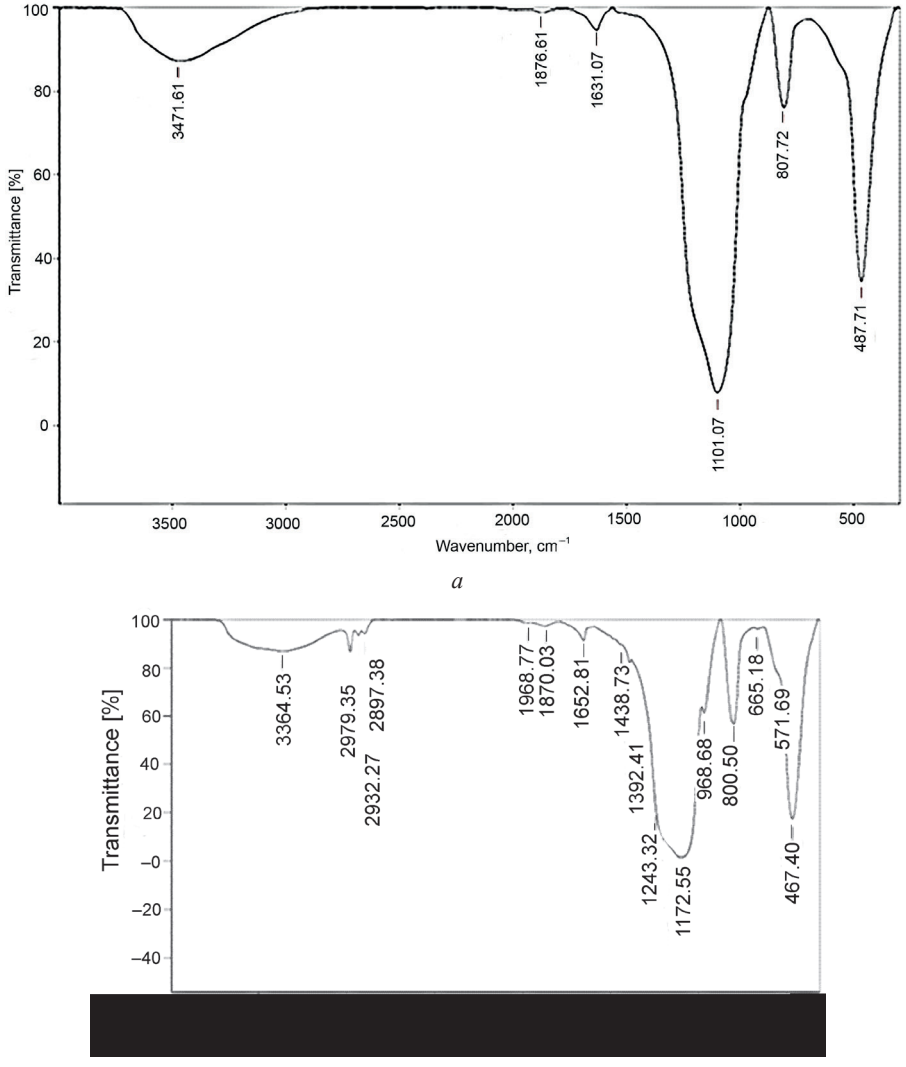


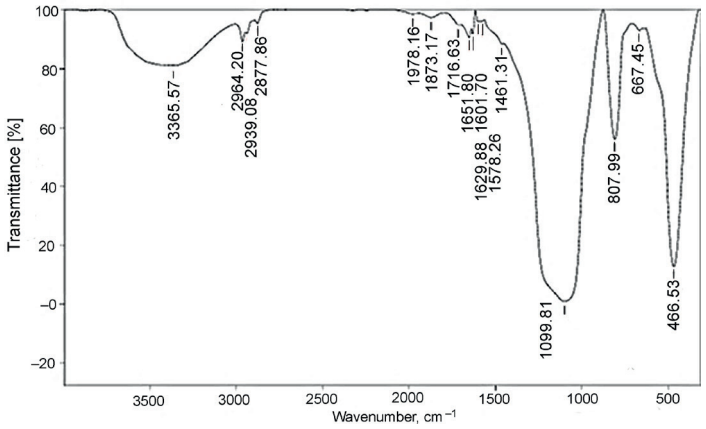
Рис. 1. ИК-спектры исходного аэросила (*a*) и функционализированного тетраэтоксисиланом конденсацией его из паровой фазы в течение 24 ч (*b*)

Fig. 1. IR spectra of the initial aerosil (*a*) and functionalized with tetraethoxysilane by condensing it from the vapor phase for 24 h (*b*)

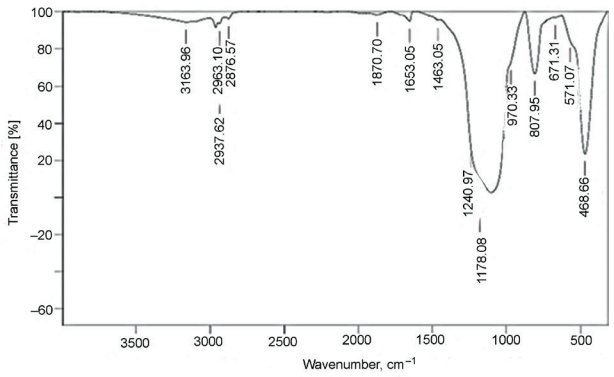
Анализ ИК-спектров аэросила, обработанного парами раствора стеариновой кислоты (см. рис. 1, *a* и рис. 2), также указывает на адсорбции ее поверхностью аэросила (появление поглощения в области 2 990–2 897 см$^{-1}$), относящегося к валентным колебаниям -CH, -CH_2 групп и пиков в области 1 978–1 716 см$^{-1}$, принадлежащих -CO и -COOH группам стеариновой кислоты. При большем времени обработки (180 ч, см. рис. 2, *b*) наблюдается значительное снижение интенсивности поглощения в области колебаний ОН-групп аэросила и смещение его в менее высокочастотную область, что может говорить о заметном покрытии поверхности этого порошка данным агентом.

ИК-спектры индивидуального диоксида титана и обработанного паровой фазой раствора стеариновой кислоты в бутилацетате в течение 24 ч показаны на рис. 3. В области высоких частот симметричные пики валентных колебаний CH_2-групп метилена и асимметричных CH_3-метила

отчетливо проявляются в ИК-спектрах TiO_2, модифицированного стеариновой кислотой, при 2 850 и 2 922 $см^{-1}$, что указывает на присутствие длинноцепочечных алкильных групп на поверхности. В низкочастотной области наличие полос при 1 459 и 1 540 $см^{-1}$ объясняется валентными колебаниями COO-групп на поверхности TiO_2, модифицированного стеариновой кислотой. Стеариновая кислота имеет очень низкую поверхностную энергию и может эффективно уменьшить свободную энергию поверхности TiO_2 из-за существования в ее составе групп $-CH_3$ и $-CH_2$. При больших временах обработки поверхности TiO_2 ИК-спектры претерпевают значительные изменения, что связано, вероятно, с образованием адсорбированного монослоя стеариновой кислоты.



a



b

Рис. 2. ИК-спектры аэросила, функционализированного конденсацией паров из раствора стеариновой кислоты в бутилацетате в течение 24 ч (*a*) и 180 ч (*b*)

Fig. 2. IR spectra of aerosil functionalized by vapor condensation from stearic acid solution in butyl acetate for 24 h (*a*) and 180 h (*b*)

На основании СЭМ-наблюдений установлена масштабность морфологии TiO_2. После химической модификации частиц в течение 180 ч TiO_2 поверхность имела тенденцию к образованию нерегулярных агрегатов/агломератов из-за присутствия молекул стеариновой кислоты в виде монослоя, обволакивающего поверхность нано- и микрочастиц TiO_2 (рис. 4).

Заметные изменения в ИК-спектрах кизельгура наступают только при длительной обработке его парами тетраэтоксисилана (120 ч при 20 °C и 8 ч при 60 °C (рис. 5). Так, снижается интенсивность поглощения при 3 623 и 3 447 $см^{-1}$, которые можно отнести к валентным колебаниям структурных OH-групп и OH-групп адсорбированной поверхности кизельгура воды, и появляются полосы поглощения в области 2 982–2 901 $см^{-1}$ и при 1 884 $см^{-1}$, которые можно отнести к валентным и деформационным колебаниям его -CH, $-CH_2$-групп. Из полученных данных следует, что эффективность гидрофобизации парами тетраэтокисилана кизельгура и диоксида

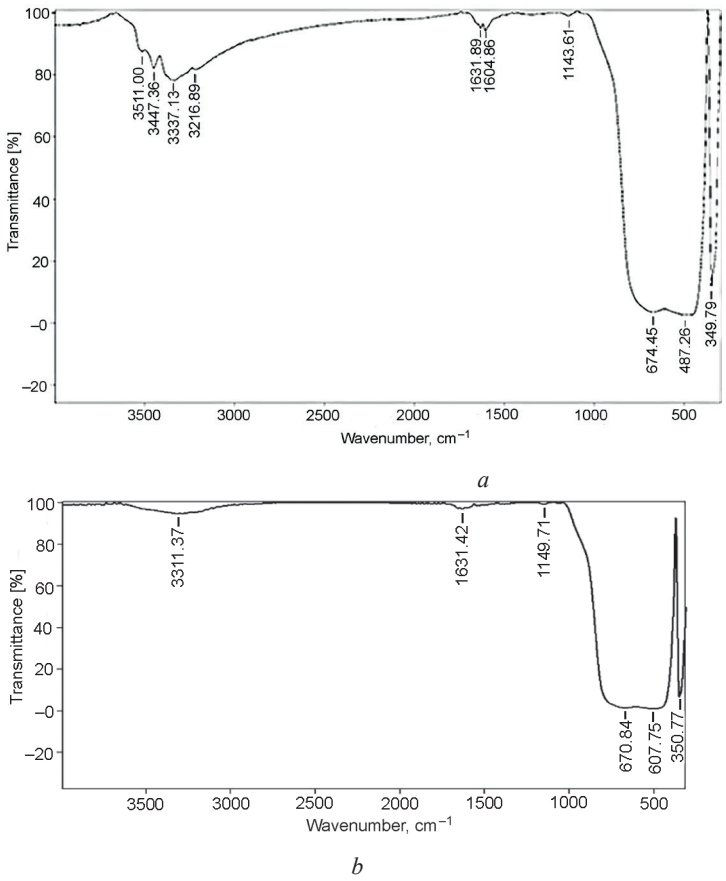


Рис. 3. ИК-спектры исходного TiO_2 (*a*) и функционализированного паром раствора стеариновой кислоты в бутилацетате в течение 24 ч (*b*)

Fig. 3. IR spectra of initial TiO_2 (*a*) and vapor functionalized from stearic acid solution in butyl acetate for 24 h (*b*)

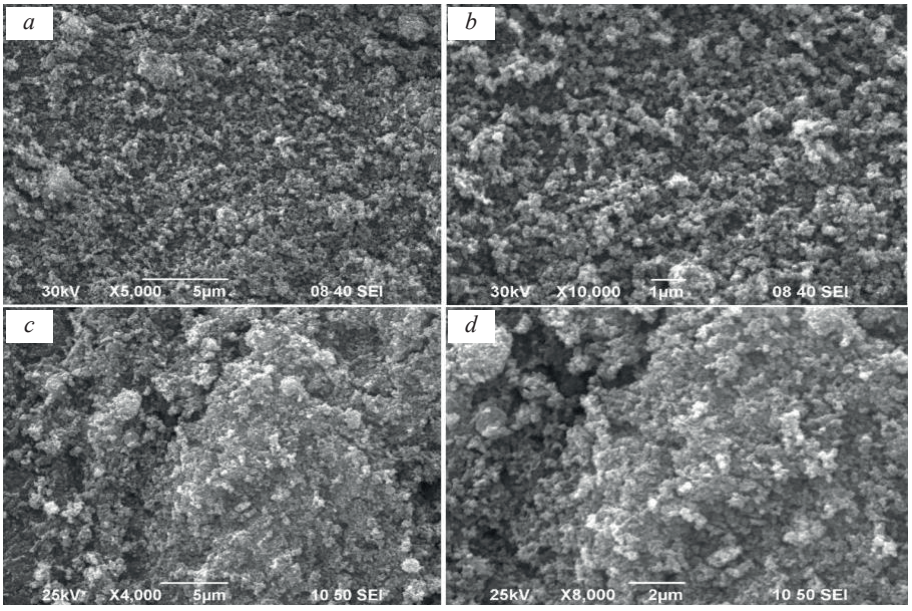


Рис. 4. СЭМ-изображения индивидуального TiO_2 (*a, b*) и после проведения модификации его стеариновой кислотой (*c, d*) в течение 180 ч

Fig. 4. SEM images of individual TiO_2 (*a, b*) and after its modification with stearic acid *(c, d*) for 180 h

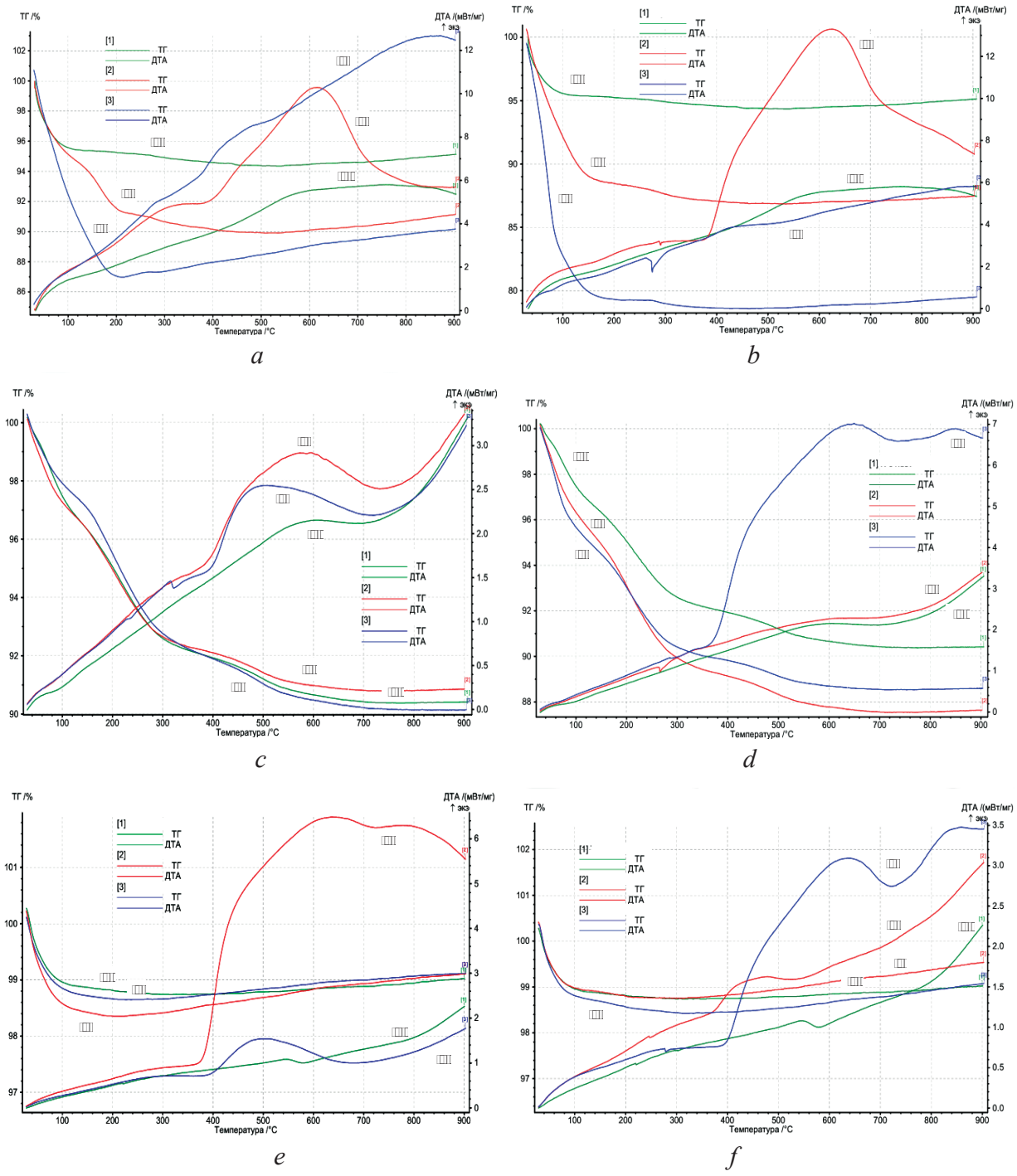


Рис. 6. Термограммы систем: *a* – аэросил–тетраэтоксисилан, *b* – аэросил–стеариновая кислота, *c* – кизельгур–тетраэтоксисилан, *d* – кизельгур–стеариновая кислота, *e* – диоксид титана–тетраэтоксисилан, *f* – диоксид титана–стеариновая кислота при времени функционализации: [1] – 0 ч, [2] – 24 ч, [3] – 120 ч

Fig. 6. Thermograms of systems: *a* – aerosil–tetraethoxysilane, *b* – aerosil–stearic acid, *c* – diatomaceous earth–tetraethoxysilane, *d* – diatomaceous earth–stearic acid, *e* – titanium dioxide–tetraethoxysilane, *f* – titanium dioxide–stearic acid at functionalization time: [1] – 0 h, [2] – 24 h, [3] – 120 h

Таблица 4. **Значения краевых углов смачивания на тканях и бумагах в зависимости от концентрации суспензии аэросила во фторированном лаке и количества пропиток с использованием гидрофобизирующей композиции**

Table 4. **Values of edge wetting angles on fabrics and papers depending on the concentration of aerosil suspension in fluorinated varnish and the number of impregnations using hydrophobizing composition**

Вид подложки	Содержание аэросила в гидрофобизирующей композиции, мас.%	Краевой угол смачивания, в °		
		1-я пропитка	2-я пропитка	3-я пропитка
Полиэфирная ткань	0	114,3	114,8	113,5
	2	128,4	137,8	140,8
	3	129,2	135,0	153,4
	5	147,0	139,35	139,5
Ткань из стекловолокна	0	113,2	113,0	114,5
	2	129,7	144,5	146,5
	3	127,9	144,4	150,2
	5	144,0	163,4	166,0
Бумага фильтровальная	0	105,8	108,5	108,8
	2	123,7	142,6	152,4
	3	140,03	142,6	153,6
	5	145,47	161,5	162,0
Бумага ватман	0	99,8	99,8	99,8
	2	132,7	134,6	134,7
	3	154,7	158,3	160,2
	5	168,4	170,4	170,7

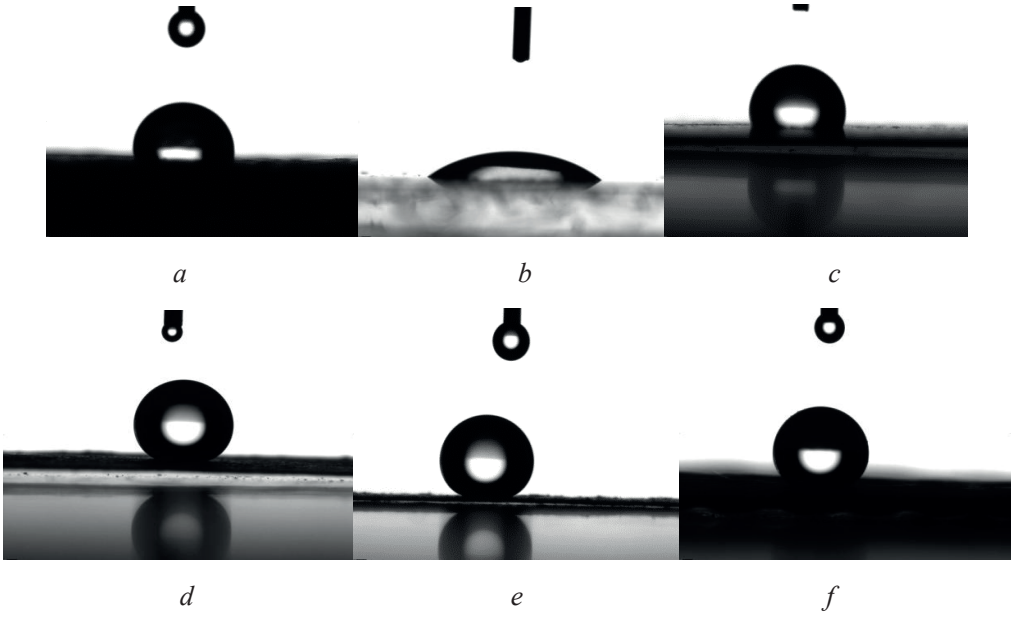


Рис. 8. Фотоснимки капель воды на контрольных и гидрофобизированных подложках: ватман (*a*, *d*), фильтровальная бумага (*b*, *e*), ткань из стекловолокна (*c, f*)

Fig. 8. Photographic images of water droplets on control and hydrophobized substrates: absorbent cotton (*a*, *d*), filter paper (*b*, *e*), glass fiber cloth (*c, f*)

В связи с тем что бумаги и ткани имеют неоднородную и подвижную структуру, однозначной зависимости от количества пропиток их гидрофобизирующим составом не наблюдается, тем не менее почти во всех случаях фиксировали увеличение угла смачивания с возрастанием процентной концентрации функционализированного аэросила в композиции (табл. 4, рис. 8). Полученные супергидрофобные металлические поверхности на стали, алюминии с КУС в диапазоне 160–170° и углом скатывания менее 10°, на стекле (150–165°), объемные супергидрофобные

бумаги и стеклоткани (150–168°) сохраняли супергидрофоность в нормальных условиях эксплуатации (70–80 % влажности) не менее месяца.

Выводы. Разработаны методики фунционализации порошков аэросила, кизельгура и диоксида титана с целью придания их поверхности лиофобно/лиофильных свойств путем конденсации паров агентов с низкой поверхностной энергией (тетраэтокисилан и стеариновая кислота).

Исследованы механизм взаимодействия гидрофобизирующих соединений с поверхностью указанных порошков и их морфология. Обнаружено снижение интенсивности поглощения в области колебаний структурных ОН-групп и ОН-групп адсорбированной воды в области 3 471–3 364 $см^{-1}$ и некоторое их смещение, что свидетельствует о взаимодействии данных гидрофобных агентов с поверхностью порошка, в том числе с возможным образованием хемосорбционных связей между их органическими фрагментами и ОН-группами порошков. Данные ИК-спектроскопических исследований, свидетельствующие об адсорбции применяемых гидрофобизирующих агентов порошками, подтверждаются полученными дериватограммами.

Наивысшей гидрофобизации удается достигать почти для всех порошков обработкой их парами агентов с низкой поверхностной энергией в сравнении с методом смачивания окунанием. Краевые углы смачивания при этом зависят также от вида подложки, на которую они были нанесены, что объясняется, видимо, различной адгезией порошковых покрытий к подложкам.

Определены основные факторы, влияющие на величины краевых углов смачивания и гистерезиса смачивания покрытий, сформированных на различных субстратах: концентрация фторированного лака и содержание фукционализированных порошков, количество нанесенных слоев и пропиток, температура термообработки, химическая природа и структура субстрата.

Получены супергидрофобные покрытия на поверхности стали, алюминия с краевым углом смачивания в диапазоне 160–170° и углом скатывания менее 10°, на стекле (150–165°), а также объемные супергидрофобные бумаги и стеклоткани (150–168°), сохраняющие супергидрофобность при нормальных условиях эксплуатации не менее шести месяцев и при повышенной относительной влажности (более 80 %) не менее одного месяца.

Список использованных источников

1. Super-liquid-repellent surfaces prepared by colloidal silica nanoparticles covered with fluoroalkyl groups / M. Hikita, K. Tanaka, T. Nakamura [et al.] // Langmuir. – 2005. – Vol. 21, № 16. – P. 7299–7302. https://doi.org/10.1021/la050901r

2. Engineered organic/inorganic hybrids for superhydrophobic coatings by wet and vapour procedures / G. Soliveri, D. Meroni, G. Cappelletti [et al.] // Journal of Materials Science. – 2014. – Vol. 49. – P. 2734–2744. https://doi.org/10.1007/s10853-013-7976-3

3. Transparent superhydrophobic films based on silica nanoparticles / J. Bravo, L. Zhai, Z. Wu [et al.] // Langmuir. – 2007. – Vol. 23, № 13. – P. 7293–7298. https://doi.org/10.1021/la070159q

4. Qing, Y.-Q. Facile approach in fabricating hybrid superhydrophobic fluorinated polymethylhydrosiloxane/TiO_2 nanocomposite coatings / Y.-Q. Qing, C.-N. Yang, Y. Shang [et al.] // Colloid and Polymer Science. – 2015. – Vol. 293, № 6. – P. 1809–1816. https://doi.org/10.1007/s00396-015-3570-3

5. Смачивание изотропных микротекстур, сформированных на поверхности стекла и алюминия / В. Д. Кошевар, И. П. Кажуро, В. Г. Шкадрецова, А. С. Письменская // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 309–317. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-309-317

6. Фридрихсберг, Д. А. Курс коллоидной химии / Д. А. Фридрихсберг. – Ленинград: Химия, 1984. – 508 с.

7. Беков, У. С. Спектральный анализ кремнийорганических соединений на основе фенола / У. С. Беков, Ф. Ф. Рахимов // Universum: химия и биология. – 2021. – № 5. – URL: https://7universum.com/ru/nature/archive/item/11681 (дата обращения: 02.09.2024)

References

1. Hikita M., Tanaka K., Nakamura T., Kajiyama T., Takahara A. Super-Liquid-Repellent Surfaces Prepared by Colloidal Silica Nanoparticles Covered with Fluoroalkyl Groups. *Langmuir*, 2005, vol. 21, no. 16, pp. 7299–7302. https://doi.org/10.1021/la050901r

2. Soliveri G., Meroni D., Cappelletti G., Annunziata R., Aina V., Cerrato G., Ardizzone I. Engineered organic/inorganic hybrids for superhydrophobic coatings by wet and vapor procedures. *Journal of Materials Science*, 2014, vol. 49, pp. 2734–2744. https://doi.org/10.1007/s10853-013-7976-3

3. Bravo J., Zhai L., Wu Z., Cohen R. E., Rubner M. F. Transparent superhydrophobic films based on silica nanoparticles. *Langmuir*, 2007, vol. 23, no. 13, pp. 7293–7298. https://doi.org/10.1021/la070159q

4. Qing Y.-Q., Yang C.-N., Shang Y., Sun Y.-Z., Liu C.-S. Facile approach in fabricating hybrid superhydrophobic fluorinated polymethylhydrosiloxane/TiO_2 nanocomposite coatings. *Colloid and Polymer Science*, 2015, vol. 293, no. 6, pp. 1809–1816. https://doi.org/10.1007/s00396-015-3570-3

5. Koshevar V. D., Kazhuro I. P., Shkadretsova V. G., Pismenskaya A. S. Wetting of isotropic mickrotextures formed on the surface of glass and aluminium. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 309–317 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-309-317

6. Friedrichsberg D. A. *Course of colloidal chemistry.* Leningrad, Khimiya Publ., 1984. 508 p. (in Russian).

7. Bekov U. S., Rakhimov F. F. Spectral analysis of phenol formal degid-based siliconyurganic Compounds. *Universum: khimiya i biologiya*, 2021, no. 5. Available at: https://7universum.com/ru/nature/archive/item/11681 (accessed 2 September 2024) (in Russian).

Информация об авторах

Кошевар Василий Дмитриевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 22072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: koshevar@igic.bas-net.by

Шкадрецова Валентина Георгиевна – старший научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 22072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shgv@ igic.bas-net.by

Кажуро Ирина Павловна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 22072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kair_770@mail.ru

Письменская Александра Сергеевна – научный сотрудник. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 22072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: as.pismenskaya@mail.ru

Information about the authors

Koshevar Vasily D. – D. Sc. (Cemistry), Professor, Head of the laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Science of Belarus (9/1, Surganov Str., Minsk, 22072, Republic of Belarus). E-mail: koshevar@ igic.bas-net.by

Shkadretsova Valentina G. – Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., Minsk, 22072, Republic of Belarus). E-mail: shgv@ igic.bas-net.by

Kazhuro Irina P. – Ph. D. (Cemistry), Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., Minsk, 22072, Republic of Belarus). E-mail: kair_770@mail.ru

Pismenskaya Alexandra S. – Research. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 22072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: as.pismenskaya@mail.ru

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

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.327+678.046.5
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-118-125

Поступила в редакцию 18.06.2024
Received 18.06.2024

М. П. Бей[1], А. П. Ювченко[1], Н. Р. Прокопчук[2], К. В. Вишневский[2]

[1]Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь

ПОЛУЧЕНИЕ КАНИФОЛЬНОЦИТРАКОНОВЫХ АДДУКТОВ В КАЧЕСТВЕ МОДИФИКАТОРОВ ЭЛАСТОМЕРНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

Аннотация. Взаимодействием смоляных кислот канифоли с цитраконовым ангидридом при 140–180 °С в течение 2–8 ч синтезированы канифольноцитраконовые аддукты с различным содержанием цитраконопимаровой кислоты (от 30 до 55 %). При обработке канифольноцитраконовых аддуктов первичными алифатическими аминами (октил-, октадециламин) и анилином получены соответствующие азотсодержащие производные. Исследованы термостойкость канифольноцитраконовых аддуктов и их модифицирующее действие на свойства ненаполненных эластомерных композиций и наполненных резиновых промышленных смесей и их вулканизатов. Установлено, что наиболее эффективным модификатором является канифольноцитраконовый аддукт, содержащий 55 % октилимида цитраконопимаровой кислоты (ОКЦА) с повышенной термоустойчивостью (265 °С). Данная добавка снижает вязкость по Муни до 30 %, увеличивает на 40 % скорость вулканизации производственных шинных резиновых смесей, что снижает энергоемкость технологических процессов. Модификатор ОКЦА улучшает свойства резины: повышает ее стойкость к действию повышенных температур (90 °С) в паровоздушной среде с увеличением прочности связи с текстильным кордом на 43,8 %; снижает тангенс угла механических потерь до 0,235, что позволяет уменьшить теплообразование при динамических воздействиях на изделие; повышает сопротивление к истиранию на 14 % и стойкость к тепловому старению на 10 %.

Ключевые слова: канифоль, цитраконовый ангидрид, канифольноцитраконовый аддукт, цитраконопимаровая кислота, резиновая смесь, вулканизат, вязкость по Муни, скорость вулканизации, свойства резины

Для цитирования. Получение канифольноцитраконовых аддуктов в качестве модификаторов эластомерных композиций / М. П. Бей, А. П. Ювченко, Н. Р. Прокопчук, К. В. Вишневский // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 118–125. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-118-125

M. P. Bei[1], A. P. Yuvchenko[1], N. R. Prokopchuk[2], K. V. Vishnevskii[2]

[1]Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk Belarus
[2]Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus

ROSIN-CITRACONIC ANHYDRIDE ADDUCTS AS MODIFIERS OF ELASTOMERIC COMPOSITIONS

Abstracts. By reacting of rosin resin acids with citraconic anhydride at 140–180 °C for 2–4 hours, rosin-citraconic anhydride adducts with varying contents of citraconopimaric acid (from 30 to 55 %) were synthesized. When treating rosin-citraconic anhydride adducts with primary aliphatic amines (octyl-, octadecylamine) and aniline, the corresponding nitrogen-containing derivatives were obtained. The thermal stability of rosin-citraconic anhydride adducts and their modifying effect on the properties of unfilled elastomer compositions and filled industrial rubber mixtures and their vulcanizates were studied. It has been established that the most effective modifier is a rosin-citraconic anhydride adduct containing 55 % citraconopimaric acid octylimide (ORCA) with increased thermal stability (265 °C). This additive reduces Mooney viscosity by up to 30 % and increases the vulcanization rate of production tire rubber compounds by 40 %, which reduces the energy intensity of technological processes. The ORCA modifier improves the properties of rubber: it increases the resistance of rubber to high temperatures (90 °C) in a steam-air environment with an increase in the strength of the bond between rubber and textile cord by 43.8 %; reduces the mechanical loss tangent to 0.235, which makes it possible to reduce heat generation under dynamic influences on the product; increases abrasion resistance by 14 % and resistance to thermal aging by 10 %.

Keywords: rosin, citraconic anhydride, rosin-citraconic anhydride adduct, citraconopimaric acid, rubber blend, vulcanizate, Mooney viscosity, vulcanization rate, rubber properties

For citation. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Prokopchuk N. R., Vishnevskii K. V. Rosin-citraconic anhydride adducts as modifiers of elastomeric compositions. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 118–125 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-118-125

Введение. Канифоль, получаемая из сосновой живицы (возобновляемое лесохимическое сырье Республики Беларусь), и вторичные терпеноидные продукты на ее основе используются в различных отраслях промышленности (электротехническая, лакокрасочная, деревообрабатывающая, полимерная, резинотехническая и др.) [1]. Канифоль взаимодействует с диенофилами с образованием диеновых аддуктов. Широкое применение в промышленности нашли канифольномалеиновые аддукты (малеинизированная канифоль), получаемые реакцией смоляных кислот канифоли и малеинового ангидрида [1, 2]. Представляет научный и практический интерес получение диеновых аддуктов с использованием доступных и менее токсичных по сравнению с малеиновым ангидридом диенофилов – итаконовой кислоты и цитраконового ангидрида. Итаконовая кислота (продукт ферментации углеводов – сахарозы, глюкозы и ксилозы) производится в мире в количестве более 40 000 т в год [3]. Цитраконовый ангидрид легко получается из итаконовой кислоты при нагревании выше температуры плавления [4].

Ранее с целью получения индивидуальной цитраконопимаровой кислоты (ЦПК) – нового структурного аналога малеопимаровой кислоты мы исследовали [5, 6] реакцию смоляных кислот канифоли с итаконовой кислотой и цитраконовым ангидридом в условиях максимального содержания в образующихся канифольноцитраконовых аддуктах цитраконопимаровой кислоты (~70 %) в виде двух изомеров C^{15}-CH_3 и C^{16}-CH_3 в соотношении 1 : 1, при этом была разработана методика выделения изомера C^{15}-CH_3 в чистом виде и на его основе получен целый ряд неизвестных кислород- и азотсодержащих производных цитраконопимаровой кислоты [7–10].

В настоящей работе описано получение канифольноцитраконовых аддуктов с различным содержанием цитраконопимаровой кислоты (30–55 %) и азотсодержащих производных на их основе для практического использования разработанных продуктов в процессах модифицирования полимерных композиций.

Методы исследования. Реологические свойства эластомерных композиций определяли методом ротационной вискозиметрии на вискозиметре MV2000 (ГОСТ 10722-76), кинетические параметры процесса вулканизации – на реометре ODR2000 (ГОСТ 12535-84). Механические свойства резин испытывали на машине Tensometr T2020 DC фирмы AlfaTechnologes (ГОСТ 270-75), стойкость резин к термическому старению оценивалась по изменению физико-механических свойств до и после воздействия агрессивных факторов (ГОСТ 9.024-74). Кроме того, для исследования резин использовался метод динамического механического анализа (ДМА), который применяется для исследования вязкоупругих свойств материалов (модуля упругости E′, модуля потерь E″, комплексного модуля E*, тангенса угла механических потерь tg δ) в зависимости от времени, температуры или частоты при различных осциллирующих нагрузках. Измерения проведены согласно DIN 53513:1990-03 на приборе DMA GABO Eplexor 500N, укомплектованном программным обеспечением Eplexor 9 (совместимо с ПО Proteus 8.0.2).

ИК-спектры соединений записаны на ИК-Фурье спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H сняты на спектрометре AVANCE 500 (500 МГц для ^{1}H) для растворов в $CDCl_3$, химические сдвиги определяли относительно сигнала растворителя (7,27 м. д. в ^{1}H для $CDCl_3$).

Термические свойства полученных канифольноцитраконовых аддуктов изучали на термоаналитической установке NETZSCH STA 449 F1 в среде аргона с линейной скоростью подъема температуры 5 град/мин.

Экспериментальная часть. *Канифольноцитраконовые аддукты КЦА-1–КЦА-6* (*общая методика*). В трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную механической мешалкой, термометром и насадкой для ввода инертного газа, загружали 50,0 г канифоли и нагревали до 140 °С. К полученному расплаву добавляли 11,9 мл цитраконового ангидрида и катализатор (1 % H_2SO_4 при получении КЦА-1 и КЦА-2). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в токе инертного газа (аргон) при температуре 140–180 °С в течение 2–8 ч, периодически отбирая пробы. По окончании реакции смесь охлаждали до 110–120 °С и переливали в металлическую емкость.

Имиды аддукта канифоли и цитраконового ангидрида (общая методика). Смесь аддукта канифоли и цитраконового ангидрида КЦА (20 г) и соответствующего амина (4,80 мл октиламина, 7,80 г октадециламина, 3,87 мл анилина) помещали в трехгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную термометром и механической мешалкой. Реакционную массу постепенно, избегая вспенивания, нагревали (в течение 1–2 ч) и перемешивали при температуре 180–200 °С в течение 8–12 ч. По окончании реакции смесь охлаждали (до 110–120 °С) и переливали в металлическую емкость.

Аддукт КЦА и октиламина (ОКЦА). Температура размягчения 62−72 °С, кислотное число 155,2 мгКОН/г. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$, KBr: 3 460, 2 672 (O−H), 1 779 [(C=O)N], 1 741 [(C=O)OH], 1 349 (C−N), 1 187 [CH(CH$_3$)$_2$].

Аддукт КЦА и октадециламина (ОкКЦА). Температура размягчения 35−45 °С, кислотное число 120,7 мгКОН/г. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$, KBr: 3 460, 2 671 (O−H), 1 780 [(C=O)N], 1 739 [(C=O) OH], 1 351 (C−N), 1 189 [CH(CH$_3$)$_2$].

Аддукт КЦА и анилина:

АКЦА-3: получен на основе продукта взаимодействия канифоли и цитраконового ангидрида при 180 °С в течение 8 ч. Температура размягчения 93−103 °С, кислотное число 143,1 мгКОН/г.

АКЦА-4: получен на основе продукта взаимодействия канифоли и цитраконового ангидрида при 180 °С в течение 4 ч. Температура размягчения 83−88 °С, кислотное число 145,2 мгКОН/г.

АКЦА-5: получен на основе продукта взаимодействия канифоли и цитраконового ангидрида при 160 °С в течение 4 ч. Температура размягчения 83−88 °С, кислотное число 139,2 мгКОН/г.

АКЦА-6: получен на основе продукта взаимодействия канифоли и цитраконового ангидрида при 145 °С в течение 4 ч. Температура размягчения 70−75 °С, кислотное число 139,2 мгКОН/г.

Азотсодержащий терпеноидный продукт (ООКЦА). Смесь 100 г аддукта КЦА (получен взаимодействием канифоли и цитраконового ангидрида при 180 °С в течение 8 ч) и 60 г октадециламина помещали в трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную термометром и механической мешалкой. Реакционную массу постепенно, избегая вспенивания, нагревали (в течение 1–2 ч) и перемешивали при температуре 200–220 °С в течение 12 ч. По окончании реакции смесь частично охлаждали (до 110–120 °С), переливали в металлическую емкость. Получили 135 г ООКЦА, кислотное число 34 мгКОН/г, вязкое масло.

Результаты и их обсуждение. Канифольноцитраконовые аддукты КЦА-1–КЦА-6 образуются в результате взаимопревращения смоляных кислот абиетинового типа (абиетиновой **1**, неоабиетиновой **2**, палюстровой **3**) в левопимаровую кислоту **4**, которая необратимо вступает в реакцию Дильса–Альдера с цитраконовым ангидридом (рис. 1).

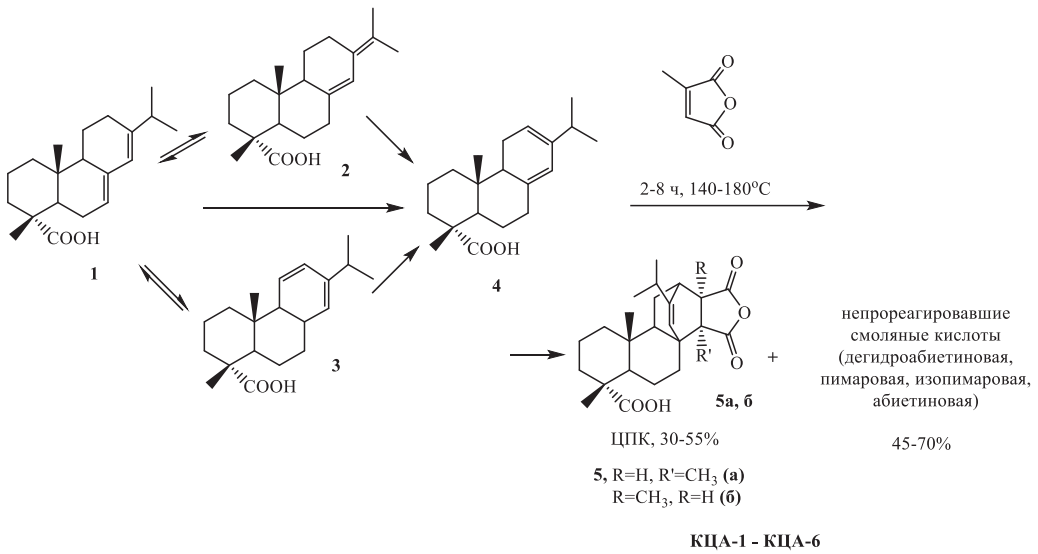


Рис. 1. Получение канифольноцитраконовых аддуктов КЦА-1–КЦА-6

Fig. 1. Preparation of rosin-citraconic anhydride adducts RCA-1–RCA-6

В отличие от реакции взаимодействия канифоли и итаконовой кислоты [4], для проведения которой необходима температура 170–200 °С и время реакции 9–12 ч, канифоль реагирует с цитраконовым ангидридом с образованием изомерных цитраконопимаровых кислот при температуре 140–180 °С и меньшей продолжительности реакции, что позволяет получать канифольно-цитраконовые аддукты с заданными параметрами химического состава (содержание цитраконопимаровой кислоты) и физико-химических свойств.

Состав аддуктов КЦА с применением спектроскопии ЯМР ^{1}H изучен с помощью разработанной методики анализа смоляных кислот канифоли и канифольномалеинового аддукта [11]. Спектры ЯМР ^{1}H КЦА-1–КЦА-6 показывают, что для идентификации наиболее удобно использовать сигналы винильных протонов цитраконопимаровой **5а**, **б**, абиетиновой **1**, палюстровой **3**, пимаровой и *изо*-пимаровой кислот; ароматических протонов дегидроабиетиновой кислоты. Другие сигналы (кроме сигналов метильных протонов) представляют собой мультиплеты и поэтому в смеси с сигналами смоляных кислот не могут быть идентифицированы и количественно охарактеризованы. Следует также отметить присутствие в спектре ЯМР ^{1}H сигнала винильного протона в области 5,47 м. д., который не может быть идентифицирован как относящийся к смоляным кислотам или C^{15}-CH_3, C^{16}-CH_3 изомерам цитраконопимаровой кислоты **5а**, **б**. Данный сигнал в спектре ЯМР указывает на возможное образование третьего изомера ЦПК с *экзо*-конфигурацией ангидридного цикла аналогично продуктам реакции метилового эфира канифоли с цитраконовым ангидридом [12].

Аддукты КЦА-1–КЦА-6 представляют собой смесь цитраконопимаровой кислоты в виде двух изомеров **5а**, **б** (30–55 %) и непрореагировавших смоляных кислот (дегидроабиетиновая, пимаровая, изопимаровая и абиетиновая) – 45–70 %. Характеристики аддуктов приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Условия получения, состав и свойства канифольноцитраконовых аддуктов**

Table 1. **Synthesis conditions, composition and properties of rosin-citracone adducts**

Наименование аддукта	Условия получения	Состав	Свойства	
			к. ч., мгКОН/г	Температура размягчения, °С
КЦА-1	160 °С, 2 ч, 1 % H_2SO_4	35 % ЦПК, 65 % непрореагировавших смоляных кислот (НСК: дегидроабиетиновая, пимаровая, изопимаровая, абиетиновая)	272	63–65
КЦА-2	160 °С, 8 ч, 1 % H_2SO_4	50 % ЦПК, 50 % НСК	272	82–84
КЦА-3	180 °С, 8 ч	55 % ЦПК, 45 % НСК	267	98–103
КЦА-4	180 °С, 4 ч	52 % ЦПК, 48 % НСК	251	70–75
КЦА-5	160 °С, 4 ч	40 % ЦПК, 60 % НСК	276	60–72
КЦА-6	140 °С, 4 ч	30 % ЦПК, 70 % НСК	260	44–48
АКЦА-3	180–200 °С, 8–12 ч	55 % N-фенилимид ЦПК, 45 % НСК	143	93–103
АКЦА-4	180–200 °С, 8–12 ч	52 % N-фенилимид ЦПК, 48 % НСК	145	83–88
АКЦА-5	180–200 °С, 8–12 ч	40 % N-фенилимид ЦПК, 60 % НСК	139	83–88
АКЦА-6	180–200 °С, 8–12 ч	30 % N-фенилимид ЦПК, 70 % НСК	139	70–75
ОКЦА	180–200 °С, 8–12 ч	55 % N-октилимид ЦПК, 45 % НСК	155	62–72
ОкКЦА	180–200 °С, 8–12 ч	55 % N-октадецилимид ЦПК, 45 % НСК	121	35–45
ООКЦА	200–220°С, 12 ч	20 % N-октадецилимида-N’-октадециламида ЦПК, 40 % N-октадецилимида ЦПК, 40 % N-октадециламиды дегидроабиетиновой, пимаровой, изопимаровой кислот	34	Вязкое масло

Исследовано взаимодействие канифольноцитраконовых аддуктов КЦА-3–КЦА-6 с анилином с образованием имидосодержащих аддуктов АКЦА-3–АКЦА-6. Обработкой канифольноцитраконового аддукта КЦА-3 с первичными аминами (октил-, октадециламин) получены аддукты ОКЦА, ОкКЦА и ООКЦА (рис. 2, см. табл. 1).

Установлено, что при получении азотсодержащего производного канифольноцитраконового аддукта ООКЦА происходит полное связывание цитраконопимаровых кислот **5а**, **б**, содержащихся в КЦА, по ангидридной группе, о чем свидетельствует исчезновение характеристических полос поглощения С=О связи ангидридной группы в области 1 790 и 1 840 $см^{-1}$ в ИК-спектрах полученных продуктов. Методом ЯМР ^1H установлено, что терпеноидный продукт ООКЦА состоит из ~20 % имидоамида ЦПК **9а**, **б** (N'-октадецилимид-N-октадециламида ЦПК), ~40 % N-октадецилимида ЦПК **8а**, **б** и ~40 % амидов смоляных кислот (абиетиновая, дегидроабиетиновая, пимаровая, изопимаровая).

Канифольноцитраконовые аддукты КЦА-1–КЦА-6 и их азотсодержащие производные являются термически стабильными соединениями. КЦА-1–КЦА-6 начинают разлагаться при 210–235 °С. Азотсодержащие производные обладают более высокой термической стабильностью. Аддукт ОКЦА начинает разлагаться при 265 °С.

Исследована возможность использования разработанных канифольноцитраконовых аддуктов в качестве модификаторов эластомерных композиций и наполненных резиновых смесей [13–16] и установлено, что эффективность модификаторов зависит от их структуры и состава компонентов.

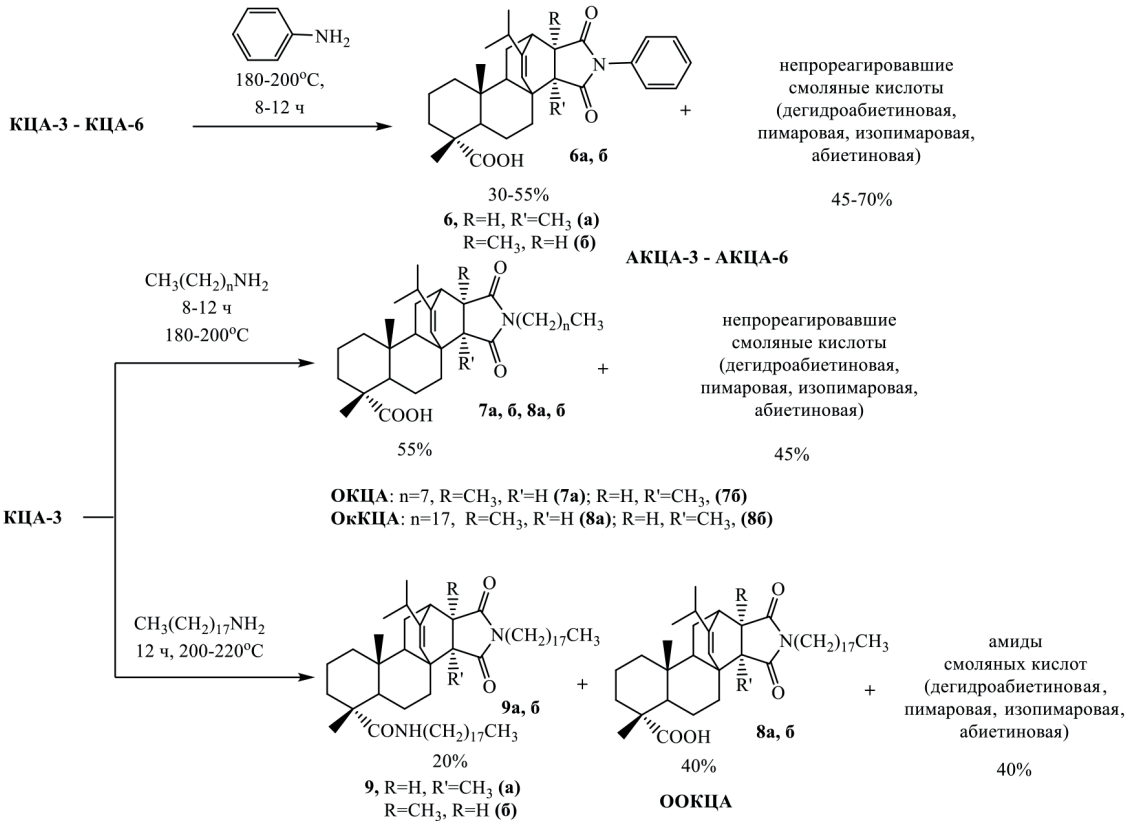


Рис. 2. Получение азотсодержащих производных канифольноцитраконовых аддуктов АКЦА-3 – АКЦА-6, ОКЦА, ОкКЦА, ООКЦА

Fig. 2. Synthesis of nitrogen-containing derivatives of rosin-citraconic anhydride adducts ARCA-3 – ARCA-6, ORCA, OcRCA, OORCA

При введении добавок в ненаполненные эластомерные композиции на основе синтетического каучука общего назначения СКМС-30–АРКМ-15 выявлено, что в ряду канифольноцитраконовых аддуктов КЦА-1–КЦА-6 наиболее эффективными модифицирующими свойствами обладает до-

бавка КЦА-6 с наименьшим содержанием цитраконопимаровой кислоты (30 %) и наибольшим содержанием непрореагировавших смоляных кислот (70 %). Среди азотсодержащих производных наиболее эффективным модификатором является канифольноцитраконовый аддукт, содержащий 55 % октилимида цитраконопимаровой кислоты (ОКЦА, в некоторых работах [13–15] обозначен как ОКИА). Ненаполненные эластомерные композиции с добавками КЦА-6 и ОКЦА характеризуются более высокими упруго-прочностными свойствами (увеличение относительного удлинения при разрыве на 14,0–15,6 % по сравнению со смесью без добавок, при этом условная прочность при растяжении сохраняется), технологичность смесей остается неизменной. Кроме того, эластомерные композиции с терпеноидными добавками обладают более высокой стойкостью к действию повышенных температур.

При исследовании модифицирующих свойств терпеноидных добавок КЦА-5, КЦА-6, АКЦА-4, ОКЦА в наполненных производственных шинных резиновых смесях с использованием промышленного пластификатора СИС (стирол-инденовая смола) установлено, что все добавки улучшают технологические свойства резин. Так, наблюдается уменьшение вязкости по Муни резиновых смесей на 22,8–30,0 % в случае введения добавок КЦА-5, КЦА-6, АКЦА-4, увеличение скорости вулканизации от 40 % (при введении ОКЦА) до 57 % (КЦА-5, КЦА-6) и 75 % (АКЦА-4), что существенно снижает энергоемкость процессов получения резин. Исследование физико-механических характеристик резиновых смесей показало, что введение добавок КЦА-5, КЦА-6, АКЦА-4, ОКЦА практически не оказывает влияния на относительное удлинение при разрыве и условную прочность при растяжении, но приводит к повышению стойкости резин к действию повышенных температур (90 °С) в паровоздушной среде, при этом прочность связи резины с текстильным кордом увеличивается на 43,8 % (ОКЦА).

Установлено, что терпеноидные добавки незначительно влияют на динамические свойства резин. При проведении динамического механического анализа было выявлено, что значения тангенса угла механических потерь при повышении температуры испытаний снижаются у резин, содержащих СИС, ОКЦА. При температуре 70 °С значения тангенса угла механических потерь у СИС составляет 0,264, у ОКЦА – 0,235. Это означает, что при эксплуатации в условиях динамических нагрузок изделий с увеличением температуры данные добавки будут способствовать уменьшению тангенса внутренних потерь и, следовательно, снижать количество механической энергии, которое будет переходить в тепло, а также снижать скорость возрастания температуры в изделии.

Получены наполненные резиновые смеси на основе комбинации синтетических каучуков – полиизопренового и полибутадиенового (СКИ-3, СКД) с частичной заменой промышленного пластификатора СИС (стирол-инденовая смола) на канифольноцитраконовый аддукт ОКЦА (соотношение СИС : терпеноидная добавка от 2 : 1 до 1 : 2) [16]. Установлено, что введение модификатора ОКЦА в резиновые смеси позволяет повысить их износостойкость (сопротивление к истиранию на 14 %) и стойкость к тепловому старению (более чем на 10 %), а также уменьшить относительную остаточную деформацию сжатия более чем в 2,5 раза по сравнению с исходными резиновыми смесями без терпеноидных добавок. Применение резиновой смеси разработанного состава позволит повысить клейкость резиновых смесей, упруго-прочностные свойства резин и прочность связи с полиэфирным кордом, что дает возможность улучшить качество многослойных, в том числе резинотекстильных, сборных изделий на стадии сборки и готовой продукции при эксплуатации. При этом снижается содержание промышленно выпускаемой инден-стирольной смолы [16].

Заключение. Разработан ряд новых канифольноцитраконовых аддуктов и их азотсодержащих производных (имиды, амиды, имидоамиды) на основе канифоли и цитраконового ангидрида. Установлено, что полученные аддукты могут быть использованы в качестве эффективных модификаторов промышленных эластомерных композиций: введение добавок в ненаполненные эластомерные композиции на основе синтетического каучука общего назначения СКМС-30–АРКМ-15 приводит к увеличению их упруго-прочностных свойств при сохранении технологичности; в наполненных производственных шинных смесях разработанные добавки улучшают технологические свойства резин (вязкость по Муни, скорость вулканизации), повышают стойкость резин к действию повышенных температур и прочность их связи с текстильным кордом.

Список использованных источников

1. Panda, H. Handbook of Oleoresin and Pine chemicals (rosin, terpene derivatives, tall oil, resin & dimer acids) / H. Panda. – Asia Pacific Business Press, 2008. – 608 p.

2. Композиционные материалы с применением высокоэффективных заменителей канифоли / Н. Р. Прокопчук, А. Ю. Клюев, А. Б. Радбиль. – Минск: Белорус. гос. технол. ун-т, 2023. – 167 с.

3. Kuenz, A. Biotechnological production of itaconic acid – things you have to know / A. Kuenz, S. Krull // Applied Microbiology and Biotechnology. – 2018. – Vol. 102, № 9. – P. 3901−3914. https://doi.org/10.1007/s00253-018-8895-7

4. Patent United States 5491215, IPK C07C51/56. Preparation of citraconic anhydride: № US19580730258: filing date 30.07.1958: publ. date 27.12.1960 / Marshall H. ; applicant Pfizer & Co.

5. Патент BY 13646, МПК7 C07D307/00, 493/00. Способ получения цитраконопимаровой кислоты : № a 20071579 : заявлено 19.12.2007 : опубл. 30.10.2010 / Бей М. П., Ювченко А. П.; заявитель Ин-т химии новых материалов НАН Беларуси. – URL: https://by.patents.su/4-13646-sposob-polucheniya-citrakonopimarovojj-kisloty.html (дата обращения: 15.06.2024)

6. Новые аддукты скипидара, канифоли с цитраконовым ангидридом и итаконовой кислотой / М. П. Бей, Н. В. Пучкова, А. П. Ювченко, А. В. Барановский // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2018. – Т. 54, № 4. – С. 434–441. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-4-434-441

7. Bei, M. P. The synthesis and properties of new oxygen- and nitrogen containing terpene acid derivatives / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko // Chemistry and Technology of Plant Substances / ed. A. V. Kutchin, L. N. Shishkina, L. I. Weisfeld. – Toronto, New Jersey: Apple Academic Press, 2017. – P. 47–74. https://doi.org/10.1201/9781315207469-4

8. Bei, M. P. Synthesis and properties of new derivatives of maleopimaric and citraconopimaric acids / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, O. V. Sokol // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2017. – № 2. – С. 111–125.

9. Бей, М. П. Синтез новых имидов и имидоамидов цитраконопимаровой кислоты / М. П. Бей, А. П. Ювченко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2023. – Т. 59, № 1. – С. 35–41. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-35-41

10. Бей, М. П. Цитраконопимаровая кислота: получение и свойства / М. П. Бей, А. П. Ювченко // Альтернативные источники сырья и топлива: тез. докл. IX Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 17–20 окт. 2023 г. / НАН Беларуси, Ин-т химии новых материалов; редкол.: В. Е. Агабеков [и др.]. – Минск, 2023. – С. 33–35.

11. Определение методом ЯМР состава бальзамов из живицы сосны обыкновенной / Е. Д. Скаковский, Л. Ю. Тычинская, О. А. Гайдукевич [и др.] // Журнал прикладной спектроскопии. – 2008. − Т. 75, № 3. – С. 411−415.

12. Langlois, L. V. Action de l'acide *p*-nitroperbenzoique sur composes d'addition de Diels-Alder en serie diterpenique. Ouverture cis d'une fonction epoxyde. Numerotation des diterpenes pontes / L.V. Langlois, B. Gastambide // Bulletin de la Société Chimique de France. – 1965. – № 10. – P. 2966−2971.

13. Некоторые особенности свойств эластомерных композиций с азотсодержащими аддуктами канифоли / К. В. Вишневский, Н. Р. Прокопчук, М. П. Бей [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 206−209.

14. Исследование влияния продуктов взаимодействия азотсодержащих соединений с аддуктами канифоли на переработку эластомерных композиций / К. В. Вишневский, Н. Р. Прокопчук, М. П. Бей [и др.] // Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2016. – № 4. – С. 137–143.

15. Влияние диеновых аддуктов канифоли и их азотсодержащих производных на свойства эластомерных композиций / Н. Р. Прокопчук, К. В. Вишневский, Э. Т. Крутько [и др.] // Полимерные материалы и технологии. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 66–71. https://doi.org/10.32864/polymmattech-2018-4-3-66-71

16. Патент BY 23018, МПК C08L9/00, C08K3/01, C08K5/00. Резиновая смесь: № a 20180509 : заявлено 13.12.2018: опубл. 30.06.2020 / Н. Р. Прокопчук, К. В. Вишневский, Э. Т. Крутько, Я. М. Прокопович, М. П. Бей, А. П. Ювченко; заявители Белорус. гос. технол. ун-т, Ин-т химии новых материалов НАН Беларуси. – 5 с.

References

1. Panda H. *Handbook of Oleoresin and Pine chemicals.* Asia Pacific Business Press, 2008. 608 p.

2. Prokopchuk N. R., Klyuev A. Yu., Radbil A. B. *Composite materials using highly effective rosin substitutes*. Minsk, Belarusian state technological university, 2023. 167 p. (in Russian).

3. Kuenz A., Krull S. *Biotechnological production of itaconic acid – things you have to know. Applied Microbiology and Biotechnology*, 2018, vol. 102, no. 9, pp. 3901−3914. https://doi.org/10.1007/s00253-018-8895-7

4. Marshall H. *Preparation of citraconic anhydride*. Patent USA, no. 5491215. Publ date 27 December 1960.

5. Bei M. P., Yuvchenko A. P. *The method for preparation of citraconopimaric acid*. Patent Republic of Belarus, no. 13646. Publ. date 30 October 2010 (in Russian).

6. Bei M. P., Puchkova N. V., Yuvchenko A. P., Baranovsky A. V. New adducts of turpentine and rosin with citraconic anhydride and itaconic acid. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no. 4, pp. 434–441 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-4-434-441

7. Bei M. P., Yuvchenko A. P. The synthesis and properties of new oxygen- and nitrogen containing terpene acid derivatives. Kutchin A. V., Shishkina L. N., Weisfeld L. I. (ed.). *Chemistry and Technology of Plant Substances*. Toronto, New Jersey, Apple Academic Press, 2017, pp. 47–74. https://doi.org/10.1201/9781315207469-4

8. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Sokol O. V. Synthesis and properties of new derivatives of maleopimaric and citraconopimaric acids. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2017, no. 2, pp. 111–125.

9. Bei M. P., Yuvchenko A. P. Synthesis of new imides and imidoamides of citraconopimaric acid. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2023, vol. 59, no. 2, pp. 111–125 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-35-41

10. Bei M. P., Yuvchenko A. P. Citraconopimaric acid: preparation and properties. *Al'ternativnye istochniki syr'ya i topliva: tez. dokl. IX Mezhdunar. nauch.-tekhn. konf., Minsk, 17–20 okt. 2023 g.* [Alternative sources of raw materials and fuel: Abstracts of the IX International Scientific and Technical Conference, Minsk, October 17–20, 2023]. Minsk, 2023, pp. 33–35 (in Russian).

11. Skakovskii E. D., Tychinskaya L. Yu., Gaidukevich O. A., Kozlov N. G., Klyuev A. Yu., Lamotkin S. A., Shpak S. I., Rykov S. V. NMR determination of the composition of balsams from scotch pine resin. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2008, vol. 75, no. 3, pp. 439−443. https://doi.org/10.1007/s10812-008-9065-y

12. Langlois N., Gastambide B. Action de l'acide p-nitroperbenzoique sur composes d'addition de Diels-Alder en serie diterpenique. Ouverture cis d'une fonction epoxyde. Numerotation des diterpenes pontes. *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1965, no. 10, pp. 2966−2971 (in French).

13. Vischnevskii K. V., Prokopchuk N. R., Bei M. P., Puchkova N. V., Yuvchenko A. P., Schkodich V. F. Some features of the properties of elastomer compositions with nitrogen-containing addukts of rosin. *Vestnik Kazanskogo technologicheskogo universiteta = Proceedings of Kazan Technological University*, 2015, vol. 18, no. 2, pp. 2006–2009 (in Russian).

14. Vischnevskii K. V., Prokopchuk N. R., Bei M. P., Puchkova N. V., Yuvchenko A. P. The study of influence of nitrogen containing rosin adducts derivatives on technical properties of elastomeric compounds. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo tehnologicheskogo universiteta. Khimiya, tekhnologiya organicheskikh veshchestv i biotekhnologiya = Proceedings of BSTU. Chemistry, organic substances technology and biotechnology*, 2016, no. 4, pp. 137–143 (in Russian).

15. Prokopchuk N. R., Vishnevskii K. V., Krut'ko E. T., Bei M. P., Yuvchenko A. P., Piakarski N. S. The effect of diene adducts of rosin and their nitrogen-containing derivatives on the properties of elastomeric compositions. *Polymer materials and technologies*, 2018, vol. 4, no. 3, pp. 66–71 (in Russian). https://doi.org/10.32864/polymmattech-2018-4-3-66-71

16. Prokopchuk N. R., Vishnevskii K. V., Krut'ko E. T., Prokopovich Ya. M., Bei M. P., Yuvchenko A. P. *Rubber blend*. Patent Republic of Belarus, no. 23018. Publ. date 30 June 2020 (in Russian).

Информация об авторах

Бей Максим Петрович – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: bey@ichnm.by; https://orcid.org/0009-0001-1616-7011

Ювченко Анатолий Петрович – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mixa@ichnm.by; https://orcid.org/0009-0005-2383-5451

Вишневский Константин Викторович – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vik@belstu.by; https://orcid.org/ 0000-0002-1720-2229

Прокопчук Николай Романович – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tnsippm@belstu.by; https://orcid.org/ 0000-0001-7290-1199

Information about the authors

Bei Maksim P. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Science of Belarus (36, F. Skorina Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bey@ichnm.by; https://orcid.org/ 0009-0001-1616-7011

Yuvchenko Anatolij P. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Leading Researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Science of Belarus (36, F. Skorina Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mixa@ichnm.by; https://orcid.org/0009-0005-2383-5451

Vishnevskii Konstantin V. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor, Associate Professor of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vik@belstu.by; https://orcid.org/ 0000-0002-1720-2229

Prokopchuk Nikolaj R. – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Professor of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tnsippm@belstu.by; https://orcid.org/ 0000-0001-7290-1199

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 616.153.947.1
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-126-140

Поступила в редакцию 19.12.2024
Received 19.12.2024

Е. А. Дикусар[1], Е. А. Акишина[1], Н. А. Жуковская[1], И. А. Колесник[1], Е. Н. Маргун[1], С. С. Ковальская[1], Д. И. Меньшикова[2], К. А. Алексеева[2], И. И. Концевая[3], В. И. Поткин[1]

[1]Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия
[3]Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины, Гомель, Беларусь

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ И СОЛЕЙ 4-АМИНОАНТИПИРИНА – ПРОИЗВОДНЫХ 1-ОКСО-1,2,3,6,7,7А-ГЕКСАГИДРО-3А,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛ-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Аннотация. Конденсацией 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот с 4-аминоантипирином или N-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином в присутствии дициклогексилкарбодиимида в среде дихлорметана были синтезированы соответствующие амиды с выходом 67–78 %. Взаимодействием 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот с 4-аминоантипирином или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином в метаноле были получены соответствующие аммонийные соли с выходом 93–97 %. Проведено квантово-химическое моделирование энергетических параметров и электронной структуры синтезированных соединений методом *ab initio*, с уровнем теории B3LYP1/MIDI с целью предварительной оценки их потенциальных антибактериальных и противовирусных свойств. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 11229.

Ключевые слова: 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновые кислоты, 4-аминоантипирин, *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламин, ацилирование, дициклогексилкарбодиимид, аммонийные соли, квантово-химическое моделирование, противомикробная активность

Для цитирования. Синтез и изучение противомикробной активности амидов и солей 4-аминоантипирина – производных 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, Н. А. Жуковская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 126–140. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-126-140

E. A. Dikusar[1], E. A. Akishina[1], N. A. Zhukovskaya[1], I. A. Kolesnik[1], E. N. Margun[1], S. S. Kovalskaya[1], D. I. Menshikova[2], K. A. Alekseeva[2], I. I. Kontsevaya[3], V. I. Potkin[1]

[1]Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Russian Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia
[3]Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Belarus

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMIDES AND SALTS OF 4-AMINOANTIPYRINE – DERIVATIVES OF 1-OXO-1,2,3,6,7,7A-HEXAHYDRO-3A,6-EPOXYISOINDOLE-7-CARBOXYLIC ACIDS

Annotation. By the condensation of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydrohydro3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic acids with 4-aminoantipyrine or *N*-methyl-1-[5-(*p*-tolyl)isodiesol-3-yl]methylamine in the presence of dicyclohexylbisodiimidine in a dichloromethane medium, corresponding amides with a yield of 67–78 % were synthesized. By the interaction of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoisoindole-7-carboxylic acids with 4-aminoantipyrine or *N*-methyl-1-[5-(*p*-tolyl) isodioxol-3-yl]methylamine in methanol, corresponding ammonic salts with a yield of 93–97 % were obtained. Quantum-chemical modelling of energy parameters and electronic structure of synthesized compounds by *ab initio* method, with the level of theory B3LYP1/MIDI, was carried out in order to preliminary assess their potential antibacterial and antiviral properties. The antimicrobial activity of the synthesized compounds against the strains *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Escherichia coli* ATCC 11229 was studied.

Keywords: 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro3a,6-epoxyisoisoindol-7-carboxylic acids, 4-aminoantipyrine, *N*-methyl-1-[5-(*p*-tolyl)isodioxol-3-yl]methylamine, acylation, dicyclohexylsilycarboximide, ammonium salts, quantum-chemical modelling, antimicrobial activity

For citations: Dikusar E. A., Akishina E. A., Zhukovskaya N. A., Kolesnik I. A., Margun E. N., Kovalskaya S. S., Menshikova D. I., Alekseeva K. A., Kontsevaya I. I., Potkin V. I. Synthesis and study of antimicrobial activity of amides and salts of 4-aminoantipyrine – derivatives of 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylic acids. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series,* 2025, vol. 61, no. 2, pp. 126–140 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-126-140

Введение. С целью поиска соединений с высоким потенциалом биологической активности часто синтезируются структуры, содержащие два (или более) фармакофорных фрагмента – так называемые тандемные молекулы. Структуры, обладающие аффинностью к нескольким молекулярным сайтам связывания в биологических системах, проявляют высокую биологическую и/или фармакологическую активность, часто отличающуюся от активности входящих в них структурных блоков. Соединения, содержащие фармакофорный изоиндольный фрагмент, обладают широким спектром биологической активности: антимикробной [1, 2], цитотоксической [2–4], ингибирующей активность ферментов [2, 5, 6] и анальгетической [7], а производные 4-аминоантипирина – антимикробной, антиоксидантной, противовоспалительной активностью [8–12].

Цель настоящей работы состояла в получении новых амидов и аммонийных солей 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот и 4-аминоантипирина или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламина, квантово-химического моделирования строения и электронной структуры этих соединений с целью предварительной оценки их потенциальных противобактериальных свойств.

Результаты и их обсуждение. Конденсацией 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот **1–5** с 4-аминоантипирином **6** или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином **18** в присутствии дициклогексилкарбодиимида в среде дихлорметана были синтезированы соответствующие амиды **7–11**, **19**, **20** с выходом 67–78 %. Взаимодействием 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот **1–5** с 4-аминоантипирином **6** или *N*-метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламином **18** в метаноле были получены соответствующие аммонийные соли **12–16**, **21**, **22** с выходом 93–97 % (схемы 1 и 2).

Расчеты проводили с целью выяснения зависимости биологической активности изучаемых структур от их строения и электронной структуры, полученной на основе анализа энергетического положения и локализации таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО), каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (НВМО). Квантово-химические расчеты соединений **1–22** были проведены методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS [13] и базового набора MIDI [14]. Для визуализации полученных результатов использовали программный пакет Chemcraft [15]. Методом анализа суперпозиций полных энергий систем с использованием формулы (1), аналогичной применяемой в химической термодинамике для вычисления тепловых эффектов химических реакций (закон Гесса [16]), вычислены энергетические характеристики образования соединений **7–16** из исходных компонентов **1–6** и при отщеплении воды **17** (ΔE_f, а. е. и ΔE_f, кДж/моль) (табл. 1, 2):

$$\Delta E_f = \Sigma[E_f \text{ (продуктов реакции)}] - \Sigma[E_f \text{ (исходных веществ)}]. \quad (1)$$

Методом анализа разности энергий ВЗМО и НВМО с использованием метода, разработанного К. Фукуи (ΔF, *eV*) [17] (формулы (2), (3)), вычислены наиболее перспективные соединения для проведения биологического тестирования (табл. 1, 3):

$$\Delta F = | E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}} |, \quad (2)$$

$$\Delta\Delta F_n = \Delta F_i - \Delta F_j, \quad (3)$$

где n – 1, 2, 3, i – **1–5**, **7–11**, **19**, **20**, j – **7–11**, **19**, **20**, **12–16**, **21**, **22** (см. табл. 3).

Величина (ΔF) показывает, что чем меньше ее значение, тем меньше энергии необходимо для перехода одного электрона с ВЗМО на НВМО, а следовательно, и перехода молекулы в возбужденное состояние [18]. Эта величина коррелирует со способностью соединений проявлять биологическую, в частности цитостатическую, активность [19]. Разница энергий ΔF (формула (2)) является квантово-химическим параметром, который может объяснить перенос заряда [20] и обеспечивает химическую стабильность структур [21].

Для поиска корреляционной зависимости между экспериментально полученными данными по антивирусной активности азотистых гетероциклических соединений **1–22** (см. табл. 1) и некоторыми расчетными параметрами молекул был использован индекс активности (I), вычисленный по формуле (4):

$$I = \Delta F : D. \quad (4)$$

Схема 1

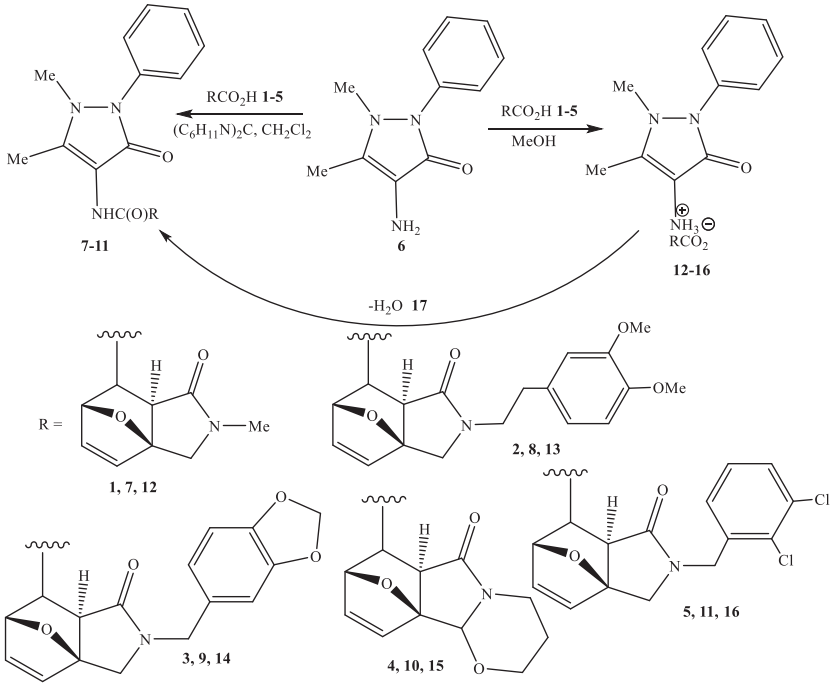


Схема 2

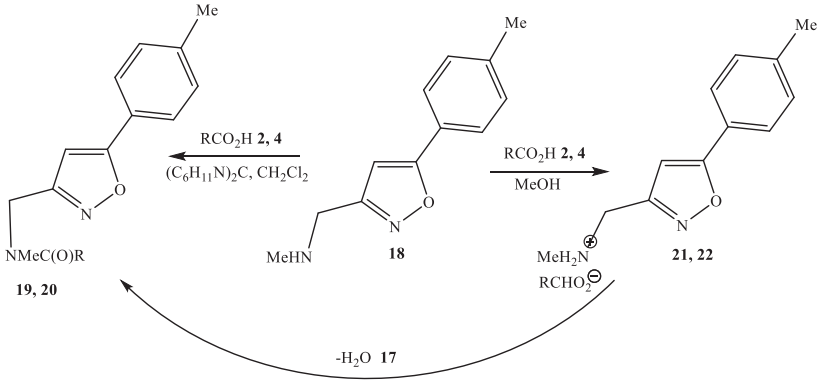


Таблица 1. **Данные квантово-химических расчетов соединений 1–22**

Table 1. **Data from quantum chemical calculations of compounds 1–22**

№ соединения	E_f, *a .e.*	$E_{ВЗМО}$, *eV*	$E_{НВМО}$, *eV*	Δ*F, eV*	*D, Db*	*I*	*M*	*N*
1	–738,92842	–6,8546	–0,4245	6,4301	6,43	1,00	209,20	26
2	–1 235,40366	–6,5253	0,1333	6,6586	4,09	*1,63*	359,38	47
3	–1 156,04452	–5,8042	–0,0381	5,7661	6,09	0,95	329,31	39
4	–890,62873	–6,6560	0,1034	6,7594	3,10	*2,18*	251,24	31
5	–1 883,42215	–7,2356	–1,2381	5,9975	5,83	1,03	354.18	36
6	–662,51582	–4,2124	–0,2367	3,9757	5,13	0,77	203,24	28
7	–1 325,50945	–5,8559	0,1197	5,9756	5,24	**1,14**	394,43	51
8	–1 821,99736	–5,5838	–0,7211	4,8667	5,42	**0,90**	5434,61	72
9	–1 742,62925	–5,0559	0,0463	5,1022	4,54	1,12	514,54	64
10	–1 477,24798	–5,3226	–0,1687	5,1539	2,91	*1,77*	436,47	56
11	–2 470,04157	–5,7444	–0,5633	5,1811	8,52	0,61	539,41	61
12	–1 401,48788	–5,6845	–0,5116	5,1729	6,71	0,77	412,45	54
13	–1 897,98340	–5,3933	–0,0980	5,2953	1,31	*4,04*	562,62	75
14	–1 818,61570	–4,8273	–0,1279	4,6994	4,68	**1,00**	532,55	67
15	–1 553,23474	–5,6818	–0,2803	5,3377	5,64	**0,95**	454,48	59
16	–2 546,03100	–5,6219	–0,4626	5,1593	6,18	**0,83**	557,43	64

Окончание табл. 1

№ соединения	E_f, *а .е.*	$E_{ВЗМО}$, *eV*	$E_{НВМО}$, *eV*	Δ*F*, *eV*	*D, Db*	*I*	*M*	*N*
17	–75,94729	–7,2110	1,4531	8,6641	2,22	*3,90*	18,02	3
18	–646,55867	–5,4668	–1,3606	4,1062	3,48	1,18	202,26	29
19	–1 806,03041	–5,4287	–0,2259	5,2028	1,99	*2,61*	543,62	73
20	–1 461,27259	–5,7825	0,9306	6,7131	9,36	**0,72**	435,48	57
21	–1 882,00794	–5,2872	–1,1347	4,1525	7,63	**0,54**	561,63	76
22	–1 537,28189	–5,8831	–1,0449	4,8382	4,57	1,06	453,50	60

П р и м е ч а н и е. Полные энергии системы (E_f, атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{ВЗМО}$, *eV*) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{НВМО}$, *eV*), разности энергий ВЗМО и НВМО (Δ*F*, *eV*), дипольные моменты (*D, Db*), индекс активности (*I*), молекулярная масса (*M*, дальтон), общее число атомов (*N*). Полужирным шрифтом выделены данные тех соединений, которые продемонстрировали высокую противомикробную активность, курсивом – данные соединений с низкой активностью.

N o t e s. Total energies of the system (E_f, Hartree atomic units), energies of the highest occupied molecular orbitals (E_{HOMO}, *eV*) and lowest unoccupied molecular orbitals (E_{LUMO}, *eV*), energy differences between HOMO and LUMO (Δ*F*, *eV*), dipole moments (*D, Db*), activity index (*I*), molecular weight (*M*, dalton), total number of atoms (*N*). Data from those compounds that demonstrated high antimicrobial activity are in bold, and data from compounds with low activity are in italics.

Т а б л и ц а 2. **Энергетические характеристики процесса образования соединений 7–16, 19–22 из исходных компонентов и при отщеплении воды 17, вычисленные по формуле (1)**

T a b l e 2. **Energy characteristics of the process of formation of compounds 7–16, 19–22 from the initial components and during the elimination of water 17, calculated using formula (1)**

№ соединения	Путь образования соединения	ΔE_f	
		а. е.	кДж/моль
7	**1 + 6 → 7 + 17**	–0,01250	–32,82
7	**12 → 7 + 17**	0,03114	81,76
8	**2 + 6 → 8 + 17**	–0,02517	–66,08
8	**13 → 8 + 17**	0,03875	101,74
9	**3 + 6 → 9 + 17**	–0,01620	–42,53
9	**14 → 9 + 17**	0,03916	102,81
10	**4 + 6 → 10 + 17**	–0,05072	–133,17
10	**15 – > 10 + 17**	0,03947	103,63
11	**5 + 6 – > 11 + 17**	–0,05089	–133,61
11	**16 → 11 + 17**	0,04214	110,64
12	**1 + 6 → 12**	–0,04364	–114,58
13	**2 + 6 → 13**	–0,06392	–167,82
14	**3 + 6 → 14**	–0,05536	–145,35
15	**4 + 6 → 15**	–0,09019	–236,79
16	**5 + 6 → 16**	–0,09303	–244,25
19	**2 + 18 → 17 + 19**	–0,01537	–40,35
19	**21 → 17 + 19**	0,03024	79,40
20	**4 + 18 → 17 + 20**	–0,03248	–85,28
20	**22 → 17 + 20**	0,06201	162,81
21	**2 + 18 → 21**	–0,04561	–119,75
22	**4 + 18 → 22**	–0,09449	–248,08

Таблица 3. **Разности (ΔΔF_n, *eV*) между Δ*F* изонидольных кислот 1–5 и Δ*F* амидов 7–11, 19, 20 (ΔΔF_1); ΔF изоиндольных кислот 1–5 и Δ*F* солей 12–16, 21, 22 (ΔΔF_2); Δ*F* амидов 7–11, 19, 20 и Δ*F* солей 12–16, 21, 22 (ΔΔF_3), вычисленные по формуле (3)**

Table 3. **Differences (ΔΔF_n, *eV*) between ΔF of isoindolic acids 1–5 and ΔF of amides 7–11, 19, 20 (ΔΔF_1); Δ*F* of isoindolic acids 1–5 and Δ*F* of salts 12–16, 21, 22 (ΔΔF_2); Δ*F* of amides 7–11, 19, 20 and Δ*F* of salts 12–16, 21, 22 (ΔΔF_3), calculated by formula (3)**

№ соединения	ΔΔF_1	ΔΔF_2	ΔΔF_3
1, 7, 12	0,4845	1,2572	0,8027
2, 8, 13	1,7919	1,3633	–0,4286
3, 9, 14	0,6639	2,0600	0,4545
4, 10, 15	1,6055	1,4217	–0,1838
5, 11, 16	0,8164	0,8382	0,0218
2, 19, 21	1,4558	2,5061	1,0503
4, 20, 22	0,0463	1,9212	1,8749

Чем индекс активности (*I*) имеет меньшее значение, тем должна быть выше биологическая активность исследуемого соединения, что обусловлено более высокой вероятностью его прохождения через биологические мембраны и распределения в полярной внутриклеточной среде [22].

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nikolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединений сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в $CDCl_3$, ДМСО-d_6, D_2O) относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО-d_6, δH 2,5, δC 40,1 м. д.; $CDCl_3$, δH 7,26, δC 77,2 м. д.]. ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 × 50 мм; 1,8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0,05 % (*v/v*) муравьиной кислоты − ацетонитрил (от 40 до 90 % за 10 мин). Скорость элюирования 0,5 мл/мин. Элементный анализ C,H,N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Использовался 4-аминоантипирин (ч. д. а.), ТУ 6-09-3948-75.

Амиды 1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот (7−11, 19, 20) (общая методика). Смесь 2 ммоль кислоты **1−5**, 2 ммоль 4-аминоантипирина **6** или амина **18**, 0,02 г (0,17 ммоль) 4-диметиламинопиридина растворяли в 20 мл дихлорметана и при охлаждении до 0 °C перемешивали 15 мин. К полученному раствору в один прием прибавляли 0,41 г (2 ммоль) дициклогексилкарбодиимида и перемешивали 1 ч при 0 °C, затем еще 24 ч при 23 °C. Осадок дициклогексилмочевины отделяли фильтрованием на стеклянном пористом фильтре. Целевые сложные эфиры очищали методом жидкостной колоночной хроматографии на силикагеле 100–160 мкм, элюент – дихлорметан.

***N*-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 7.** Выход 67 %, т. пл. 107−109 °C. ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 1 686, 1 592, 1 490, 1 361, 1 043, 880, 845, 761, 698, 585. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 2,31 с (3H, =C-CH_3), 2,76 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,82 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 2,89 с (3H, N-CH_3 изоиндол.), 3,04 с (3H, N-CH_3 пиразол), 3,74 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 3,93 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 5,28 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,41 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,48 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,26 т (1H, ^{3}J 8 Гц, ^{4}H фенил), 7,35 д (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,42 т (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил), 8,17 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м. д.: 12,30 (=C-CH_3), 30,09 (N-CH_3 изоиндол.), 35,91 (N-CH_3 пиразол), 46,17 (^{7}CH), 50,74 ($^{3}CH_2$), 51,27 (^{7a}CH), 82,42 (^{6}CH), 88,52 (^{3a}C), 108,15 (^{1}C фенил), 124,17 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 126,68 (^{4}CH фенил), 129,07 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 134,65 (^{5}C пиразол), 135,41 (^{4}CH), 136,58 (^{5}CH), 150,61 (^{4}C пиразол), 161,77 (C=O пиразол), 169,85 (C=O изоиндол), 170,85 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 395 [*M*+H]$^{+}$ (100). Найдено, %: C 64,29; H 5,78; N 13,89. $C_{21}H_{22}N_4O_4$. Вычислено, %: C 63,95; H 5,62; N 14,20. *M* 394,43.

2-(3,4-Диметоксифенилметил)-*N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 8. Выход 70 %, т. пл. 127−129 °C. ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 1 686, 1 592, 1 516, 1 361, 1 264, 1 237, 1 156, 1 140, 1 026, 881, 845, 761, 698, 586. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 2,24 с (3H, =C-CH_3), 2,61 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,76 м (3H, ^{7a}H + Ar-CH_2), 3,00 с (3H, N-CH_3), 3,40 м (1H, N-CH), 3,61 м (2H, ^{3}H + N-CH), 3,72 д (1H, ^{2}J 12 Гц, ^{3}H), 3,77 и 3,81 (по 3H, 2OCH_3), 5,20 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,31 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,36 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 6,71 м (3H, диметоксифенил), 7,21 т (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{4}H фенил), 7,31 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,37 т (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил), 8,34 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м. д.: 12,01 (=C-CH_3), 33,09 (Ar-CH_2), 35,71 (N-CH_3 пиразол), 44,32 (N-CH_2), 45,90 (^{7}CH), 48,94 ($^{3}CH_2$), 51,13 (^{7a}CH), 55,64 и 55,66 (2OCH_3), 82,15 (^{6}CH), 88,39 (^{3a}C), 107,93 (^{1}C фенил), 110,96, 111,64 и 120,39 (3CH аром., диметоксифенил), 124,00 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 126,44 (^{4}CH фенил), 128,86 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 130,88 (^{1}C диметоксифенил), 134,50 (^{5}C пиразол), 135,16 (^{4}CH), 136,44 (^{5}CH), 147,33 и 148,64 (^{3}C и ^{4}C диметоксифенил), 150,62 (^{4}C пиразол), 161,62 (C=O пиразол), 169,81 (C=O изоиндол), 170,56 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 545 [*M*+H]$^{+}$ (100). Найдено, %: C 66,43; H 6,05; N 10,02. $C_{30}H_{32}N_4O_6$. Вычислено, %: C 66,16; H 5,92; N 10,29. *M* 544,61.

2-Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил-*N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 9. Выход 73 %, т. пл. 234−236 °C. ИК-спектр, *v*, см$^{-1}$: 3 251, 3 206, 1 704, 1 684, 1 653, 1 626, 1 593, 1 536,

1 492, 1 423, 1 373, 1 352, 1 290, 1 245, 1 199, 1 074, 1 041, 983, 935, 921, 878, 846, 831, 809, 767, 717, 582, 549. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 2,38 с (3H, =C-CH_3), 2,81 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,84 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,07 с (3H, N-CH_3), 3,65 д (1H, ^{3}J 12 Гц, ^{3}H), 3,82 д (1H, ^{3}H), 4,35 д и 4,42 д (по 1H, ^{2}J 14,5 Гц, N-CH_2), 5,33 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 5,78 с и 5,80 с (по 1H, OCH_2O), 6,41 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,47 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 6,69 м (3H аром., бензодиоксол), 7,28 т (1H, ^{3}J 8 Гц, ^{4}H фенил), 7,39 д (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,44 т (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил), 8,88 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м. д.: 12,36 (=C-CH_3), 36,13 (N-CH_3 пиразол), 46,56 (N-CH_2), 46,58 (^{7}CH), 47,99 ($^{3}CH_2$), 51,73 (^{7a}CH), 82,36 (^{6}CH), 88,57 (^{3a}C), 100,99 (OCH_2O), 108,19 (^{1}C фенил), 108,12, 108,39 и 121,44 (3CH аром., бензодиоксол), 123,86 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 126,47 (^{4}CH фенил), 129,05 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 129,90 (^{1}C бензодиоксол), 134,93 (^{5}C пиразол), 135,58 (^{4}CH), 136,32 (^{5}CH), 147,22 и 148,07 (^{3}C и ^{4}C бензодиоксол), 150,83 (^{4}C пиразол), 161,82 (C=O пиразол), 169,71 (C=O изоиндол), 170,45 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 515 [*M*+H]$^{+}$ (100). Найдено, %: C 65,76; H 5,21; N 10,48. $C_{28}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: C 65,36; H 5,09; N 10,89. *M* 514,54.

***N*-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-6-оксо-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*-8,10a-эпокси[1,3]оксазино[2,3-a]изоиндол-7-карбоксамид 10.** Выход 75 %, т. пл. 256–257 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 341, 1 701, 1 688, 1 646, 1 593, 1 492, 1 455, 1 427, 1 345, 1 258, 1 179, 1 064, 1 044, 1 021, 982, 922, 909, 883, 805, 785, 757, 716, 701, 620, 585. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 1,50 д (1H, ^{2}J 14,5 Гц, оксазин, $^{5}H_{e'}$), 1,80 м (1H, оксазин, $^{5}H_{a'}$), 2,27 с (3H, =C-CH_3), 2,77 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,83 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,04 с (3H, N-CH_3), 3,07 дт (1H, ^{2}J и $^{3}J_{a,a}$ ~13 Гц, $^{3}J_{a,e}$ 3 Гц, оксазин $^{4}H_{a'}$), 3,87 дт (1H, ^{2}J и $^{3}J_{a,a}$ ~ 12,5 Гц, $^{3}J_{a,e}$ 2 Гц, оксазин $^{6}H_{a'}$), 4,20 м (2H, оксазин $^{4}H_{e'}$ + $^{6}H_{e'}$), 5,12 с (1H, ^{3}H), 5,32 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,37 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,65 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,28 т (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{4}H фенил), 7,35 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,43 т (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил), 8,14 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м. д.: 12,35 (=C-CH_3), 25,17 т ($^{5}CH_2$ оксазин), 35,95 (N-CH_3), 39,00 ($^{4}CH_2$ оксазин), 45,88 (^{7}CH), 50,30 (^{7a}CH), 67,61 ($^{6}CH_2$ оксазин), 83,24 (^{6}CH), 85,96 (^{3}CH), 89,87 (^{3a}C), 108,14 (^{1}C фенил), 124,18 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 126,77 (^{4}CH фенил), 129,10 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 134,10 (^{4}CH), 134,62 (^{5}C пиразол), 135,68 (^{5}CH), 150,56 (^{4}C пиразол), 161,70 (C=O пиразол), 169,58 (C=O изоиндол), 171,24 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 437 [*M*+H]$^{+}$ (100). Найдено, %: C 63,60; H 5,68; N 12,49. $C_{28}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: C 63,29; H 5,54; N 12,84. *M* 436,47.

2-(2,3-Дихлорбензил)-*N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 11. Выход 70 %, т. пл. 221–223 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 240, 3 199, 1 701, 1 690, 1 640, 1 624, 1 592, 1 531, 1 492, 1 417, 1 375, 1 354, 1 272, 1 202, 1 075, 1 040, 990, 882, 845, 800, 762, 735, 720, 698, 691, 581. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 2,29 с (3H, =C-CH_3), 2,78 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,88 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,04 с (3H, N-CH_3), 3,73 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 3,87 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 4,65 с (2H, N-CH_2), 5,30 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,41 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,47 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,15 т (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{4}H фенил), 7,22 д (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{6}H дихлорфенил), 7,28 д (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{5}H дихлорфенил), 7,35 м 3H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил + ^{2}H дихлорфенил), 7,43 т (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил), 8,19 с (1H, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м. д.: 12,41 (=C-CH_3), 36,05 (N-CH_3), 44,88 (N-CH_2), 46,27 (^{7}CH), 48,97 ($^{3}CH_2$), 51,12 (^{7a}CH), 82,38 (^{6}CH), 88,60 (^{3a}C), 108,30 (^{1}C фенил), 124,05 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 126,61 (^{4}CH фенил), 127,45, 127,71 и 129,66 (3 CH аром., дихлорфенил), 129,09 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 131,56 (^{1}C дихлорсифенил), 133,25 и 134,78 (2CCl), 135,35 (^{5}CH), 135,88 (^{5}C пиразол), 136,69 (^{4}CH), 150,46 (^{4}C пиразол), 161,75 (C=O пиразол), 169,48 (C=O изоиндол), 170,98 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 539 [*M*+H]$^{+}$ (100). Найдено, %: C 60,48; H 4,60; Cl 12,80; N 10,02. $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_4$. Вычислено, %: C 60,12; H 4,48; Cl 13,14; N 10,39. *M* 539,41.

2-(3,4-Диметоксифенилметил)-*N*-метил-1-оксо-*N*-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метил-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид 19. Выход 75 %, стекловидное вещество. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 127, 1 685, 1 651, 1 621, 1 598, 1 516, 1 467, 1 360, 1 264, 1 238, 1 157, 1 141, 1 092, 1 028, 948, 884, 849, 822, 810, 756, 713, 665. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 2,34 с (3H, C_6H_4-$\underline{CH_3}$), 2,72 д (1H, ^{3}J 9,5 Гц, ^{7}H), 2,78 м (3H, ^{7a}H + N-$CH_2\underline{CH_2}$), 3,10 с (3H, N-CH_3), 3,27 м (1H, N-CH), 3,62 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 3,74 м (1H, N-CH), 3,80 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 3,81 с и 3,84 с (по 3H, $Ar(OCH_3)_2$), 4,68 д и 4,74 д (по 1H, ^{2}J 15 Гц, N-CH_2-изоксазол), 5,30 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,45 дд

(1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,47 с (1H, H-изоксалол), 6,70 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 6,73 д и 6,78 д (по 1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{5}H и ^{6}H Ar$(OCH_3)_2$), 7,17 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,26 с (1H, ^{2}H Ar$(OCH_3)_2$), 7,63 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 21,35 ($C_6C_4\underline{CH_3}$), 33,27 (N-$CH_2\underline{CH_2}$), 35,07 (N-CH_3), 43,08 (N-$\underline{CH_2}CH_2$), 43,33 (^{7}CH), 44,63 (N-CH_2-изоксазол), 49,63 ($^{3}CH_2$), 50,02 (^{7a}CH), 55,73 и 55,75 (Ar$(OCH_3)_2$), 81,54 (^{6}CH), 88,27 (^{3a}C), 99,69 (CH изоксазол), 111,13, 111,76 и 120,45 (3CH аром., диметоксифенил), 124,83 (^{1}C *p*-толил), 125,56 (2CH, ^{2}C+^{6}C *p*-толил), 129,42 (2CH, ^{3}C+^{5}C *p*-толил), 129,63 (^{4}C *p*-толил), 130,98 (^{1}C Ar$(OCH_3)_2$), 135,25 (^{4}CH), 137,51 (^{5}CH), 140,00 (^{3}C изоксазол), 147,44 и 148,77 (^{3}C и ^{4}C Ar$(OCH_3)_2$), 161,23 (^{5}C изоксазол), 170,09 (C=O изоиндол), 171,29 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 544 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 68,82; H 6,30; N 7,34. $C_{31}H_{33}N_3O_6$. Вычислено, %: C 68,49; H 6,12; N 7,73. *M* 543,62.

***N*-Метил-6-оксо-*N*-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метил-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*-8,10a-эпокси[1,3]оксазино[2,3-a]изоиндол-7-карбоксамид 20.** Выход 78 %, т. пл. 187–189 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 133, 1 718, 1 633, 1 598, 1 516, 1 465, 1 422, 1 401, 1 340, 1 298, 1 266, 1 222, 1 186, 1 115, 1 090, 1 057, 1 034, 1 019, 976, 946, 918, 886, 846, 830, 803, 786, 749, 717, 691, 617, 528. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м. д.: 1,50 д (1H, ^{2}J 13,5 Гц, $^{5}H_e$, оксазин), 1,86 м (1H, $^{5}H_a$, оксазин), 2,38 с (3H, C_6H_4-$\underline{CH_3}$), 2,84 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,86 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,07 искаж. дт (1H, ^{2}J 13,5 Гц, ^{3}J 10 и 3,5 Гц, NCH_a, оксазин), 3,12 с (3H, N-CH_3), 3,87 искаж. дт (1H, ^{2}J 13,5 Гц, ^{3}J 10 и 3,5 Гц, OCH_a, оксазин), 4,12 дд (1H, ^{2}J 13,5 Гц, ^{3}J 3,5 Гц, NCH_e, оксазин), 4,20 дд (1H, ^{2}J 13,5 Гц, ^{3}J 3,5 Гц, OCH_e, оксазин), 4,69 д и 4,71 д (по 1H, ^{2}J 15 Гц, N-CH_2-изоксазол), 5,12 с (1H, ^{3}H), 5,34 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,47 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,64 с (1H, H-изоксалол), 6,69 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,23 д (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,64 д (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.д.: 21,41 ($C_6C_4\underline{CH_3}$), 25,20 ($^{5}CH_2$ оксазин), 35,08 (N-CH_3), 38,85 (N-CH_2 оксазин), 42,72 (^{7}CH), 42,99 ((N-CH_2-изоксазол), 49,03 (^{7a}CH), 67,61 (OCH_2 оксазин), 82,35 (^{6}CH), 85,97 (^{3}CH), 89,42 (^{3a}C), 99,45 (CH изоксазол), 124,83 (^{1}C *p*-толил), 125,64 (2CH, ^{2}C+^{6}C *p*-толил), 129,47 (2CH, ^{3}C+^{5}C *p*-толил), 129,66 (^{4}C *p*-толил), 134,19 (^{4}CH), 136,47 (^{5}CH), 140,09 (^{3}C изоксазол), 161,13 (^{5}C изоксазол), 170,56 (C=O изоиндол), 170,90 (C=O амид). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 436 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: C 66,44; H 5,80; N 9,30. $C_{24}H_{25}N_3O_5$. Вычислено, %: C 66,19; H 5,79; N 9,65. *M* 535,48.

Аммониевые соли 1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновых кислот (12–16, 21, 22) (общая методика). Смесь 2 ммоль кислоты **1–5** и 2 ммоль 4-аминоантипирина **6** или амина **18** растворяли в 20 мл абсолютного метанола. Растворитель удаляли, целевые гигроскопичные соединения очищали вакуумированием над P_2O_5.

1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 2-метил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 12. Выход 93 %, т. пл. 56–58 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 406, 3 332, 2 923, 1 726, 1 643, 1 591, 1 492, 1 456, 1 362, 1 278, 1 227, 1 179, 1 128, 1 080, 980, 930, 880, 840, 760, 720, 697, 670, 630, 562. Спектр ЯМР ^{1}H, D_2O, δ, м. д.: 2,10 с (3H, =C-CH_3), 2,54 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,68 с (3H, N-CH_3 изоиндол.), 2,78 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 2,94 с (3H, N-CH_3 пиразол), 3,54 д (1H, ^{2}J 12,5 Гц, ^{3}H), 3,98 д (1H, ^{2}J 12,5 Гц, ^{3}H), 4,95 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,31 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,45 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,18 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,35 т (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{4}H фенил), 7,39 т (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, D_2O, δ, м. д.: 9,07 (=C-$\underline{CH_3}$), 29,68 (N-CH_3 изоиндол.), 33,99 (N-CH_3 пиразол), 44,99 (^{7}CH), 50,87 ($^{3}CH_2$), 51,10 (^{7a}CH), 82,17 (^{6}CH), 89,01 (^{3a}C), 126,99 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 129,50 (^{4}CH фенил), 129,72 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 132,46 (^{1}C фенил), 135,08 (^{4}CH), 136,55 (^{5}CH), 143,02 (^{5}C пиразол), 150,61 (^{4}C пиразол), 159,97 (C=O пиразол), 173,70 (C=O изоиндол), 177,28 (COOH). Найдено, %: C 61,49; H 5,99; N 13,31. $C_{21}H_{24}N_4O_5$. Вычислено, %: C 61,15; H 5,87; N 13,58. *M* 412,45.

1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 2-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 13. Выход 94 %, т. пл. 53–55 °C. ИК-спектр, *ν*, $см^{-1}$: 3 405, 3 335, 2 923, 1 726, 1 683, 1 660, 1 608, 1 591, 1 516, 1 497, 1 456, 1 421, 1 360, 1 263, 1 236, 1 180, 1 156, 1 140, 1 074, 1 026, 985, 926, 882, 846, 812, 762, 713, 697, 668, 644, 619, 576. Спектр ЯМР ^{1}H, D_2O, δ, м. д.: 2,06 с (3H, =C-CH_3), 2,47 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,58 м (2H, Ar-CH_2), 2,62 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,14 с (3H, N-CH_3), 3,19 м (1H, N-CH), 3,35 д (1H, ^{2}J 12,5 Гц, ^{3}H), 3,38 м (1H, N-CH), 3,59 и 3,62 (по 3H, $2OCH_3$), 3,73 д (1H, ^{2}J 12,5 Гц, ^{3}H), 4,90 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,25 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,33 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 6,63 д (1H, ^{3}J 8,5, ^{6}H диметоксифе-

нил), 6,72 м (2H, ^{2}H+^{5}H диметоксифенил), 7,13 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,31 т (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{4}H фенил), 7,36 т (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, D_2O, δ, м. д.: 9,01 (=C-$\underline{CH_3}$), 32,16 (Ar-CH_2), 33,98 (N-CH_3 пиразол), 44,33 (N-CH_2), 44,95 (^{7}CH), 49,26 ($^{3}CH_2$), 51,11 (^{7a}CH), 55,46 и 55,47 (2OCH_3), 82,04 (^{6}CH), 88,89 (^{3a}C), 111,71, 112,32 и 121,25 (3CH аром., диметоксифенил), 126,85 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 129,39 (^{4}CH фенил), 129,66 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 131,85 (^{3}C и ^{4}C диметоксифенил), 132,48 (^{1}C фенил), 134,99 (^{4}CH), 136,57 (^{5}CH), 142,80 (^{1}C диметоксифенил), 146,59 (^{5}C пиразол), 147,91 (^{4}C пиразол), 160,04 (C=O пиразол), 173,30 (C=O изоиндол), 177,02 (COOH). Найдено, %: C 64,41; H 6,18; N 9,96. $C_{30}H_{34}N_4O_7$. Вычислено, %: C 64,04; H 6,09; N 9,96. *M* 562,62.

1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 2-бензо[*d*][1,3]-диоксол-5-илметил-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 14. Выход 94 %, т. пл. 67−69 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 403, 3 330, 2 920, 1 724, 1 686, 1 662, 1 608, 1 591, 1 490, 1 443, 1 360, 1 297, 1 275, 1 244, 1 179, 1 125, 1 095, 1 074, 1 035, 985, 922, 882, 845, 809, 761, 714, 697, 647, 575. Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-D_6, δ, м. д.: 2,09 с (3H, =C-CH_3), 2,48 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,73 с (3H, N-CH_3), 2,84 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,44 д (1H, ^{3}J 12 Гц, ^{3}H), 3,88 д (1H, ^{2}J 12 Гц, ^{3}H), 4,27 д и 4,34 д (по 1H, ^{2}J 15 Гц, N-CH_2), 5,00 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 5,98 с (2H, OCH_2O), 6,41 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,55 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 6,73 д (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{6}C бензодиоксол), 6,78 с (1H, ^{2}C бензодиоксол), 6,85 д (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{5}C бензодиоксол), 7,23 т (1H, ^{3}J 8 Гц, ^{4}H фенил), 7,40 д (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,45 т (2H, ^{3}J 8 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 9,89 (=C-$\underline{CH_3}$), 38,26 (N-CH_3 пиразол), 44,45 (^{7}CH), 44,96(N-CH_2), 47,39 ($^{3}CH_2$), 50,21 (^{7a}CH), 81,09 (^{6}CH), 88,30 (^{3a}C), 100,85 (OCH_2O), 107,85, 108,11 и 120,75 (3CH аром., бензодиоксол), 119,99 (^{1}C фенил), 121,84 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 125,13 (^{4}CH фенил), 128,91 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 130,45 (^{1}C бензодиоксол), 135,66 (^{3}C и ^{4}C бензодиоксол), 135,68 (^{4}CH), 136,57 (^{5}CH), 146,34 (^{5}C пиразол), 147,45 (^{4}C пиразол), 161,36 (C=O пиразол), 170,50 (C=O изоиндол), 172,97 (COOH). Найдено, %: C 63,48; H 5,39; N 10,21. $C_{28}H_{28}N_4O_7$. Вычислено, %: C 63,15; H 5,30; N 10,52. *M* 532,55.

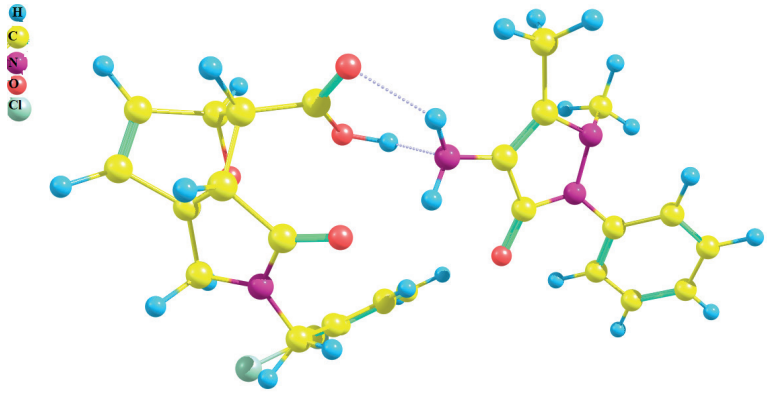
1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 6-оксо-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*-8,10a-эпокси[1,3]оксазино[2,3-a]изоиндол-7-карбоновой кислоты 15. Выход 96 %, т. пл. 147−149 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 431, 3 322, 3 006, 2 970, 2 934, 1 739, 1 660, 1 475, 1 453, 1 431, 1 402, 1 346, 1 310, 1 297, 1 275, 1 258, 1 211, 1 165,1 127, 1 073, 1 057, 1 024, 985, 973, 940, 917, 885, 864, 809, 717, 693, 634. Спектр ЯМР ^{1}H, D_2O, δ, м. д.: 1,43 д (1H, ^{2}J 14,5 Гц, оксазин, $^{5}H_{e'}$), 1,63 м (1H, оксазин, $^{5}H_{a'}$), 2,10 с (3H, =C-CH_3), 2,56 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,77 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,00 с (3H, N-CH_3), 3,03 дт (1H, ^{2}J и $^{3}J_{a,a}$ ~ 13 Гц, $^{3}J_{a,e}$ 3,5 Гц, оксазин $^{4}H_{a'}$), 3,82 м (2H, оксазин $^{6}H_{a'}$ + $^{4}H_{e'}$), 4,05 дд (1H, ^{2}J 12 Гц, $^{3}J_{a,e}$ 4,5 Гц, $^{6}H_{e'}$), 5,01 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 5,06 с (1H, ^{3}H), 6,34 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,50 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,17 д (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,34 т (1H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{4}H фенил), 7,39 т (2H, ^{3}J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, D_2O, δ, м. д.: 9,10 (=C-$\underline{CH_3}$), 24,68 т ($^{5}CH_2$ оксазин), 33,86 (N-CH_3), 39,02 ($^{4}CH_2$ оксазин), 44,94 (^{7}CH), 50,01 (^{7a}CH), 67,91 ($^{6}CH_2$ оксазин), 83,33 (^{6}CH), 86,25 (^{3}CH), 89,67 (^{3a}C), 127,06 (^{1}C фенил), 127,0 8 (2CH, ^{3}C+^{5}C фенил), 129,61 (^{4}CH фенил),129,74 (2CH, ^{2}C+^{4}C фенил), 132,31 (^{5}C пиразол), 132,84 (^{4}CH), 136,67 (^{5}CH), 143,28 (^{4}C пиразол), 159,74 (C=O пиразол), 174,04 (C=O изоиндол), 176,93 (COOH). Найдено, %: C 61,09; H 5,86; N 12,01. $C_{23}H_{26}N_4O_6$. Вычислено, %: C 60,78; H 5,77; N 12,33. *M* 454,48.

1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-аммонийная соль 2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 16. Выход 95 %, т. пл. 156−158 °C (рисунок). ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 406, 3430, 3 074, 3 010, 2 966, 2 924, 1 736, 1 671, 1 591, 1 478, 1 460, 1 435, 1 426, 1 405, 1 360, 1 340, 1 311, 1 278, 1 220, 1 204, 1 175, 1 098, 1 076, 1 046, 990, 950, 930, 920, 890, 850, 820, 767, 697, 670, 627, 570, 538, 500. Спектр ЯМР ^{1}H, MeOH-D_4, δ, м. д.: 2,19 с (3H, =C-CH_3), 2,73 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7}H), 2,89 с (3H, N-CH_3), 2,96 д (1H, ^{3}J 9 Гц, ^{7a}H), 3,62 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 4,04 д (1H, ^{2}J 11,5 Гц, ^{3}H), 4,53 д (1H, ^{2}J 16 Гц, N-CH-Ar), 4,68 д (1H, ^{2}J 16 Гц, N-CH-Ar), 5,11 д (1H, ^{3}J 2 Гц, ^{6}H), 6,46 дд (1H, ^{3}J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,58 д (1H, ^{3}J 6 Гц, ^{4}H), 7,26 т (1H, ^{3}J 8 Гц, ^{4}H фенил), 2,33 м (2H), 7,39 д (1H, ^{3}J 8 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 2,47 м (3H). Спектр ЯМР ^{13}C, MeOH-D_4, δ, м. д.: 8,57 (=C-$\underline{CH_3}$), 36,01 (N-CH_3), 44,27 (N-CH_2), 44,84 (^{7}CH), 48,59 ($^{3}CH_2$), 50,84 (^{7a}CH), 82,00 (^{6}CH), 88,88 (^{3a}C), 124,02 (2CH аром.), 124,26 (^{1}C фенил), 125,66 (^{1}C дихлорсифенил), 126,85 (2CH аром.), 127,79 (CH аром.), 128,97 (2CH аром.), 129,23 (CH аром.), 132,72 и 134,61 (2CCl), 135,28 (^{5}CH), 135,94 (^{5}C пиразол), 136,50 (^{4}CH), 139,63 (^{4}C пиразол), 161,83

(C=O пиразол), 172,60 (C=O изоиндол), 174,37 (COOH). Найдено, %: C 58,45; H 4,83; Cl 12,41; N 9,88. $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_5$. Вычислено, %: C 58,15; H 4,70; Cl 12,72; N 10,05. *M* 557,43.

***N*-Метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламмонийная соль 2-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновой кислоты 21.** Выход 97 %, стекловидное вещество. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 426, 3 117, 3 003, 2 937, 2 835, 1 676, 1 618, 1 590, 1 516, 1 467, 1 422, 1 390, 1 362, 1 263, 1 237, 1 190, 1 157, 1 142, 1 074, 1 028, 980, 949, 883, 847, 821, 764, 711, 677, 624, 559. Спектр ЯМР ^{1}H, MeOH-D_4, δ, м. д.: 2,31 с (3H, C_6H_4-$\underline{CH_3}$), 2,53 д (1H, ^3J 9,5 Гц, ^{7}H), 2,66 с (3H, N-CH_3), 2,71 м (3H, ^{7a}H + N-$CH_2\underline{CH_2}$), 3,20 м (1H, N-CH), 3,56 д (1H, ^2J 11,5 Гц, ^{3}H), 3,58 м (1H, N-CH), 3,72 с и 3,73 с (по 3H, Ar$(OCH_3)_2$), 3,90 д (1H, ^2J 11,5 Гц, ^{3}H), 5,00 м (3H, ^{6}H+N-CH_2-изоксазол), 6,37 дд (1H, ^3J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,44 дд (1H, ^3J 6 ^{4}H), 6,67 д (1H, ^3J 9 Гц, ^{6}H Ar$(OCH_3)_2$), 6,76 м (2H, ^{5}H и ^{2}H Ar$(OCH_3)_2$), 6,97 с (1H, H-изоксалол), 7,21 д (2H, ^3J 7,5 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,69 д (2H, ^3J 7,5 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, MeOH-D_4, δ, м. д.: 21,53 ($C_6C_4\underline{CH_3}$), 33,78 (N-CH_3), 34,07 (N-$CH_2\underline{CH_2}$), 44,86 (N-$\underline{CH_2}CH_2$), 45,67 (N-CH_2-изоксазол), 48,07 (^{7}CH), 50,08 ($^3CH_2$), 51,95 (^{7a}CH), 56,39 (2Ar$(OCH_3)_2$), 83,65 (^{6}CH), 89,87 (^{3a}C), 100,51 (CH изоксазол), 113,02, 113,68 и 121,98 (3CH аром., диметоксифенил), 125,62 (^{1}C *p*-толил), 126,77 (^{4}C *p*-толил), 126,90 (2CH, ^{2}C+^{6}C *p*-толил), 130,82 (2CH, ^{3}C+^{5}C *p*-толил), 132,97 (^{1}C Ar$(OCH_3)_2$), 136,02 (^{4}CH), 138,25 (^{5}CH), 142,23 (^{3}C изоксазол), 149,01 и 150,37 (^{3}C и ^{4}C Ar$(OCH_3)_2$), 159,65 (^{5}C изоксазол), 172,40 (C=O изоиндол), 173,91 (COOH). Найдено, %: C 66,52; H 6,45; N 7,08. $C_{31}H_{35}N_3O_7$. Вычислено, %: C 66,30; H 6,28; N 7,48. *M* 561,63.

***N*-Метил-1-[5-(*p*-толил)изоксазол-3-ил]метиламмонийная соль 6-оксо-3,4,6,6a,7,8-гексагидро-2*H*,10b*H*-8,10a-эпокси[1,3]оксазино[2,3-a]изоиндол-7-карбоновой кислоты 22.** Выход 96 %, т. пл. 117–119 °C. ИК-спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3 385, 3 106, 3 061, 3 039, 3 021, 2 930, 2 859, 1 704, 1 601, 1 516, 1 451, 1 430, 1 382, 1 343, 1 326, 1 296, 1 259, 1 219, 1 185, 1 118, 1 093, 1 069, 1 054, 1 020, 1 009, 984, 871, 943, 926, 914, 882, 849, 829, 813, 746, 710, 684, 661, 636, 629, 530, 510, 491, 478. Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-D_6, δ, м. д.: 1,46 д (1H, ^2J 15 Гц, ^5H_e, оксазин), 1,59 м (1H, ^5H_a, оксазин), 2,33 с (3H, C_6H_4-$\underline{CH_3}$), 2,47 с (3H, N-CH_3), 2,49 д (1H, ^3J 9 Гц, ^{7}H), 2,70 д (1H, ^3J 9 Гц, ^{7a}H), 3,06 дт (1H, ^2J 13 и $^3J_{a,a}$ 13, $^3J_{a,e}$ 3,5 Гц, NCH_a, оксазин), 3,71 с (2H, N-CH_2), 3,86 дт (2H, ^2J и $^3J_{a,a}$ 13 Гц, $^3J_{a,a}$ 3,5 Гц, OCH_a, + NCH_a, оксазин), 4,09 дд (1H, ^2J 13 Гц, $^3J_{a,e}$ 3,5 Гц, OCH_e, оксазин), 5,05 д (1H, ^3J 2 Гц, ^{6}H), 5,11 с (1H, ^{3}H), 6,44 дд (1H, ^3J 6 и 2 Гц, ^{5}H), 6,70 д (1H, ^3J 6 Гц, ^{4}H), 6,90 с (1H, H-изоксалол), 7,31 д (2H, ^3J 8 Гц, ^{2}H+^{6}H фенил), 7,71 д (2H, ^3J 8 Гц, ^{3}H+^{5}H фенил). Спектр ЯМР ^{13}C, DMSO-D_6, δ, м. д.: 21,50 ($C_6C_4\underline{CH_3}$), 25,52 ($^5CH_2$ оксазин), 35,68 (N-CH_3), 38,63 (N-CH_2 оксазин), 44,51 (^{7}CH), 46,10 (N-CH_2-изоксазол), 49,65 (^{7a}CH), 67,17 (OCH_2 оксазин), 82,75 (^{6}CH), 85,45 (^{3}CH), 89,89 (^{3a}C), 99,83 (CH изоксазол), 124,84 (^{1}C *p*-толил), 125,94 (2CH, ^{2}C+^{6}C *p*-толил), 130,14 (^{4}C *p*-толил), 130,28 (2CH, ^{3}C+^{5}C *p*-толил), 134,07 (^{4}CH), 137,18 (^{5}CH), 140,63 (^{3}C изоксазол), 163,91 (^{5}C изоксазол), 171,21 (C=O изоиндол), 173,17 (COOH). Найдено, %: C 63,87; H 6,18; N 8,96. $C_{24}H_{27}N_3O_6$. Вычислено, %: C 63,56; H 6,00; N 9,27. *M* 453,50.



Модель соли **16** (пунктиром представлена водородная связь, соединяющая группы CO_2H и NH_2)

Salt **16** model. The dotted line represents the hydrogen bond connecting the CO_2H and NH_2 groups

Противомикробная активность. Наличие противомикробной активности было исследовано у 14 синтезированных соединений. Определение противомикробной активности выполняли методом серийных разведений в жидкой питательной среде, рекомендованном Министерством здравоохранения Российской Федерации, Фармакологическим комитетом Минздрава России [23–25].

Тестируемые соединения взвешивали по 0,05 г, которые затем помещали в химические пробирки, после чего они подвергались стандартной процедуре автоклавирования (121 °С, 30 мин). Затем в стерильных условиях в каждую пробирку с образцом вносили по 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), таким образом была получена концентрация основного раствора 1 : 100. По каждому тестируемому препарату готовили рабочие растворы на мясопептонном бульоне (МПБ) в разведении 1 : 500 путем смешивания (1 мл разведения препарата 1 : 100 и 4 мл МПБ). Применяли метод двукратных серийных разведений рабочих растворов путем последовательного переноса 2 мл раствора из одной пробирки в другую. Рабочий раствор в количестве 2 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносили в первую пустую пробирку, затем 2 мл вносили во вторую пробирку, содержащую 2 мл МПБ. Тщательно перемешивали с использованием пипет-дозатора и наконечником переносили 2 мл полученного раствора во вторую пробирку, содержавшую первоначально 2 мл МПБ. Эту процедуру повторяли до приготовления всего необходимого ряда разведений. Из последней пробирки удаляли 2 мл полученного раствора. Количество пробирок, помимо необходимого диапазона разведений синтезированных соединений, увеличивали на одну для постановки «отрицательного» контроля, в качестве которого использовали МПБ. Таким образом получали ряд пробирок с растворами тестируемых соединений, концентрации которых в соседних пробирках отличались в 2 раза. В качестве положительного контроля применяли доксициклин, который также одновременно готовили методом двукратных серийных разведений [25].

Исследования проводили по отношению к двум видам тест-микробов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, грамположительная бактерия; *Escherichia coli* ATCC 11229, грамотрицательная бактерия. Для инокуляции использовали стандартную микробную взвесь, которую доводили по оптической плотности до концентрации $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл. Для получения инокулюма применяли суточную культуру бактерий, культивируемую на плотной питательной среде «мясо-пептонный агар». Переносили бактериальной петлей несколько колоний в колбу с МПБ. Затем суспензию инкубировали в термостат-шейкере при температуре 36 ± 1 °С в течение 5–6 ч, после чего доводили до

Таблица 4. **Противомикробная активность тестируемых соединений 7–16, 19–22 к *Staphylococcus aureus* ATCC 6538**

Table 4. **Antimicrobial activity of tested compounds 7–16, 19–22 *to Staphylococcus aureus* ATCC 6538**

№ соединения	Разведение: тестируемая концентрация соединений, мкг/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9 МПБ
	2 000	1 000	500	250	125	62	31	15	0
7	–	±	+	+	+	+	+	+	+
8	–	+	+	+	+	+	+	+	+
9	–	±	+	+	+	+	+	+	+
10	–	±	+	+	+	+	+	+	+
11	–	±	+	+	+	+	+	+	+
12	–	±	±	+	+	+	+	+	+
13	–	±	+	+	+	+	+	+	+
14	–	±	+	+	+	+	+	+	+
15	–	±	±	+	+	+	+	+	+
16	–	±	+	+	+	+	+	+	+
19	–	+	+	+	+	+	+	+	+
20	–	–	±	±	+	+	+	+	+
21	–	±	±	+	+	+	+	+	+
22	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	–	–	–	–	–	–	–	–	+

Таблица 5. **Противомикробная активность тестируемых соединений 7–16, 19–22 к *Escherichia coli* ATCC 11229**

Table 5. **Antimicrobial activity of tested compounds 7–16, 19–22 *to Escherichia coli* ATCC 11229**

№ соединения	Разведение: тестируемая концентрация соединений, мкг/мл								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9 МПБ
	2 000	1 000	500	250	125	62	31	15	0
7	–	–	+	+	+	+	+	+	+
8	–	–	±	+	+	+	+	+	+
9	–	±	+	+	+	+	+	+	+
10	–	±	+	+	+	+	+	+	+
11	–	±	+	+	+	+	+	+	+
12	–	+	+	+	+	+	+	+	+
13	–	±	+	+	+	+	+	+	+
14	–	–	+	+	+	+	+	+	+
15	–	–	+	+	+	+	+	+	+
16	–	–	±	+	+	+	+	+	+
19	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	–	–	+	+	+	+	+	+	+
21	–	–	–	–	+	+	+	+	+
22	±	±	+	+	+	+	+	+	+
23	–	–	–	–	–	–	–	–	+

Примечание к табл. 4 и 5. + – рост микроорганизмов сопоставим с отрицательным контролем; ± – рост микроорганизмов ниже по сравнению с отрицательным контролем; – – рост микроорганизмов отсутствует.

Notes to the tabl. 4 and 5. + – the growth of microorganisms is comparable to the negative control; – the growth of microorganisms is lower compared to the negative control; – – there is no growth of microorganisms.

нужной концентрации на МПБ. По 0,1 мл культуры вносили в каждую пробирку, содержащую по 2 мл соединения, разведенного соответствующим образом. Конечная концентрация микроорганизмов в каждой пробирке достигала 250 000 КОЕ/мл.

После заражения пробирки инкубировали при 37 ± 1 °С. Учет результатов выполняли через 20–24 ч. Для определения наличия роста микроорганизма (помутнение среды) либо его отсутствие ввиду антибактериального действия тестированных соединений пробирки с посевами просматривали в проходящем свете. Рост культуры в присутствии химических соединений сравнивали с референтной пробиркой («отрицательный» контроль), содержащей инокулюм на МПБ [25]. В качестве эталона сравнения использован антибиотик доксициклин **23**. Результаты микробиологических испытаний представлены в табл. 1, 2.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) – максимальное разведение, приводящее к полному подавлению развития бактериальных культур, устанавливали визуально по отсутствию признаков роста в питательных средах.

Выводы. Как видно из табл. 4, в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 только соединение **20** проявило противомикробное действие при концентрации 1 000 мкг/мл. Для грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* ATCC 11229 отмечено помимо **20** расширение спектра соединений с противомикробным действием при концентрации 1 000 мкг/мл, это такие соединения, как **7**, **8**, **14–16**, **21** (см. табл. 5). Следует подчеркнуть, что противомикробная активность у соединения **21** наблюдалась при концентрациях 250–500 мкг/мл. У этих соединений индекс активности (*I*) находился в пределах 0,54–1,14 (см. табл. 1). Соединения **2**, **4**, **10**, **13**, **17**, **19** (неактивные, это 42,8 % от общего количества изученных соединений) имели (*I*) 1,63–4,04. Остальные соединения **1**, **3**, **5**, **6**, **9**, **11**, **12**, **18**, **22** имели значения *I* в интервале 0,61–1,18, поэтому оценка их противомикробной активности была целесообразна.

Большинство исследованных соединений обладали умеренной противомикробной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и *Escherichia coli* ATCC 11229. Среди соединений, проявивших хотя бы умеренную противомикробную активность, преоблада-

ли аммонийные соли карбоновых кислот (**14**−**16**, **21**, см. рисунок), что согласуется с данными ранее опубликованных работ [26, 27].

Метод предварительного квантово-химического моделирования позволяет выбрать наиболее перспективные соединения для их последующего синтеза и биотестирования, что должно привести к существенной экономии химических материалов, культуральных сред и сократить трудозатраты медико-биологического персонала (в данной подборке исключив из биотестирования соединения **2**, **4**, **10**, **13**, **17**, **19**).

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант № Х23РНФ-051.

Acknowledgments. The work was carried out with the financial support from the Russian Science Foundation (project No. 23-43-10024) and the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant No. Х23РНФ-051.

Список использованных источников

1. Csende, F. A Review on Antibacterial Activity of Some Isoindole Derivatives / F. Csende, A. Porkolab // Der Pharma Chemica. − 2018. − Vol. 10, № 6. − P. 43−50.

2. Synthesis, characterization, anticancer, antimicrobial and carbonic anhydrase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(3-aryl)acryloyl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoisoindole-1,3(2*H*)-dione derivatives / U. M. Kocyigit, Y. Budak, M. B. Gürdere [et al.] // Bioorganic Chemistry. − 2017. − Vol. 70. − P. 118−125. https://doi.org/10.1016/-j.bioorg.2016.12.001

3. Evaluation of isoindole derivatives: Antioxidant potential and cytotoxicity in the HT-29 colon cancer cells / A. K. Süloğlu, G. Selmanoglu, Ö. Gündoğdu [et al.] // Archiv Der Pharmazie. − 2020. − Vol. 353, № 11. − P. e2000065. https://doi.org/10.1002/ardp.202000065

4. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1,3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines / A. Tan, A. S. Yaglioglu, N. H. Kishali [et al.] // Medicinal Chemistry. − 2020. − Vol. 16, № 1. − P. 69−77. https://doi.org/10.2174/1573406415666181206115638

5. A New *N*-Substituted 1*H*-Isoindole-1,3(2*H*)-Dione Derivative–Synthesis, Structure and Affinity for Cyclooxygenase Based on In Vitro Studies and Molecular Docking / D. Szkatuła, E. Krzyżak, P. Stanowska [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. − Vol. 22, № 14. – Art. 7678. https://doi.org/10.3390/ijms22147678

6. 1,3-Diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-isoindole Derivatives: A New Series of Potent and Selective COX-2 Inhibitors in Which a Sulfonyl Group Is Not a Structural Requisite / B. Portevin, C. Tordjman, P. Pastoureau [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. − 2000. − Vol. 43, № 24. – P. 4582−4593. https://doi.org/10.1021/jm990965x

7. Singha, L. S. Synthesis and analgesic activity of [1,3,4]-thiadiazole-[1,3-dione]-isoindole derivatives / L. S. Singha, V. Bareh, F. Alam // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. − 2021. − Vol. 12, № 10. − P. 5341−5352. https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.12(10).5341-52

8. Recent advances in schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives and their potential applications / A. Sakthivel, K. Jeyasubramanian, B. Thangagiri, J. D. Raja // Journal of Molecular Structure. − 2020. − Vol. 1222. – Art. 128885. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128885

9. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Biological Activities of Schiff-Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine / E. Aguilar-Llanos, S. E. Carrera-Pacheco, R. González-Pastor [et al.] // ACS Omega. − 2023. − Vol. 8, № 45. − P. 42632–42646. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05372

10. Characterization of Antimicrobial, Antioxidant, and Leishmanicidal Activities of Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine / R. Teran, R. Guevara, J. Mora [et al.] // Molecules. − 2019. − Vol. 24, № 15. – Art. 2696. https://doi.org/10.3390/molecules24152696

11. Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine as Promising Molecules: Synthesis, Structural Characterization, and Biological Activities / R. Çakmak, E. Başaran, M. Boğa [et al.] // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. − 2022. − Vol. 48, № 2. − P. 334–344. https://doi.org/10.1134/S1068162022020182

12. Synthetic Approaches, Biologica Activities, and Structure-Activity Relationship of Pyrazolines and Related Derivatives / R. Kumar, H. Singh, A. Mazumder [et al.] // Topics in Current Chemistry. − 2023. − Vol. 381, № 12. https://doi.org/10.1007/s41061-023-00422-z

13. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Shmidt, K. Baldridge, J. A. Boatz [et al.] // Journal of Computational Chemistry. − 1993. − Vol. 14, № 7. − P. 1347–1363. https://doi.org/10.1002/jcc.540141112

14. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / ed. S. Huzinaga. − Amsterdam: Elsevier, 1984. − 426 p. – (Physical Sciences Data; vol. 16). https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9

15. Chemcraft − graphical software for visualization of quantum chemistry computations. – URL: https://www.chemcraftprog.com (date of access: 05.12.2024)

16. Даниэльс, Ф. Физическая химия / Ф. Даниэльс, Р. Олберти. – М.: Мир, 1978. − 645 с.

17. Fukui, K. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons / K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu // Journal of Chemical Physics. – 1952. – Vol. 20, № 4. – P. 722−725. https://doi.org/10.1063/1.1700523

18. Дьюар, М. Теория возмущений молекулярных орбиталей / М. Дьюар. – М.: Мир, 1977. – 696 с.

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

20. Xavier, S. NBO, Conformational, NLO, HOMO-LUMO, NMR and Electronic Spectral Study on 1-Phenyl-1-Propanol by Quantum Computational Methods / S. Xavier, S. Periandy, S. Ramalingam // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – Vol. 137. – P. 306–320. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.039

21. Bhattacharya, B. Graphyne–graphene (nitride) heterostructure as nanocapacitor / B. Bhattacharya, U. Sarkar // Chemical Physics. – 2016. – Vol. 478. – P. 73–80. https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2016.05.004

22. Физико-химические и электрохимические аспекты функционирования биологических мембран / Ю. А. Ермаков, В. С. Соколов, С. А. Акимов, О. В. Батищев // Журнал физической химии. – 2020. – Т. 94, № 3. – С. 342−348. https://doi.org/10.31857/S0044453720030085

23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 197 с.

24. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

25. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания. – М.: Федер. центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.

26. Аминовые соли органических кислот / Е. А. Дикусар, Н. Г. Козлов, В. И. Поткин [и др.]. – Нукус: Каракалпакстан, 2009. – 143 с.

27. Фармакофорные соли органических кислот и аминов: синтез, структура, биологическая активность. Сообщение 1. Аминовые и трифенилфосфиновые соли органических кислот / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов [и др.] // Вестник фармации. – 2013. – № 4 (62). – С. 99–110.

References

1. Csende F., Porkolab A. A Review on Antibacterial Activity of Some Isoindole Derivatives. *Der Pharma Chemica*, 2018, vol. 10, no. 6, pp. 43−50.

2. Kocyigit U. M., Budak Y., Gürdere M. B., Tekin Ş., Köprülü T. K., Evtürk F., Özcan K., Gülçin I., Ceylan M. Synthesis, characterization, anticancer, antimicrobial and carbonic anhydrase inhibition profiles of novel (3aR,4S,7R,7aS)-2-(4-((E)-3-(3-aryl)acryloyl)phenyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoisoindole-1,3(2*H*)-dione derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 2017, vol. 70, pp. 118−125. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.12.001

3. Süloğlu A. K., Selmanoglu G., Gündoğdu Ő., Kishali N. H., Girgin G., Palabiyik S., Tan A., Kara Y., Baydar T. Evaluation of isoindole derivatives: Antioxidant potential and cytotoxicity in the HT-29 colon cancer cells. *Archiv der Pharmazie*, 2020, vol. 353, no. 11, pp. e2000065. https://doi.org/10.1002/ardp.202000065

4. Tan A., Yaglioglu A.S., Kishali N.H., Sahin E., Kara Y. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1,3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines. *Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 16, no. 1, pp. 69−77. https://doi.org/10.2174/1573406415666181206115638

5. Szkatuła D., Kvzyżak E., Stanowska P., Duba M., Wiatrak B. A New N-Substituted 1*H*-Isoindole-1,3(2*H*)-Dione Derivative−Synthesis, Structure and Affinity for Cyclooxygenase Based on In Vitro Studies and Molecular Docking. *International Journal of Molecular Sciences*., 2021, vol. 22, no. 14, art. 7678. https://doi.org/10.3390/ijms22147678

6. Portevin B., Tordjman C., Pastourean P., Bonnet J., Nanteuil G.D. 1,3-Diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-isoindole Derivatives: A New Series of Potent and Selective COX-2 Inhibitors in Which a Sulfonyl Group Is Not a Structural Requisite. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 43, no. 24, pp. 4582−4593. https://doi.org/10.1021/jm990965x

7. Singha L. S., Bareh V., Alam F. Synthesis and analgesic activity of [1,3,4]-thiadiazole-[1,3-dione]-isoindole derivatives. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2021, vol. 12, no. 10, pp. 5341−5352. https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.12(10).5341-52

8. Sakthivel A., Jeyasubramanian K., Thangagiri B., Dhaveethu Raja J. Recent advances in schiff base metal complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives and their potential applications. *Journal of Molecular Structure*, 2020, vol. 1222, art. 128885. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128885

9. Aguilar-Llanos E., Carrera-Pacheco S. E., González-Pastor R., Zúñiga-Miranda J., Rodríguez-Pólit C., Mayorga-Ramos A., Carrillo-Naranjo O., Guamán L.P., Romero-Benavides J. C., Cevallos-Morillo C., Echeverría G. A., Piro O. E., Alcívar-León Ch. D., Heredia-Moya J. Crystal Structure, Hirshfeld Surface Analysis, and Biological Activities of Schiff-Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine. *ACS Omega*, 2023, vol. 8, no. 45, pp. 42632–42646. https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05372

10. Teran R., Guevara R., Mora J., Dobronski L., Barreiro-Costa O., Beske T., Pérez-Barrera J., Araya-Maturana R., Rojas-Silva P., Poveda A., Heredia-Moya J. Characterization of Antimicrobial, Antioxidant, and Leishmanicidal Activities of Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 15, pp. 2696. https://doi.org/10.3390/molecules24152696

11. Çakmak R., Başaran E., Boğa, M., Erdoğan Ö., Çınar E., Çevik Ö. Schiff Base Derivatives of 4-Aminoantipyrine as Promising Molecules: Synthesis, Structural Characterization, and Biological Activities. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2022, vol. 48, no. 2, pp. 334–344. https://doi.org/10.1134/S1068162022020182

12. Kumar R., Sing H., Mazumder A., Salahuddin, Yadav R.K. Synthetic Approaches, Biologica Activities, and Structure-Activity Relationship of Pyrazolines and Related Derivatives. *Topics in Current Chemistry*, 2023, vol. 381, no. 12. https://doi.org/10.1007/s4061-023-00422-z

13. Shmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Midus T. L., Dupnis M., Montgomery J. A. General Atomic and Molecular Electronic-StructureSystem. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 7, pp. 1347–1363. https://doi.org/10.1002/jcc.540141112

14. Huzinaga S., Andzelm J., Radzio-Andzelm E., Sakai Y., Tatewaki H., Klobukowski M. *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations*. *Physical Sciences Data*, vol. 16. Amsterdam: Elsevier, 1984. 426 p. https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9

15. *Chemcraft – graphical software for visualization of quantum chemistry computations*. Available at: https://www.chemcraftprog.com (accessed 5 December 2024).

16. Daniels F., Alberty R. A. *Physical Chemistry*. New York, John Wiley and Sons, Inc., 1955. 671 p.

17. Fukui K., Yonezawa T., Shingu H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *Journal of Chemical Physics*, 1952, vol. 20, no. 4, pp. 722−725. https://doi.org/10.1063/1.1700523

18. Dewar M. Y. S., Dougherty R. C. *The PMO theory of organic chemistry*. New York, Springer, 1975. 696 p. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4404-9

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

20. Xavier S., Periandy S., Ramalingam S. NBO, Conformational, NLO, HOMO-LUMO, NMR and Electronic Spectral Study on 1-Phenyl-1-Propanol by Quantum Computational Methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015, vol. 137, pp. 306–320. https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.039

21. Bhattacharya B., Sarkar U. Bhattacharya, B. Graphyne–graphene (nitride) heterostructure as nanocapacitor. *Chemical Physics*, 2016, vol. 478, pp. 73–80. https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2016.05.004

22. Ermakov Yu. A., Sokolov V. S., Akimov S. A., Batishev O. V. Physicochemical and electrochemical aspects of the functioning of biological membranes. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2020, vol. 94, no. 3, pp. 471−476. https://doi.org/10.1134/s0036024420030085

23. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products, ed. by A. N. Mironov. Moscow, Grif and K. Publ., 2012. 197 p. (in Russian).

24. Habriev R. U. *Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances: methodological instructions.* Moscow, Medicina Publ., 2005. 832 p. (in Russian).

25. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs: Methodical instructions*. Moscow, Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. 91 p. (in Russian)

26. Dikusar E. A., Kozlov N. G., Potkin V. I., Tlegenov R. T., Uteniyazov R. U. Amine salts of organic acids. Nukus, Karakalpakstan Publ., 2009. 143 p. (in Russian).

27. Dikusar E. A., Potkin V. I., Kozlov N. G., Rudakov D. A., Stepin S. G. Pharmacophore salts of organic acids and amines: synthesis, structure, biological activity. Communication 2. Salts of organoelement and organic acids, phosphines, nitrogen bases, metals and metal complexes. *Vestnik farmacii*, 2013, no. 4 (62), pp. 99–110 (in Russian).

Информация об авторах

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

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

Жуковская Нелия Александровна – научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: neliya_zhukovskaya@mail.ru

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

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

Ковальская Светлана Степановна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kovalskaya_61@mail.ru

Information about the authors

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

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

Zukovskaya Neliy A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: neliya_zhukovskaya@mail.ru

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

Margun Ekaterina N. – 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: margynen0555@gmail.com

Koval'skaya Svetlana S. – 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: kovalskaya_61@mail.ru

Меньшикова Дарья Игоревна – студент. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: daaurum947@gmail.com.

Алексеева Ксения Александровна – аспирант. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: ka_alekseeva@mail.ru

Концевая Ирина Ильинична – кандидат биологических наук, доцент кафедры. Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины» (ул. Советская, 104, 246028, Гомель, Беларусь). E-mail: ikantsavaya@mail.ru

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

Menshikova Daria I. – Student. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: daaurum947@gmail.com.

Alekseeva Kseniia A. – Postgraduate Student. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN university) (6, Miklukho-Maklay Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: ka_alekseeva@mail.ru

Kontsevaya Irina I. – Ph. D. (Biology), Associate Professor of the Department. Francisk Skorina Gomel State University (104, Sovetskaya Str., 246028, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: ikantsavaya@mail.ru

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

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

БІЯАРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

BIOORGANIC CHEMISTRY

УДК 579.842.14:577.112.4+57.083.8
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-141-153

Поступила в редакцию 08.08.2024
Received 08.08.2024

Т. С. Серченя[1], А. А. Космач[1], В. С. Лапина[1], Т. Н. Бакаева[2], О. В. Свиридов[1]

[1]Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
[2]Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии, Минск, Беларусь

СИСТЕМЫ КОНКУРЕНТНОГО ИММУНОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БАКТЕРИЙ *SALMONELLA ENTERICA*, ВКЛЮЧАЮЩИЕ КОНЪЮГАТЫ АНТИТЕЛ С ХЕЛАТОМ ЕВРОПИЯ

Аннотация. Разработаны и исследованы биоаналитические системы, специфичные к бактериям *Salmonella enterica* и основанные на иммунохимическом связывании антигенов липополисахарида (ЛПС) этих патогенных микроорганизмов моно- и поликлональными антителами, конъюгированными с комплексонатом европия. Количественное определение клеток осуществлялось в системах иммуноанализа с детекцией на основе времяразрешенной флуоресценции (иммуноанализ с времяразрешенной флуоресценцией Eu^{3+}, лантанидный иммунофлуоресцентный анализ, ЛИФМА, DELFIA). В микропланшетной системе ЛИФМА с меченными поликлональными антителами в растворе и белковым конъюгатом ЛПС на твердой фазе достигнуты следующие значения основных аналитических параметров: диапазон измеряемых концентраций клеток – от 10^4 до 10^7 КОЕ/мл, чувствительность IC_{50} – $3 \cdot 10^5$ КОЕ/мл, предел обнаружения (IC_{10}) – $1{,}5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, коэффициент вариации результатов измерений – от 4,5 до 8,0 %. Широкая специфичность данной биоаналитической системы позволяла обнаруживать *Salmonella enterica* различных серотипов. Показана возможность тестирования образцов культуральной среды и молока без предварительного разведения. Степень открытия проб, содержащих *S. enterica*, составила 88–110 %. Представленная разработка может служить основой практического набора реагентов для контроля присутствия бактерий *Salmonella enterica* в пищевой продукции.

Ключевые слова: патогенные бактерии, *Salmonella enterica*, конкурентный иммуноанализ, иммуноанализ с времяразрешенной флуориметрией

Для цитирования. Системы конкурентого иммунофлуориметрического анализа бактерий *Salmonella enterica*, включающие конъюгаты антител с хелатом европия / Т. С. Серченя, А. А. Космач, В. С. Лапина [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2 . – С. 141–153. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-141-153

T. S. Serchenya[1], A. A. Kasmach[1], V. S. Lapina[1], T. N. Bakayeva[2], O. V. Sviridov[1]

[1]Institute of Bioorganic Chemistry of the National National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[2]Scientific Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology, Minsk, Belarus

SYSTEMS OF COMPETITIVE IMMUNOFLUOROMETRIC ASSAY OF *SALMONELLA ENTERICA* BACTERIA, COMPRISING CONJUGATES OF ANTIBODIES WITH EUROPIUM CHELATE

Abstract. Bioanalytical systems specific to *Salmonella enterica* bacteria have been developed and studied. The systems are based on the immunochemical binding of lipopolysaccharide (LPS) antigens of these pathogenic microorganisms to mono- and polyclonal antibodies conjugated with a europium chelate. The quantitative determination of the cells was carried out in immunoassay systems by measuring the Eu^{3+} time-resolved fluorescence (dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay, DELFIA) systems. In the DELFIA microplate system, comprising labeled polyclonal antibodies in solution and a LPS-protein conjugate on the solid-phase, the following analytical parameters were achieved: cell concentration measurement range – from 10^4 to 10^7 CFU/ml, sensitivity (IC_{50}) – $3 \cdot 10^5$ CFU/ml, the limit of detection (IC_{10}) – $1.5 \cdot 10^4$ CFU/ml, and the coefficient of variation – from 4,5 to 8.0 %. The broad specificity of this system enabled to detect *Salmonella enterica* of various serotypes. The possibility of testing samples of culture medium and milk without prior dilution was demonstrated. The recovery rate of samples containing *Salmonella enterica* was found to be 88–110 %. The presented development can serve as the basis for a practical kit of reagents to monitor *Salmonella enterica* bacteria in food products.

Keywords: pathogenic bacteria, *Salmonella enterica*, dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay (DELFIA)

For citation. Serchenya T. S., Kasmach A. A., Lapina V. S., Bakayeva T. N., Sviridov O. V. Systems of competitive immunofluorometric assay of *Salmonella enterica* bacteria, comprising conjugates of antibodies with europium chelate. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk=Procceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 141–153 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-141-153

Введение. Заболевания, вызываемые патогенами пищевого происхождения, остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, несмотря на существующие и применяемые меры по обеспечению безопасности пищевых продуктов [1]. Одной из наиболее частых причин инфекций являются сальмонеллы, вызывающие вспышки заболеваний по всему миру, что приводит к огромным экономическим потерям и человеческим жертвам [1, 2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно регистрируется 93 млн случаев сальмонеллеза, уровень смертности составляет более 150 тыс. человек, причем две трети из них составляют дети до 5 лет [1–3]. Основным источником заражения человека являются продукты питания животного происхождения, включающие мясо, яйца, молочные продукты, а в развивающих странах источником передачи этих бактерий может быть и вода [1, 3].

Сальмонеллы – это род грамотрицательных палочковидных бактерий, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae*. Род *Salmonella* включает два вида: *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. Вид *S. enterica* широко распространен у теплокровных животных и делится на шесть подвидов. Вид *S. bongori* органичен холоднокровными животными и не является патогеном для человека. Каждый подвид *S. enterica* разделен на серотипы в соответствии с О- и Н-антигенной специфичностью штамма. Эта номенклатура отражает современное понимание таксономии *Salmonella* [1, 4]. В настоящее время идентифицировано 2 659 серотипов сальмонелл в соответствии со схемой Уайта–Кауфмана–Ле Минора (http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrecnr/salmoms/WKLM_En.pdf). Большинство из этих серотипов классифицируются как *S. enterica* subsp. *enterica* (подвид I), они вызывают до 99 % заболеваемости в мире у человека и теплокровных животных [1–4]. Установлено, что практически значимыми являются только 10–15 серотипов. Исследования показали, что отравления и пищевые инфекции чаще всего вызывают *S. enterica* серотипов Typhimurium, Enteritidis, Newport, Heidelberg, Derby, London, Virchow, Infantis, Agona [1–3]. Смертельные случаи чаще всего наблюдаются при инфицировании серотипами Enteritidis или Typhimurium [2].

Серологический вариант сальмонеллы – это ее биологический паспорт, который отражает антигенную структуру данной бактерии [1, 4–6]. Для идентификации и серологической диагностики сальмонелл используют два основных антигенных комплекса: О- и Н-антигены. Это структурные элементы бактериальной клетки. Соматические О-антигены термоустойчивы и представляют собой липополисахаридные (ЛПС) комплексы. Жгутиковые Н-антигены имеют белковую природу и термолабильны. У бактерий рода *Salmonella* также выделяют поверхностные и капсульные антигены под общим названием К-антиген. Эти антигены термочувствительны и состоят из капсульных полисахаридов, которые окружают клеточную стенку и могут покрывать О-антигены. Комбинация О- и Н-антигена определяет серотип. По общности соматического О-антигена сальмонеллы объединены в пять больших серогрупп: A, B, C, D, E. Из сальмонелл, которые вызывают заболевания у человека и животных, около 95 % относятся к серогруппам A–E [1, 3, 7], поэтому для выявления патогенных бактерий используются антитела к О-антигену сальмонелл именно этих групп.

Учитывая серьезную угрозу, которую представляют сальмонеллы для здоровья человека, своевременное выявление потенциального загрязнения этими патогенами является актуальным и востребованным для обеспечения биобезопасности пищевых продуктов. Оценка биобезопасности необходима на всех этапах пищевой цепи – от сельскохозяйственного производства до переработки и изготовления продуктов. Во многих странах мира введены меры профилактики и контроля [8]. В силу своей высокой патогенности сальмонеллы не должны присутствовать в пище. Максимально допустимый уровень (МДУ) для выявления в диагностических тестах составляет 1–3 КОЕ в 25 г тестируемого продукта [9].

Основные методологические стратегии обнаружения пищевого патогена *Salmonella enterica*, которые находят применение в практических лабораториях, состоят из микробиологических тестов, молекулярно-генетических анализов и иммунологических методов [7, 10]. В дополнение к этим способам в научных публикациях также развиваются и представлены разработки методик, основанных на взаимодействиях бактерий с аптамерами, бактериофагами, лектином [10, 11]. В исследованиях представлены также платформы для реализации анализа в виде биосенсоров [7, 12], описаны и электрохимические методы [13].

Микробиологические подходы, основанные на культивировании исследуемого материала на питательных средах, относятся к традиционным методам обнаружения клеток сальмонелл (так называемый золотой стандарт; ГОСТ 31659-2012, ISO 6579:2002) [14]. Эти подходы обеспечивают эффективную диагностику, однако требуют много времени (до 5–7 дней) и трудозатратны. Они не позволяют проводить быстрый мониторинг большого количества образцов на наличие возбудителя инфекции. Современный молекулярно-генетический метод обнаружения бактериальных возбудителей основан на выявлении ДНК микроорганизмов. Соответствующие методики включают полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР в реальном времени, петлевую изотермическую амплификацию [15, 16]. Имея высокую чувствительность и точность, эти подходы требуют наличия высокотехнологичного, дорогостоящего оборудования и специалистов с высокой квалификацией. Альтернативные диагностические методики основаны на иммуноаналитическом выявлении антигенов бактерий с применением специфических антител в первую очередь в системах иммуноферментного анализа (ИФА). В этих тестах преимущественно определяются ЛПС-антигены сальмонелл [17–19], описано также применение антител к белковым антигенам *S. enterica* [20, 21]. Иммуноаналитические системы представлены в виде сэндвич-конструкций [17, 18] или в конкурентном формате [19–22]. Согласно литературе пределы обнаружения для ИФА варьируются в диапазоне 10^5–10^6 КОЕ/мл [10, 23]. Иммуноанализ признан как простой, высокопроизводительный и высокоспецифичный метод и считается надежным скрининговым тестом [7, 10, 23], поэтому мы выбрали иммунохимический подход для разработки перспективного теста на *S. enterica* в пищевой продукции. В качестве метки для детекции взаимодействия антиген–антитело был исследован органический комплекс иона европия, способный к долгоживущей флуоресценции с высоким квантовым выходом и большим стоксовым сдвигом. На этих уникальных физических свойствах редкоземельных металлов основан лантанидный иммунофлуориметрический анализ (ЛИФМА, DELFIA), в котором используется отложенная во времени регистрация флуоресцентного сигнала в длинноволновой области видимого спектра в условиях затухшей фоновой флуоресценции. Благодаря этому ЛИФМА объединил в себе высокую чувствительность и широкий концентрационный диапазон определения аналита [24–26]. Системы ЛИФМА для обнаружения бактерий не описаны в литературе.

Целью данной работы были химический синтез, получение реагентных форм, изучение иммунохимических свойств компонентов и разработка систем ЛИФМА для количественного определения патогенных бактерий *Salmonella enterica*. Комплексное исследование включало сравнение таких систем по параметрам чувствительности, специфичности, пределу обнаружения патогена, стабильности при хранении, а также оценку устойчивости к матрикс-эффектам образцов пищевых продуктов. Эти результаты были необходимы для обоснованного выбора тест-системы, удовлетворяющей условиям практического применения.

Материалы и методы. *Реактивы, препараты и приборы.* В экспериментальной работе использовали трис, тритон X-100, триоктилфосфиноксид, β-нафтоилтрифторацетон, глицерин, диметилсульфоксид (ДМСО), проклин 300, тимеросаль, бычий сывороточный альбумин (БСА), липополисахарид (ЛПС) из *Salmonella* Typhimurium и Enteritidis (Sigma-Aldrich, США), хлорид натрия, Твин 20, уксусную кислоту (Merck, Германия), $NaHCO_3$, сахарозу, сорбит, натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный, натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный, гидроокись натрия, соляную кислоту (Riedel-de Haën, Германия), лактозу, декстран 70, этилендиаминтетрауксусную кислоту (AppliChem, Германия), сухой питательный бульон для накопления сальмонелл по Раппапорту–Вассилиадису (RVS-бульон) (ФБУН ГНЦ ПМБ, РФ), колонки с Sephadex G-25 (GE Healthcare, США). Применявшиеся реактивы отечественного производства

имели степень чистоты не ниже «ч. д. а.». Моноклональное антитело (МАт) клона 5D12A против корового антигена сальмонелл получено от ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения» (Россия). Поликлональные антитела (ПАт) против *Salmonella enterica* (Goat anti-Salmonella CSA-Plus Antibody) с широкой групповой специфичностью против серогрупп A, B, C, D, E, G и инактивированные клетки *Salmonella* Typhimurium (положительный контроль, $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл) были приобретены у The Native Antigen Compan (Великобритания). Поливалентная О-специфичная кроличья антисыворотка (Ас) против основных серогрупп (A, B, C, D, E) сальмонелл поступила от ЗАО «ЭКОлаб» (Россия). Антивидовые антитела (антитела козы против иммуноглобулинов кролика) получены на Опытном производстве Института биоорганической химии НАН Беларуси. Конъюгат ЛПС-БСА был любезно предоставлен профессором Chuanlai Xu (Цзяннаньский университет, КНР). Для приготовления растворов использовали деионизированную воду с удельным электрическим сопротивлением 17–18 МОм · см, полученную в модульной системе очистки воды Arium® pro VF фирмы Sartorius (Германия). При проведении иммунофлуориметрии в качестве твердофазных носителей использовали разборные полистирольные микропланшеты с 96 лунками от фирмы «Хема-медика» (Россия).

Получение клеток Salmonella enterica. Из коллекции патогенных микроорганизмов лаборатории клинической и экспериментальной микробиологии Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии (Минск, Беларусь) получены инактивированные штаммы бактерий: *S.* Typhimurium, *S.* Enteritidis, *S.* London, *S.* Newport, *S.* Derby, *Listeria monocytogenes* (ATCC 19111) в концентрации $5 \cdot 10^9$ КОЕ/мл.

Бактерии *Salmonella enterica* различных серотипов выращивали на селективной среде висмут-сульфит агар (Оболенск, Россия) при температуре 37 °С в течение 24 ч. Все штаммы сформировали характерные колонии черные с коричневым или темно-зеленым оттенком с металлическим блеском и окрашиванием среды под колониями в черный цвет. Далее проводили посев на среду трипказо-соевый агар (Оболенск, Россия) с целью получения изолированных колоний. Проводили выращивание колонии в течение 16–20 ч при температуре 37–39 °С и проверяли на чистоту роста с помощью микроскопии мазков, окрашенных по Грамму. Установлено, что в поле светового микроскопа морфология бактерий была типичной для рода *Salmonella*. Бактерии представляли собой грамотрицательные палочки с закругленными концами, располагались одиночно, попарно, небольшими скоплениями неопределенной формы. Затем отбирали не менее 6–8 колоний, переносили их бактериологической петлей на мясо-пептонном агаре (МПА) и выращивали 16–20 ч при температуре 37–39 °С. Суточные агаровые культуры использовали для получения бактериальных суспензий. Концентрацию бактерий определяли чашечным методом и с помощью денситометра DEN-1 (BioSan, Латвия). Инактивировали бактерии нагреванием при температуре 80–85 °С в течение 20 мин. В пробы добавляли тимеросаль до концентрации 0,2 % и хранили клетки при 4 °С. Для контроля качества инактивации проводили высевы полученной суспензии сальмонелл на МПА в чашках Петри и выдерживали в условиях термостата при 37 °С в течение трех суток. При этом рост сальмонелл в чашках Петри отсутствовал во всех испытуемых контрольных образцах.

Синтез и характеристика конъюгатов антител с хелатом европия. Конъюгаты антител с комплексонатом европия синтезировали по методике [25]. К растворам МАт клона 5D12A (конъюгат 1), ПАт (конъюгат 2) и антивидовых антител (антитела козы против иммуноглобулинов кролика – конъюгат 3) в 0,1 М $NaHCO_3$, pH 8,3, с концентрацией иммуноглобулинов 2 мг/мл и объемом 0,3 мл добавляли по 0,1 мл свежеприготовленного раствора комплексной европиевой соли N1-[2-(п-(сукцинимидилкарбокси) бензоил-амино)этиламида]диэтилентриаминпентауксусной кислоты) с концентрацией 4 мг/мл. Полученные растворы тщательно перемешивались и инкубировались при температуре 4 °С в течение 18 ч. Для очистки конъюгатов проводили гель-фильтрацию на колонке (1 × 30 см) с сорбентом Superose 12 в установке для быстрой жидкостной хроматографии белков (FPLC) при скорости элюирования 10 мл/ч. Колонку уравновешивали 0,05 М трис-HCl, pH 7,8, 0,15 М NaCl. Фракции, содержащие отдельные конъюгаты 1–3, объединяли. По поглощению при 280 нм определяли концентрации антител, используя коэффициент экстинкции 1,35 $г^{-1} \cdot л \cdot см^{-1}$. Содержание ионов европия в конъюгатах устанавливали по калибро-

вочной кривой, полученной с использованием стандартных растворов с точными концентрациями (0,01; 0,02; 0,1; 0,2; 1,0 и 2,0 нМ) Eu^{3+}. Для этого растворы конъюгатов и стандартные растворы вносили в лунки микропланшета и добавляли диссоциативно-усиливающий раствор, содержащий 50 мкМ триоктилфосфиноксид, 15 мкМ β-нафтоилтрифторацетон и 0,1 % тритон X-100. Планшет инкубировали в течение 30 мин при температуре 25 °С и проводили измерение времяразрешенной флуоресценции (TRF) с помощью микропланшетного флуориметра DELFIA 1234 фирмы Wallac Oy (Финляндия). Степень включения Eu^{3+} в молекулы иммуноглобулинов рассчитывали как мольное соотношение Eu^{3+}/белок.

Лантанидный иммунофлуориметрический анализ. В системах ЛИФМА в лунках микропланшета иммобилизовали конъюгат ЛПС-БСА путем внесения во все лунки по 100 мкл раствора с концентрацией 0,25 мкг/мл в 0,1 М $NaHCO_3$ и инкубации при 4–8 °С в течение 18 ч. Таким образом готовили твердую фазу с ЛПС из *Salmonella enterica* серотипа Typhimurium и с инактивированными клетками *Salmonella enterica* серотипа Typhimurium. Для иммобилизации ЛПС использовали раствор с концентрацией 0,25 мкг/мл, суспензию *S. enterica* готовили с содержанием клеток $5 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. При выборе условий иммобилизации варьировали концентрации ЛПС-БСА и ЛПС в диапазоне 0,1–1,0 мкг/мл, клеток *S. enterica* – $1 \cdot 10^7$–$1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Стабилизацию проводили добавлением во все лунки по 150 мкл 0,05 М трис-HCl, pH 7,5, содержащего 0,15 М NaCl, 0,05 % Твин 20, 1 мг/мл БСА, 2 % сахарозу, 2 % сорбит, 0,01 % проклин 300, и выдерживанием планшета при 4–8 °С в течение 18 ч.

Калибровочные растворы готовили на основе инактивированых клеток *S. enterica* серотипа Typhimurium в диапазоне концентраций $1 \cdot 10^4$–$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл в 0,05 М трис-HCl, pH 7,5, содержащем 0,15 М NaCl, 0,05 % твин 20, 1 мг/мл БСА, 0,01 % проклин 300. При тестировании также использовали калибровочные пробы, приготовленные с использованием инактивированных клеток *S.* Typhimurium положительного контроля (The Native Antigen Company). При проведении анализа в лунки вносили по 50 мкл калибровочных растворов или исследуемых проб и по 50 мкл европиевого конъюгата МАт 5D12A (тест-система ЛИФМА-1) или ПАт (ЛИФМА-2) в концентрации 0,5 мкг/мл. Инкубировали планшет в течение 1 ч при температуре 25 °С в термостате. Далее удаляли непрореагировавшие компоненты и промывали планшет с использованием промывочного раствора (0,01 М трис-HCl, pH 7,5, 0,15 М NaCl, 0,05 % Твин 20). В лунки вносили по 100 мкл диссоциативно-усиливающего раствора, содержащего 50 мкМ триоктилфосфиноксид, 15 мкМ β-нафтоилтрифторацетон и 0,1 % тритон X-100, и инкубировали 20 мин со встряхиванием при 20–25 °С. Проводили измерение флуоресценции при длинах волн возбуждения 320 нм и регистрации 615 нм с временной задержкой 400 мкс.

В тест-системе с использованием антисыворотки против *S. enterica* (ЛИФМА-3) анализ проводили в две стадии. На первой вносили по 50 мкл растворов проб и по 50 мкл раствора Ас в титре 1 : 250, проводили инкубацию в течение 1 ч при температуре 25 °С в термостате. На второй стадии после промывки в лунки добавляли по 100 мкл раствора конъюгата антивидовых антител (антитела овцы против иммуноглобулинов кролика) с комплексонатом европия в концентрации 0,4 мкг/мл, инкубировали планшет 40 мин при 25 °С в термостате. Далее промывали планшет, инкубировали с диссоциативно-усиливающим раствором и проводили TRF-спектроскопию, как описано выше.

Рассчитывали соотношение F/F_0 в %, где F_0 – интенсивность TRF в отсутствие клеток *S. enterica* в растворе, F – интенсивность TRF в присутствии возрастающих концентраций клеток *S. enterica*. Калибровочные графики зависимости конкурентного связывания от концентраций *S. enterica* в калибровочных пробах строили в координатах: F/F_0 в % (ось ординат, линейная) и концентрация в КОЕ/мл (ось абсцисс, логарифмическая), используя аппроксимацию $y = a \cdot \lg(x) + b$.

Оценка специфичности исследуемых антител против Salmonella enterica. В иммунофлуориметрических экспериментах по характеристике специфичности исследуемых антител (МАт, ПАт, Ас) против сальмонелл готовили калибровочные пробы на основе клеток различных серотипов *S. enterica*, включающих Typhimurium, Enteritidis, London, Newport, Derby и непатогенный штамм SL7207, или путем внесения отрицательного контроля *Listeria monocytogenes*. Калибровочные пробы содержали клетки в диапазоне концентраций от $1 \cdot 10^4$ до $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл в 0,05 М

трис-HCl, pH 7,5, содержащем 0,15 M NaCl, 0,05 % Твин 20, 1 мг/мл БСА, 0,01 % проклин 300. Проводили ЛИФМА с использованием указанных антител, как описано выше, и интерпретировали относительное связывание F/F_0 для каждой калибровочной кривой.

Расчет аналитических параметров и обработка результатов ЛИФМА. Рассчитывали аналитические показатели калибровочных графиков, полученных при использовании различных меченных антител в растворе и твердофазных антигенов. Общую чувствительность метода оценивали по графически определенной величине IC_{50}, которая соответствует концентрации бактериальных клеток *S. enterica*, вызывающей 50%-е ингибирование связывания антител с антигеном (уменьшение F_0 вдвое). Предел обнаружения (аналитическая чувствительность, минимальная достоверно измеряемая концентрация) в ЛИФМА определяли как IC_{10} (ингибирование на 10 %). Для проверки качества выполнения измерений рассчитывали значения коэффициента вариации (К. В.). К. В. определяли между параллельными результатами измерений одной и той же градуировочной или исследуемой пробы (сходимость, повторяемость). Параметр степень открытия проб рассчитывали как отношение концентрации *S. enterica*, измеренной по калибровочной кривой, к концентрации *S. enterica*, созданной внесением клеток в пробу.

Все эксперименты по исследованию иммунохимического взаимодействия *S. enterica* и антител проводили не менее чем в трех повторах. Обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. На калибровочных графиках и в таблицах планки погрешностей обозначают среднеквадратичное отклонение (SD).

Исследование стабильности иммунохимических свойств инактивированных клеток Salmonella enterica при хранении. Готовили пробы инактивированных клеток *S.* Typhimurium в выбранных стабилизирующих буферных растворах. Для хранения при –20 °C без замораживания пробы *S. enterica* разводили в 0,05 M НФБ, pH 7,4, содержащем 0,15 M NaCl, 50 % глицерин, 0,05 % тимеросаль (буфер 1) и 0,05 M НФБ, pH 7,4, содержащем 0,15 M NaCl, 50 % глицерин, 1 мг/мл БСА, 0,05 % тимеросаль (буфер 2). Для хранения при 4 °C пробы инактивированных клеток сальмонелл разводили в 0,05 M НФБ, pH 7,4, содержащем 0,15 M NaCl, 5 % сахарозу, 0,05 % тимеросаль (буфер 3) и 0,05 M НФБ, pH 7,4, содержащем 0,15 M NaCl, 5 % декстран 70, 0,05 % тимеросаль (буфер 4); 0,05 M НФБ, pH 7,4, содержащем 0,15 M NaCl, 1 мг/мл БСА, 5 % лактозу, 0,05 % тимеросаль (буфер 5). Далее пробы в буферах 3–5 лиофилизовали. Полученные растворы исследовали также непосредственно после приготовления и лиофилизации. Пробы в указанных буферных растворах 1, 2 и 3–5 выдерживали при температурах соответственно –20 °C и 4 °C в течение 1–6 месяцев и осуществляли контроль по истечении 1, 3 и 6 месяцев. Количественное определение активных антигенов клеток проводили в ЛИФМА и рассчитывали концентрацию в пробах по калибровочной кривой. В экспериментах применяли препарат положительного контроля инактивированных клеток *S.* Typhimurium. Иммунореактивность клеток определяли в системе ЛИФМА, включающей меченные ПАт в растворе и ЛПС-БСА на твердой фазе, как описано выше. Показателем устойчивости клеток в ходе хранения служила их остаточная иммунореактивность как отношение концентрации клеток в пробе, найденной в процессе хранения, к исходной концентрации.

Исследование матрикс-эффекта при тестировании проб продуктов в разрабатываемой ЛИФМА-системе. В качестве матрикса использовали питательную среду RVS-бульон и молоко жирностью 3,2 %, а также разбавленную форму этого молока, полученную разведением в 10 раз буферным раствором для калибровочных проб. В выбранные матриксы добавляли инактивированные клетки *S.* Typhimurium в диапазоне концентраций $1 \cdot 10^4$–$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл, перемешивали и выдерживали для равномерного распределения. Проводили анализ в системе ЛИФМА-2 на основе меченных ПАт и твердофазного ЛПС-БСА, как описано выше. При проведении ЛИФМА молоко обезжиривали. Для этого образец объемом 10 мл центрифугировали при 2 000 g в течение 10 мин при 4 °C, удаляли шпателем верхний жировой слой и отбирали аликвоту объемом 200 мкл для анализа.

Результаты и их обсуждение. В представленном исследовании использовали коммерчески доступные специфические реагенты – моноклональные и поликлональные антитела, выделенные в чистом виде или в составе антисыворотки, к бактериям вида *Salmonella enterica* подвида

enterica для разработки тест-систем конкурентного иммунофлуориметрического анализа этих патогенных бактерий в пищевых продуктах. Для выявления большого круга данных патогенов бактерий были выбраны МАт и ПАт, так как МАт часто позволяет в анализе добиться высокой специфичности, а тест-системы на основе ПАт потенциально обладают более высокой чувствительностью [7, 10]. Исследуемые МАт взаимодействуют с коровым антигеном, в то время как ПАт и антитела в составе Ас направлены на О-антигены ЛПС *S. enterica*. Антигенсвязывающие свойства сальмонелл-специфичных МАт и ПАт исследовали в системах ЛИФМА. Лантанидные метки позволяют разработать чувствительные системы с широким диапазоном определяемых концентраций аналитов. Принцип действия разрабатываемых систем состоит в конкурентном распределении антител между антигеном *S. enterica*, иммобилизованном на твердой фазе, и антигеном в растворе в составе калибровочных или исследуемых проб. Для детекции иммунохимического взаимодействия очищенные антитела (МАт и ПАт) конъюгировали с хелатом европия. Анализ в этих системах проходил в одну стадию. В тест-системе, включающей антисыворотку против *S. enterica*, аналитический процесс состоял из двух стадий, и выявление связавшихся антител проводили за счет конъюгата антивидовых антител с комлексонатом европия. В каждой из трех исследованных тест-систем на твердой фазе иммобилизовали три варианта антигенов *S. enterica*: конъюгат БСА с ЛПС из серотипа Typhimurium, свободный ЛПС из *S.* Typhimurium и инактивированные клетки *S.* Typhimurium из буфера. В качестве калибровочных проб использовали суспензии инактивированных клеток *S. enterica*.

Для проведения иммуноанализа в комбинации с TRF-спектроскопией были синтезированы и исследованы конъюгаты биомолекул (МАт и ПАт против *S. enterica*, антивидовые антитела) с хелатом редкоземельного элемента (лантанида) Eu^{3+}. Для синтеза применяли реагент, состоящий из двух функционально значимых частей, а именно комплексоната Eu^{3+} и N-сукцинимидного эфира, соединенных алифатическим участком. Комплексонат ответственен за флуоресцентный сигнал в ЛИФМА. N-сукцинимидный эфир ацилирует е-аминогруппы лизина в молекуле белка. Для очистки конъюгатов от химически не связанного комплексоната Eu^{3+} применяли гель-фильтрацию. Времяразрешенную флуоресценцию очищенных конъюгатов измеряли в диссоциативно-усиливающем растворе и рассчитывали удельное содержание комплексоната европия в составе антител по методике с использованием растворов с точным содержанием Eu^{3+} [25]. Молярная степень включения лантанидохелата в исследуемые специфические МАт и ПАт и антивидовые антитела составила соответственно 8, 9 и 10. Полученные значения удовлетворяют требованиям, предъявляемым к меченным реагентам в ЛИФМА.

Для получения надлежащих аналитических характеристик разрабатываемых тест-систем проводили экспериментальную работу по выбору оптимальных условий проведения иммунохимического взаимодействия специфических компонентов. В результате конъюгат ЛПС-БСА и индивидуальный ЛПС иммобилизовали на твердой фазе из растворов с концентрацией 0,25 мг/мл, содержание клеток в суспензии для адсорбции составляло $5 \cdot 10^7$ КОЕ/мл, а конъюгаты антител с комплексонатом европия использовали в концентрациях 0,5 мкг/мл. При этом диапазон концентраций калибровочных проб составлял $1 \cdot 10^4$–$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл.

Биоаналитические характеристики тест-систем, включающих меченные коплексонатом европия антитела и различные твердофазные антигены *Salmonella enterica* в оптимальных условиях, представлены в табл. 1. Как видно, наибольшие показатели связывания F_0 в относительных единицах TRF для исследуемых специфических антител в отсутствие антигена *S. enterica* в растворе достигаются при иммобилизации в лунках микропланшета конъюгата ЛПС-БСА или свободного ЛПС. В этих случаях значения F_0 находятся в пределах $(325–675) \cdot 10^3$ отн. ед., что удовлетворяет требованиям к значениям этого параметра для практических тест-систем. Значения параметра чувствительности IC_{50} были сходными для твердофазной иммобилизации БСА-ЛПС или ЛПС в каждой отдельной тест-системе и составили соответственно $(0,75 \text{ и } 1,0) \cdot 10^6$ КОЕ/мл в системе с МАт, $(0,3 \text{ и } 0,5) \cdot 10^6$ КОЕ/мл – с ПАт и $(0,6 \text{ и } 1,0) \cdot 10^6$ КОЕ/мл – с Ас. Как видно, наилучшие значения IC_{50} достигаются в тест-системе ЛИФМА-2 с применением как ЛПС-БСА, так и ЛПС на твердой фазе. Предел детекции (IC_{10}) в этой системе ЛИФМА, содержащей меченные комплексонатом европия ПАт и твердофазный ЛПС-БСА, составил $1,5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл. В системе

с МАт и ЛПС-БСА предел детекции был равен $8 \cdot 10^4$ КОЕ/мл, а в случае комбинации Ас и ЛПС-БСА – $3 \cdot 10^4$ КОЕ/мл. Для всех тест-систем коэффициент вариации результатов измерений находился в пределах от 4,5 до 9,2 %. Таким образом, наилучшими параметрами иммунохимического связывания (F_0), чувствительности (IC_{50}) и предела детекции характеризуется тест-система ЛИФМА-2, содержащая меченные комплексонатом европия ПАт и твердофазный ЛПС-БСА.

Таблица 1. **Биоаналитические характеристики иммунофлуориметрических тест-систем, включающих меченные коплексонатом европия антитела и различные твердофазные антигены *Salmonella enterica***

Table 1. **The bioanalytical characteristics of immunofluorimetric test systems, comprising europium complexonate labeled antibodies and various solid-phase antigens of *Salmonella enterica***

Тест-система	Компоненты		Параметры			
	Антитело	Твердая фаза	F_0, $\times 10^{-3}$, отн. ед.	IC_{50}, $\times 10^{-6}$, КОЕ/мл	Предел детекции, $\times 10^{-5}$, КОЕ/мл	К. В., %
ЛИФМА-1	МАт	ЛПС-БСА	505	0,75	0,8	5,7
		ЛПС	520	1,0	0,9	6,4
		Клетки	346	2,0	1,3	9,2
ЛИФМА-2	ПАт	ЛПС-БСА	626	0,3	0,15	4,5
		ЛПС	430	0,5	0,5	5,2
		Клетки	401	1,6	0,9	8,0
ЛИФМА-3	Ас	ЛПС-БСА	325	0,6	0,3	5,1
		ЛПС	675	1,0	0,8	5,8
		Клетки	225	3,2	1,6	8,8

Для оценки специфичности исследуемых ЛИФМА-систем проведено тестирование с использованием инактивированных клеток шести серотипов сальмонелл и отрицательного контроля. Выбор серотипов для исследования проводили по критерию принадлежности к различным серогруппам и по факту наиболее частой встречаемости в группе как причины сальмонеллезов [1–4]. Полученные результаты представлены на рис. 1. Установлено, что все исследуемые антитела, как выделенные в чистом виде и конъюгированные с лантанидохелатом МАт и ПАт, так и в составе антисыворотки, позволяли детектировать бактерии *S. enterica* серотипов, относящихся к наиболее распространенным серогруппам B–E. К группе B относятся серотипы Typhimurium и Derby, а также непатогенный штамм, к группе C – Newport, к группе D – Enteritidis, к группе E – London. Деление *S. enterica* на серологические группы основано на сходности характеристик соматического О-антигена у серотипов данной группы, поэтому иммуноаналитическое выявление одного

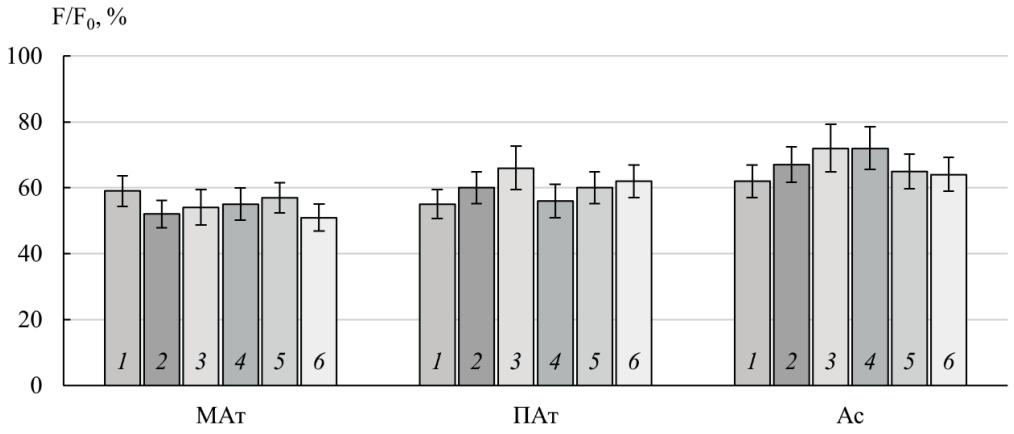


Рис. 1. Характеристика специфичности взаимодействия исследуемых антител с различными серотипами *Salmonella enterica* в ЛИФМА-системах: *1* – Typhimurium, *2* – Enteritidis, *3* – London, *4* – Newport, *5* – Derby, *6* – непатогенный штамм SL7207

Fig. 1. The specificity of the studied antibodies interaction with various *Salmonella enterica* serotypes in DELFIA systems: *1* – Typhimurium, *2* – Enteritidis, *3* – London, *4* – Newport, *5* – Derby, *6* – attenuated strain SL7207

из представителей позволяет утверждать о детекции всей группы. В работе показано, что конкурентное связывание меченных МАт с *S. enterica* в концентрации $5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл находится в пределах 58–61 % для различных серотипов. Взаимодействие ПАт, конъюгированных с комплексонатом европия, и антисыворотки с *S. enterica* различных серотипов в концентрации $2 \cdot 10^5$ КОЕ/мл варьировалось в диапазонах 58–65 и 61–75 % соответственно. Полученные значения для каждой тест-системы находились в пределах, обусловленных коэффициентом вариации результатов измерений данной системой. Сходные значения связывания клеток различных серотипов *S. enterica* исследуемыми антителами в каждой отдельной системе свидетельствуют о широкой групповой специфичности анализа. Это позволяет рекомендовать представленные тест-системы для решения практических задач полного выявления сальмонелл в пищевой продукции.

Сравнение аналитических характеристик трех представленных ЛИФМА-систем для количественного определения патогенных микроорганизмов, содержащих моно- и поликлональные антитела и различные твердофазные антигены *S. enterica*, позволяет сделать следующие выводы. По специфичности все разработанные тест-системы имеют показатели широкой кросс-реактивности в отношении различных серотипов сальмонелл, относящихся к серогруппам B–E. По продолжительности анализа предпочтительными являются системы одностадийного ЛИФМА, содержащие меченные специфические МАт и ПАт к *S. enterica* и отличающиеся от тест-системы с применением Ас, где флуориметрическая детекция протекает на второй стадии. По всему комплексу технико-аналитических параметров, включающих предел обнаружения, чувствительность, специфичность, диапазон измеряемых концентраций и время анализа, наилучшие результаты показала ЛИФМА-система на основе меченных комплексонатом европия ПАт и твердофазного конъюгата ЛПС-БСА. Калибровочный график этой системы с использованием проб с известными концентрациями *S. enterica* серотипа Typhimurium показан на рис. 2. Широкий диапазон определяемых концентраций ($0{,}3 \cdot 10^4$–$1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл) включает линейный участок от $1 \cdot 10^4$ до $3 \cdot 10^6$ КОЕ/мл.

Для установления условий сохранения иммунореактивности клеток сальмонелл при их применении в качестве калибровочных проб в биоаналитических системах выдерживали бактерии *S. enterica* серотипа Typhimurium в стабилизирующих буферных растворах (табл. 2). Кроме того, изучены условия хранения клеток *S. enterica* при –20 °C без проведения стадии замораживания-размораживания с использованием буферных растворов, содержащих 50 % глицерин (буферы 1 и 2). Установлено, что добавление БСА в такой буферный раствор увеличивает степень сохранения иммунореактивности клеток с 88 до 98 % в течение 6 месяцев. Важным приемом приготовления реагентных форм компонентов иммуноаналитических систем является их лиофильное высушивание. Для лиофилизации бактериальных клеток исследовали растворы, содержащие стабилизирующие белковые и небелковые наполнители и консервирующие добавки (буферы 3–5). Оптимальным буферным раствором для сохранения антигенных свойств клеток *S. enterica* в процессе сушки из замороженного состояния и последующего хранения оказался буфер 3, содержащий 5 % сахарозу (см. табл. 2). Показано, что эта среда обеспечивает сохранение до 99 % антигенных свойств *S. enterica*, подвергнутых лиофилизации и затем выдерживаемых в течение 6 месяцев.

Для оценки матрикс-эффекта проб в ЛИФМА и проверки возможности анализа образцов без предварительного их разведения исследовали в качестве матриксов питательную среду для культивирования клеток сальмонелл (RVS-бульон), молоко жирностью 3,2 % и его разведенную

Таблица 2. **Влияние условий и продолжительности хранения на иммунохимическую активность клеток *Salmonella enterica***

Table 2. **Influence of storage conditions and duration on the immunochemical activity of *Salmonella enterica* cells**

Среда и условия хранения		Активность, %		
		1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Буфер 1	–18 °C	90 ± 1	88 ± 2	88 ± 2
Буфер 2	–18 °C	98 ± 1	99 ± 1	98 ± 1
Буфер 3	Лиофилизация	100 ± 1	99 ± 1	99 ± 1
Буфер 4	Лиофилизация	79 ± 1	78 ± 1	74 ± 1
Буфер 5	Лиофилизация	85 ± 1	82 ± 1	80 ± 1

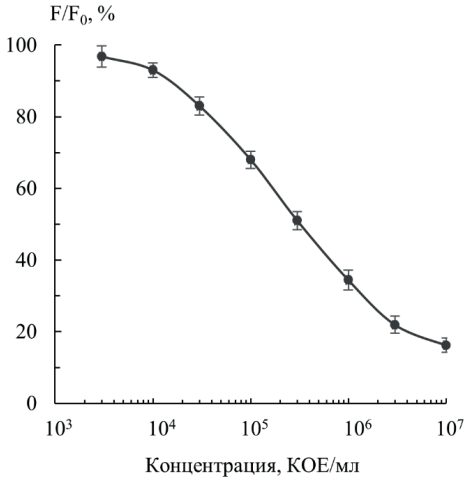


Рис. 2. Калибровочный график ЛИФМА *Salmonella enterica* (F – интенсивность времяразрешенной флуоресценции (TRF))

Fig. 2. The calibration curve of DELFIA of *Salmonella enterica* (F – time-resolved fluorescence (TRF) intensity)

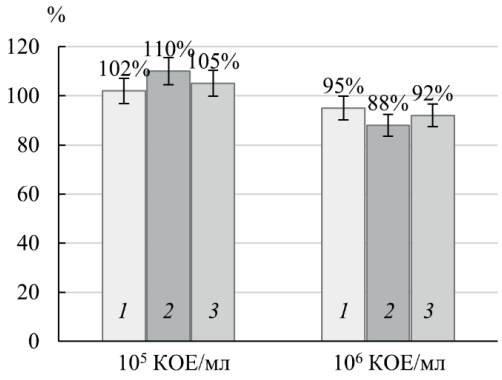


Рис. 3. Влияние матрикса на степень открытия проб с *Salmonella enterica* в ЛИФМА-системе: *1* – питательная среда RVS-бульон, *2* – молоко, *3* – молоко, разведенное 10 раз

Fig. 3. Matrix influence on the recovery rate of the samples with *Salmonella enterica* in the DELFIA system: *1* – medium RVS-broth, *2* – milk, *3* – milk diluted 1 : 10

форму. Отметим, что в RVS-среде происходит доращивание клеток сальмонелл для более надежного их выявления в иммунохимических системах при тестировании различных продуктов, поэтому данная среда является универсальным матриксом. В выбранные матриксы добавляли инактивированные клетки *S.* Typhimurium в концентрациях $1 \cdot 10^5$ и $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл и проводили ЛИФМА. Установлено, что степень открытия бактерий в искусственно загрязненных пробах на основе культуральной среды, цельного молока и разведенного молока находилась в диапазонах соответственно 95–102, 88–110 и 92–105 % (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого матрикс-эффекта сред в разработанной ЛИФМА-системе и удовлетворяют требованиям к уровню открытия аналита тест-системами практического назначения.

Заключение. Для обнаружения сальмонелл в продуктах питания разработаны три микропланшетные тест-системы ЛИФМА с высокочувствительной детекцией времяразрешенной флуориметрией. Они основаны на узнавании и специфическом связывании липополисахаридных антигенов *Salmonella enterica* моно- и поликлональными антителами. Конструкции биоаналитических систем предусматривают конкурентное взаимодействие клеточных антигенов в жидкой фазе и свободного или конъюгированного ЛПС из сальмонелл, иммобилизованного на твердой фазе, с растворенными чистыми антителами, меченными комплексонатом европия, или с антисывороткой и последующей детекцией антивидовым антителом, содержащим такую же метку. Описаны синтезы и свойства конъюгатов БСА-ЛПС и иммуноглобулин-органический комплекс Eu^{3+}. Проведено сравнение аналитических характеристик систем ЛИФМА, основанных на применении МАт, ПАт и Ас. По результатам экспериментов предложена тест-система, содержащая меченные ПАт и иммобилизованный конъюгат БСА-ЛПС, как основа набора реагентов для практического применения. При этом получаемый аналитический результат в отличие от коммерческих тестов является количественным. Анализ проходит в одну стадию в течение 1 ч при 25 °С. Рабочий диапазон измеряемых концентраций бактерий для этой системы составил 10^4–10^7 КОЕ/мл, предел детекции равен $1{,}5 \cdot 10^4$ КОЕ/мл. Установлена широкая специфичность тест-системы в отношении *Salmonella enterica* различных серотипов. Показана возможность проведения тестирования без предварительного разведения исследуемых образцов. Степень открытия *S. enterica* в искусственно загрязненной культуральной среде или в молоке варьировалась от 88 до 110 %. Таким образом, технико-аналитические характеристики системы ЛИФМА с конструкцией ПАт/ЛПС-БСА отвечают требованиям к практическим наборам реагентов для выявления *Salmonella enterica*.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект РНФ-БРФФИ № Х23РНФ-185).

Acknowledgements. This work has been done with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (RNF-BRFFR project No. X23RNF-185).

Список используемых источников

1. Salmonellosis: An Overview of Epidemiology, Pathogenesis, and Innovative Approaches to Mitigate the Antimicrobial Resistant Infections / B. Lamichhane, A. M. M. Mawad, M. Saleh [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 76. https://doi.org/10.3390/antibiotics13010076

2. Chlebicz, A. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review / A. Chlebicz, K. Śliżewska // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2018. – Vol. 15, № 5. – P. 863. https://doi.org/10.3390/ijerph15050863

3. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections / R. Balasubramanian, J. Im, J.-S. Lee [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2019. – Vol. 15, № 6. – P. 1421–1426. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717

4. Supplement 2008–2010 (no. 48) to the White–Kauffmann–Le Minor scheme / S. Issenhuth-Jeanjean, P. Roggentin, M. Mikoleit [et al.] // Research in Microbiology. – 2014. – Vol. 165, № 7. – P. 526–530. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004

5. Grimont, P. Antigenic Formulae of the *Salmonella* serovars / P. Grimont, F.-X. Weill. – 9th ed. – Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institute Pasteur, 2007. – 166 p.

6. Чугунова, Е. О. Антигенная структура сальмонелл / Е. О. Чугунова, Н. А. Татарникова, О. Г. Мауль // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 11–9. – P. 1971–1974.

7. Overview of Rapid Detection Methods for *Salmonella* in Foods: Progress and Challenges / M. Wang, Y. Zhang, F. Tian [et al.] // Foods. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 2402. https://doi.org/10.3390/foods10102402

8. Mkangara, M. Prevention and Control of Human *Salmonella enterica* Infections: An Implication in Food Safety / M. Mkangara // International Journal of Food Science. – 2023. – Vol. 2023. – P. 1–26. https://doi.org/10.1155/2023/8899596

9. Bacteriological Analytical Manual (BAM). Chapter 5: *Salmonella* / M. Wang, H. Wang, A. Jacobson [et al.]. – FDA, 2024. – URL: https://www.fda.gov/food/laboratory-methods-food/bam-chapter-5-salmonella (date of access: 31.07.2024).

10. A review of methods for the detection of pathogenic microorganisms / P. Rajapaksha, A. Elbourne, S. Gangadoo [et al.] // Analyst. – 2019. – Vol. 144, № 2. – P. 396–411. https://doi.org/10.1039/C8AN01488D

11. Paniel, N. Detection of *Salmonella* in Food Matrices, from Conventional Methods to Recent Aptamer-Sensing Technologies / N. Paniel, T. Noguer // Foods. – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 371. https://doi.org/10.3390/foods8090371

12. Shen, Y. Biosensors for rapid detection of *Salmonella* in food: A review / Y. Shen, L. Xu, Y. Li // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 149–197. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12662

13. Brainina, K. Z. Hybrid Electrochemical/Magnetic Assay for *Salmonella* Typhimurium Detection / K. Z. Brainina, A. N. Kozitsina, Y. A. Glazyrina // IEEE Sensors Journal. – 2010. – Vol. 10, № 11. – P. 1699–1704. https://doi.org/10.1109/JSEN.2010.2046410

14. D'Aoust, J.-Y. A comparison of standard cultural methods for the detection of foodborne *Salmonella* / J.-Y. D'Aoust, A. M. Sewell, D. W. Warburton // International Journal of Food Microbiology. – 1992. – Vol. 16, № 1. – P. 41–50. https://doi.org/10.1016/0168-1605(92)90124-L

15. Revealing the secrets of PCR / H. Zhang, H. Li, H. Zhu [et al.] // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2019. – Vol. 298. – P. 126924. https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.126924

16. Zhong, J. Isothermal Amplification Technologies for the Detection of Foodborne Pathogens / J. Zhong, X. Zhao // Food Analytical Methods. – 2018. – Vol. 11. – P. 1543–1560. https://doi.org/10.1007/s12161-018-1177-2

17. Choi, D. Sandwich capture ELISA by a murine monoclonal antibody against a genus-specific LPS epitope for the detection of different common serotypes of salmonellas / D. Choi, R. S. Tsang, M. H. Ng // Journal of Applied Bacteriology. – 1992. – Vol. 72, № 2. – P. 134–138. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb01814.x

18. Monoclonal antibody-based cross-reactive sandwich ELISA for the detection of *Salmonella* spp. in milk samples / X. Wu, W. Wang, L. Liu [et al.] // Analytical Methods. – 2015. – Vol. 7, № 21. – P. 9047–9053. https://doi.org/10.1039/C5AY01923K

19. Киселева, Е. П. Новая тест-система для детекции сальмонелл в пище методом конкурентного иммуноферментного анализа / Е. П. Киселева, К. И. Михайлопуло, О. В. Свиридов // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 2025. – Т. 70, № 1. – С. 55–68. https://doi.org/10.29235/1029-8940-2025-70-1-55-68

20. Establishment of indirect ELISA method for *Salmonella* antibody detection from ducks based on PagN protein / S. Hou, S. Wang, X. Zhao [et al.] // BMC Veterinary Research. – 2022. – Vol. 18, № 1. – P. 424. https://doi.org/10.1186/s12917-022-03519-7

21. Production of recombinant flagellin to develop ELISA-based detection of *Salmonella* Enteritidis / S. A. Mirhosseini, A. A. I. Fooladi, J. Amani, H. Sedighian // Brazilian Journal of Microbiology. – 2017. – Vol. 48, № 4. – P. 774–781. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.04.033

22. Gold nanoparticle-based strip sensor for multiple detection of twelve *Salmonella* strains with a genus-specific lipopolysaccharide antibody / W. Wang, L. Liu, S. Song [et al.] // Science China Materials. – 2016. – Vol. 59, № 8. – P. 665–674. https://doi.org/10.1007/s40843-016-5077-0

23. Detecting non-typhoid *Salmonella* in humans by ELISAs: a literature review / K.G. Kuhn, G. Falkenhorst, T. H. Ceper [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 1–7. https://doi.org/10.1099/jmm.0.034447-0

24. Гарбуз, О. С. Лантанидный иммунофлуориметрический анализ: научные основы и технические принципы / О. С. Гарбуз, О. В. Свиридов // ARSmedica. – 2011. – № 13. – С. 51–61.

25. Функционализированные металлохелаты на основе диэтилентриаминтетрауксусной кислоты для химической модификации белков и малых биомолекул / О. С. Куприенко, Л. В. Дубовская, П. С. Шабуня [и др.] // Биоорганическая химия. – 2015. – Т. 41, № 6. – С. 675–685. https://doi.org/10.7868/S013234231506007X

26. Комбинированные системы полимеразной цепной реакции и иммуноанализа с времяразрешенной флуориметрией или мембранной иммунохроматографией для количественного определения ДНК бактерий *Salmonella enterica* / Т. С. Серченя, Е. В. Охремчук, Л. Н. Валентович [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2024. – Т. 60, № 4. – С. 314–325. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-4-314-325

References

1. Lamichhane B., Mawad A. M. M., Saleh M., Kelley W. G., Harrington P. J., Lovestad C. W., Amezcua J., Sarhan M. M., El Zowalaty M. E., Ramadan H., Morgan M., Helmy Y. A. Salmonellosis: An Overview of Epidemiology, Pathogenesis, and Innovative Approaches to Mitigate the Antimicrobial Resistant Infections. *Antibiotics (Basel)*, 2024, vol. 13, no. 1, pp. 76. https://doi.org/10.3390/antibiotics13010076

2. Chlebicz A., Śliżewska K. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2018, vol. 15, no. 5, pp. 863. https://doi.org/10.3390/ijerph15050863

3. Balasubramanian R., Im J., Lee J.-S., Jeon H. J., Mogeni O. D., Kim J. H., Rakotozandrindrainy R., Baker S., Marks F. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2019, vol. 15, no. 6, pp. 1421–1426. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1504717

4. Issenhuth-Jeanjean S., Roggentin P., Mikoleit M., Guibourdenche M., de Pinna E., Nair S., Fields P. I., Weill F.-X. Supplement 2008–2010 (no. 48) to the White–Kauffmann–Le Minor scheme. *Research in Microbiology*, 2014, vol. 165, no. 7, pp. 526–530. https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004

5. Grimont P., Weill F.-X. *Antigenic Formulae of the Salmonella serovars. (9th ed.).* Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella, Institute Pasteur, 2007. 166 p.

6. Chugunova E. O., Tatarnikova N. A., Maul O. G. Antigenic strucrure of *Salmonellas*. *Fundamental'nye Issledovaniya = Fundamental research*, 2014, no. 11–9, pp. 1971–1974 (in Russian).

7. Wang M., Zhang Y., Tian F., Liu X., Du S., Ren G. Overview of Rapid Detection Methods for *Salmonella* in Foods: Progress and Challenges. *Foods*, 2021, vol. 10, no. 10, pp. 2402. https://doi.org/10.3390/foods10102402

8. Mkangara M. Prevention and Control of Human *Salmonella enterica* Infections: An Implication in Food Safety. *International Journal of Food Science*, 2023, vol. 2023, pp. 1–26. https://doi.org/10.1155/2023/8899596

9. Wang M., Znang Y., Tian F., Liu X., Du S., Ren G. *Bacteriological Analytical Manual (BAM). Chapter 5: Salmonella*. FDA, 2024. Available: https://www.fda.gov/food/laboratory-methods-food/bam-chapter-5-salmonella (accessed 31 July 2024).

10. Rajapaksha P., Elbourne A., Gangadoo S., Brown R., Cozzolino D., Chapman J. A review of methods for the detection of pathogenic microorganisms. *Analyst*, 2019, vol. 144, no. 2, pp. 396–411. https://doi.org/10.1039/C8AN01488D

11. Paniel N., Noguer T. Detection of *Salmonella* in Food Matrices, from Conventional Methods to Recent Aptamer-Sensing Technologies. *Foods*, 2019, vol. 8, no. 9, pp. 371. https://doi.org/10.3390/foods8090371

12. Shen Y., Xu L., Li Y. Biosensors for rapid detection of *Salmonella* in food: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 149–197. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12662

13. Brainina K. Z., Kozitsina A. N., Glazyrina Y. A. Hybrid Electrochemical/Magnetic Assay for *Salmonella* Typhimurium Detection. *IEEE Sensors Journal*, 2010, vol. 10, no. 11, pp. 1699–1704. https://doi.org/10.1109/JSEN.2010.2046410

14. D'Aoust J.-Y., Sewell A. M., Warburton D. W. A comparison of standard cultural methods for the detection of foodborne *Salmonella*. *International Journal of Food Microbiology*, 1992, vol. 16, no. 1, pp. 41–50. https://doi.org/10.1016/0168-1605(92)90124-L

15. Zhang H., Li H., Zhu H., Pekárek J., Podešva P., Chang H., Neuzil P. Revealing the secrets of PCR. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, vol. 298, pp. 126924. https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.126924

16. Zhong J., Zhao X. Isothermal Amplification Technologies for the Detection of Foodborne Pathogens. *Food Analytical Methods*, 2018, vol. 11, pp. 1543–1560. https://doi.org/10.1007/s12161-018-1177-2

17. Choi D., Tsang R. S., Ng M. H. Sandwich capture ELISA by a murine monoclonal antibody against a genus-specific LPS epitope for the detection of different common serotypes of salmonellas. *Journal of Applied Bacteriology*, 1992, vol. 72, no. 2, pp. 134–138. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb01814.x

18. Wu X., Wang W., Liu L., Kuang H., Xu C. Monoclonal antibody-based cross-reactive sandwich ELISA for the detection of *Salmonella* spp. in milk samples. *Analytical Methods*, 2015, vol. 7, no. 21, pp. 9047–9053. https://doi.org/10.1039/C5AY01923K

19. Kiseleva E. P., Mikhailopulo K. I., Sviridov O. V. A new test system for *Salmonella* detection in food products by competitive immonoassay. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2025, vol. 70, no. 1, pp. 55–68 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1029-8940-2025-70-1-55-68

20. Hou S., Wang S., Zhao X., Li W., Gao J., Wang Y., Zhang R., Gong L., Jiang S., Zhu Y. Establishment of indirect ELISA method for *Salmonella* antibody detection from ducks based on PagN protein. *BMC Veterinary Research*, 2022, vol. 18, no. 1, pp. 424. https://doi.org/10.1186/s12917-022-03519-7

21. Mirhosseini S. A., Fooladi A. A. I., Aman J. Production of recombinant flagellin to develop ELISA-based detection of *Salmonella* Enteritidis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2017, vol. 48, no. 4, pp. 774–781. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.04.033

22. Wang W., Liu L., Song S., Xu L., Kuang H., Zhu J., Xu C. Gold nanoparticle-based strip sensor for multiple detection of twelve *Salmonella* strains with a genus-specific lipopolysaccharide antibody. *Science China Materials*, 2016, vol. 59, no. 8, pp. 665–674. https://doi.org/10.1007/s40843-016-5077-0

23. Kuhn K. G., Falkenhorst G., Ceper T. H., Dalby T., Ethelberg S., Mølbak K., Krogfelt K. A. Detecting non-typhoid *Salmonella* in humans by ELISAs: a literature review. *Journal of Medical Microbiology*, 2012, vol. 61, no. 1, pp. 1–7. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.04.033

24. Garbuz O. S., Sviridov O. V. Lanthanide immunofluorimetric assay: scientific background and technical principles. *ARSmedica*, 2011, no. 13, pp. 51–61 (in Russian).

25. Kuprienko O. S., Dubovskaya L. V., Shabunya P. S., Fatykhova S. A., Sviridov O. V. Functionalized metal chelates based on diethylenetriaminetetraacetic acids for chemical modification of proteins and small biomolecules. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 607–616. https://doi.org/10.1134/s1068162015060072

26. Serchenya T. S., Akhremchuk K. U., Valentovich L. N., Lapina V. S., Sviridov O. V. Combined systems of polymerase chain reaction and a time-resolved fluorescence immunoassay or membrane immunochromatography for quantitative determination of *Salmonella enterica* bacterial DNA. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2024, vol. 60, no. 4, pp. 314–325 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2024-60-4-314-325

Информация об авторах

Серченя Татьяна Сергеевна – кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: serchenya@iboch.by

Космач Анастасия Александровна – младший научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kosmach_aa@iboch.by

Лапина Виктория Сергеевна – научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lapina@iboch.by

Бакаева Татьяна Николаевна – научный сотрудник. Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tanya.solo@mail.ru

Свиридов Олег Васильевич – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sviridov@iboch.by

Information about the authors

Serchenya Tatyana S. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician V. F. Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: serchenya@iboch.by

Kosmach Anastasia A. – Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician V. F. Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kosmach_aa@iboch.by

Lapina Victoryia S. – Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician V. F. Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lapina@iboch.by

Bakayeva Tatsiana N. – Researcher. Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tanya.solo@mail.ru

Sviridov Oleg V. – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician V. F. Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sviridov@iboch.by

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

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

УДК: 544.02+665.7
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-154-164

Поступила в редакцию 06.09.2024
Received 06.09.2024

С. В. Василевич, Е. А. Шапорова, С. О. Стойко

Белорусская государственная академия авиации, Минск, Республика Беларусь

ИЗМЕНЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА АВИАЦИОННЫХ МАСЕЛ ПРИ ИХ ТЕРМОКОНВЕРСИИ

Аннотация. Представлены результаты экспериментальных исследований изменения химического состава авиационных масел при их термоконверсии. В качестве объектов исследований выступают авиационные масла, широко применяемые в авиационной отрасли Республики Беларусь: МС-8П, ТУРБОНИКОЙЛ 98 (ТН 98) и ТУРБОНИКОЙЛ 600 (ТН 600). Приведено описание условий эксплуатации масел, включая термические режимы. Отмечено, что хотя рассматриваемые масла обладают термической стабильностью в широком температурном интервале, на различных этапах эксплуатации они подвергаются перегревам, приводящим к количественному изменению углеводородного состава, что может способствовать значительному снижению смазывающих свойств, образованию и накоплению механических загрязнений в узлах трения, образованию дефектов и разрушению элементов узлов трения. В ходе исследования определялся химический состав исходных масел, после чего масла прогревались в течение определенного периода. Температурные режимы нагрева выбраны в диапазоне от максимальных рабочих температур, в которых используются эти масла, до минимальных температур вспышки. Для удобства компоненты масел были разделены на восемь групп компонентов. Представлен анализ изменения процентного содержания групп компонентов исследованных масел при их прогреве. Показано влияние времени нагрева на компонентный состав указанных образцов. Полученные результаты могут быть полезны при моделировании работы узлов трения авиационных двигателей и прогнозировании изменений показателей качества масел в условиях их эксплуатации.

Ключевые слова: авиационные масла, химический состав, газовая хромато-масс-спектрометрия, термоконверсия

Для цитирования. Василевич, С. В. Изменение химического состава авиационных масел при их термоконверсии / С. В. Василевич, Е. А. Шапорова, С. О. Стойко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 154–164. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-154-164

S. V. Vasilevich, E. A. Shaporova, S. O. Stoiko

Belarusian State Aviation Academy, Minsk, Republic of Belarus

CHANGES IN THE CHEMICAL COMPOSITION OF AVIATION OILS DURING THEIR THERMAL CONVERSION

Abstract. The paper describes experimental studies of changes in the chemical composition of aviation oils during their thermal conversion. Aviation oils widely used in the aviation industry of the Republic of Belarus were taken as research objects: MS-8P, TURBONIKOIL 98 (TN 98) and TURBONIKOIL 600 (TN 600). A description of the operating conditions of oils, including thermal conditions, is provided. It is noted that, although the oils in question are thermally stable over a wide temperature range, at various stages of operation they might be overheated, leading to a quantitative change in the hydrocarbon composition. This can lead to a significant decrease in lubricating properties, the formation and accumulation of mechanical impurities in the friction unit, the formation of defects, and destruction of friction unit elements. A description of the methodology for determining the quantitative and qualitative analysis is presented. During the study, the chemical composition of the starting oils was determined, after which the oils were heated for a certain period of time. Warm-up temperatures were selected from the maximum operating temperatures at which these oils are used to the minimum flash points. For convenience, the oil components were divided into eight groups of components. An analysis of changes in the percentage of groups of components of the studied oils during their heating is presented. The effect of heating time on the component composition of these samples is shown, esters, additives and other organic compounds are determined. The results obtained can be useful in modeling the operation of friction units of aircraft engines and predicting changes in oil quality indicators under operating conditions.

© Василевич С. В., Шапорова Е. А., Стойко С. О., 2025

Keywords: aviation oils, chemical composition, gas chromatography-mass spectrometry, thermal conversion

For citation. Vasilevich S. V., Shaporova E. A., Stoyko S. O. Changes in the chemical composition of aviation oils during their thermal conversion. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series,* 2025, vol. 61, no. 2, pp. 154–164 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-154-164

Введение. Авиационные масла применяются для смазки двигателей и редукторов силовых установок летательных аппаратов. Они работают при разных режимах трения, высоких температурах, нагрузках, скоростях, в контакте с различными конструкционными материалами, в условиях высокой аэрации [1–6]. Так, современные газотурбинные двигатели характеризуются жесткими условиями работы: высокие температуры – до 300 °С и выше, большие частоты вращения турбин – 12 000–20 000 мин$^{-1}$. Напряженность работы масла в таких условиях эксплуатации газотурбинных двигателей определяется количеством тепла, которое необходимо отвести от поверхностей трения деталей, и при прочих равных условиях характеризуется скоростью прокачивания масла через двигатель [6–9]. Термическая стабильность масел определяется в значительной степени химическим составом и его изменением с течением времени при нагреве. В связи с этим влияние состава масел на их физико-химические свойства интересуют многих исследователей [10–18]. Кроме того, об изменении состава масел в процессе эксплуатации важно знать с точки зрения регенерации моторных масел для авиационных поршневых, карбюраторных и дизельных двигателей [19, 20].

В ходе технической эксплуатации авиационных газотурбинных двигателей применяют различные минеральные и синтетические масла, характеризующиеся пологими вязкостно-температурными свойствами, сравнительно высокой термостабильностью, низкой окисляемостью при взаимодействии с кислородом воздуха. Настоящая работа посвящена анализу термостабильности авиационных масел нефтяного (МС-8П) и синтетического (ТН 98, ТН 600) происхождения, широко использующихся при эксплуатации авиационной техники в Республике Беларусь.

Описание исследуемых масел. Авиационное масло МС-8П – наиболее широко применяемое масло на нефтяной основе, содержащее комплекс высокоэффективных присадок. Оно разработано для замены масел МК-8 и МК-8П [21]. Авиационное масло МС-8П применяется для турбореактивных двигателей дозвуковых и сверхзвуковых самолетов (Ил-62, Ил-76, Ил-86, Ту-134, Ту-154, Як-40, Су-25), а также в составе маслосмесей в турбовинтовых двигателях самолетов (Ан-12, Ан-22, Ан-24, Ан-30, Ан-32, Ил-22), широко применяемых в гражданской и государственной авиации СНГ [22].

Авиационное масло ТН 98 – синтетическое масло на основе загустевшего синтетического сложноэфирного масла с набором присадок для повышения антикоррозионных и антиокислительных качеств. ТН 98 применяется в газотурбинных силовых установках и трансмиссиях вертолетов [23], для турбовальных двигателей вертолетов Ми-2, Ми-8, Ми-24, а также главных редукторов вертолетов Ми-8.

Авиационное масло ТН 600 – синтетическое смазочное масло, которое представляет из себя комбинацию из сложных эфиров, используемых в качестве основы, и пакета присадок, включающего антиокислительные, противоизносные, антипенные и антикоррозионные присадки [24]. ТН 600 разработано для газотурбинных двигателей и вспомогательного оборудования, используемых в самолетах и вертолетах в военной и гражданской авиации [24]. В авиации стран СНГ авиационное масло ТН 600 применяется для двигателей самолетов Бе-200, Ан-148, Ан-158, Ан-178, а также Ту-204, Ил-76МФ, Ил-76-ТФ, Ил-76-МД-90А, Ил-78МК-90, Ил-96 как заменитель масла ИПМ-10 [24]. Масло ТН 600 используется для двигателей CFM56 различных модификаций [24], устанавливаемых на транспортные самолеты типа Boeing 737, широко применяемых в гражданской авиации Республики Беларусь.

Методика и результаты исследований. Поскольку точный состав масел, применяемых в авиационной технике, в открытом доступе не представлен, для анализа влияния эксплуатационных режимов на свойства масел были проведены соответствующие исследования.

Так, в ходе работы определялся химический состав авиационных масел МС-8П, ТН 600 и ТН 98, а также изменение состава масел при их нагреве.

Максимальные температуры испытаний образцов перечисленных типов масел были выбраны в диапазоне от максимальных рабочих температур, в которых используются эти масла, до минимальных температур вспышки [21, 23, 24]. Температуры испытаний следующие: для масла МС-8П – 135°С, для масел ТН 98 и ТН 600 – 200 °С. Нагрев проводился при изотермических условиях с применением муфельной печи SNOL7,2/1300. После нагрева образцы масел вместе с контрольными (не подвергаемыми нагреву) образцами масел исследовались на предмет определения их химического состава.

Определение кислотности водных растворов проводили с использованием pH-метра HANNA HI 9321. Взвешивание навесок образцов проводили на весах Ohaus Pioneer (Ohaus Corporation, США) с точностью 0,0001 г. Класс точности: (I) специальный.

Для качественного и количественного анализа образцов авиационных масел использовали метод газовой хромато-масс-спектрометрии. Температурный градиент: 80 °С (выдержка 3 мин), с 80 до 300 °С со скоростью 10 °С/мин, 300 °С (выдержка 20 мин). Идентификацию соединений проводили с помощью библиотеки масс-спектров NIST17 в режиме полного сканирования масс-детектора (SCAN) по временам удерживания компонентов. Для анализа использовали газовый хроматограф Agilent 7890A с капиллярной колонкой Agilent J&W DB-5MS- UI(30 мм × 0,25 мм × × 0,25 мкм) (Part No. 122-5522UI). Газ-носитель: гелий (скорость потока – 1 мл/мин). Объем вводимой пробы – 1 мкл. Для детектирования компонентов применялся масс-селективный спектрометр Agilent 5975C с ионизацией электронным ударом, энергия ионизации – 70 эВ, температура ионного источника – 230 °С, температура квадруполя – 150 °С. В случае качественного анализа экстрактов идентификацию соединений проводили по времени удерживания с помощью библиотеки масс-спектров NIST 98 в режиме полного набора ионов масс-детектора. С целью повышения избирательности и чувствительности метода количественный анализ экстрактов проводили при работе масс-селективного детектора в режиме мониторинга выбранных ионов. Основные параметры хроматографического метода идентичны при проведении качественного и количественного анализов.

В ходе измерения навеску авиационного масла массой 0,10 г помещали в стеклянную колбу и добавляли 10-кратный избыток дихлорметана, полученную смесь хроматографировали.

На рис. 1 представлены хроматограммы исходных масел ТН 600, ТН 98, МС-8П, а также после прогрева данных масел при указанных выше температурах в течение 100 ч масел ТН 600, ТН 98, МС-8П. Хроматограммы масел, прогретых в течение 5, 20, 30 и 50 ч не приведены в связи с ограниченным объемом статьи.

В табл. 1 представлены результаты хроматографического анализа масла ТН 600. Указанное авиационное масло содержит коррозионный ингибитор (N-фенил-1-Нафталинамин), сложные эфиры, антиоксиданты (*трет*-октилдифениламин и др.).

Процентное содержание компонентов масел было посчитано методом нормирования (метод внутренней нормализации), применение которого основано на предположении, что на хроматограмме зарегистрированы все вещества, входящие в состав анализируемой смеси и что доля площади (высоты) каждого пика от суммы площадей (высот) всех пиков соответствует содержанию вещества в массовых процентах. Процентное содержание вещества в анализируемой смеси рассчитывалось путем определения площади соответствующего пика как процентной части общей площади всех пиков, за исключением пиков, соответствующих растворителям или реактивам, подвижной фазе или матрице образца.

В связи с большим количеством определяемых компонентов для удобства анализа компоненты были разделены на 8 групп: 1 – алканы, гомологи бензола; 2 – кислородсодержащие соединения (кислоты, эфиры, спирты, кетоны); 3 – амины; 4 – соединения с гетероциклами (кроме кислородсодержащих); 5 – N-, S-, P-содержащие углеводороды (не входящие в группу 4); 6 – кислородсодержащие гетероциклы; 7 – полициклические углеводороды; 8 – N-, S-, P-, Me-, B-, Г-содержащие соединения, не вошедшие в другие группы.

К группе 1 отнесены алканы и ароматические соединения на основе бензола и его гомологов, не содержащие гетероатомов, как углеводороды, являющиеся основой нефтяных масел,

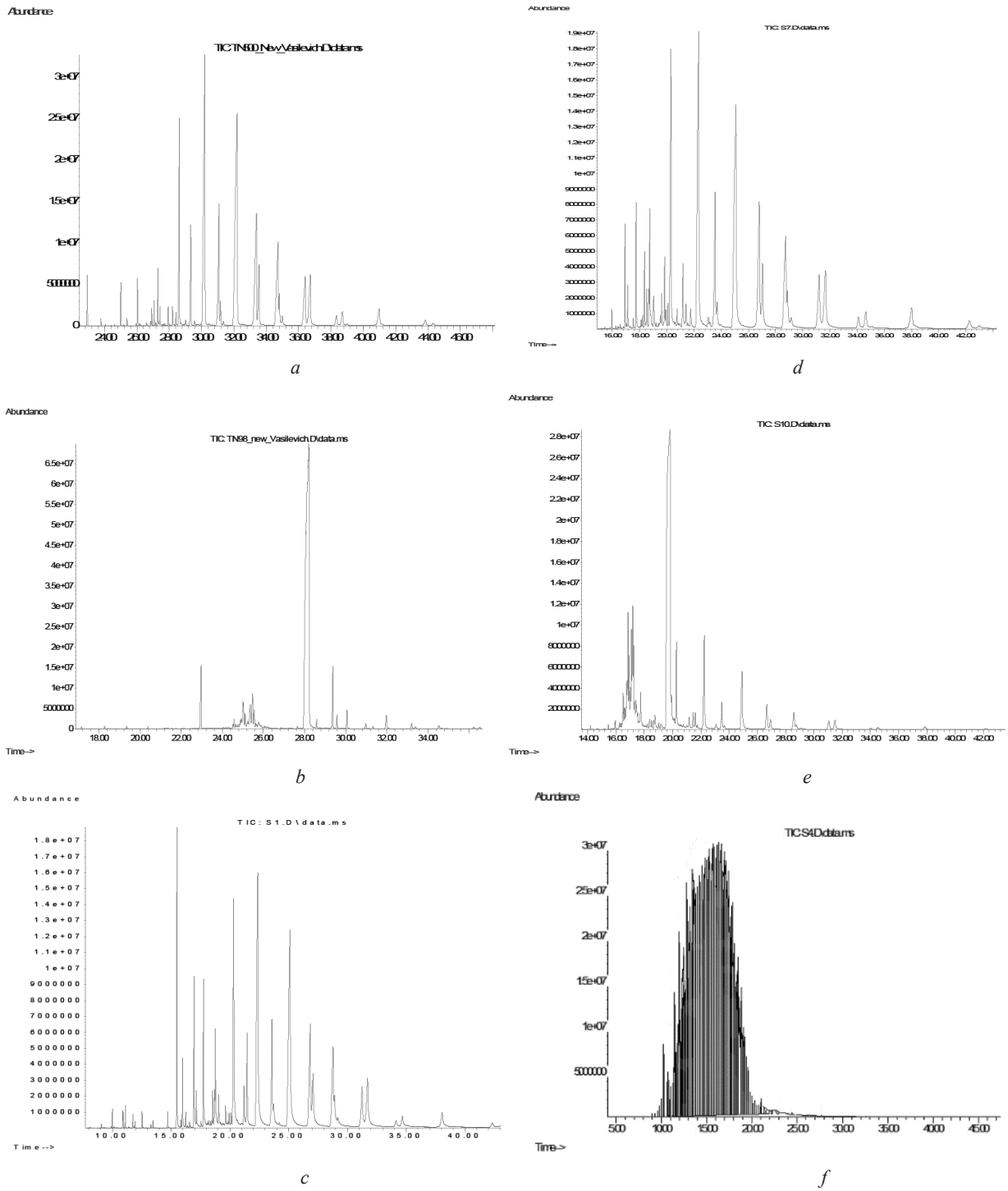


Рис. 1. Хроматограммы исходных авиационных масел ТН 600 (*a*), ТН 98 (*b*) и МС-8П (*c*), а также обработанных в течение 100 ч авиационных масел ТН 600 (*d*), ТН 98 (*e*) и МС-8П (*f*)

Fig. 1. Chromatograms of the original aviation oils TN 600 (*a*), TN 98 (*b*) and MS-8P (*c*), as well as aviation oils TN 600 (*d*), TN 98 (*e*) and MS-8P (*f*) treated for 100 h

Таблица 1. **Компонентный состав авиационного масла ТН 600**

Table 1. **Component composition of aviation oil TN 600**

Соединение	%
N-фенил-1-нафталинамин -	1,0953
S-*трет*-бутиловый эфир 5-оксогексантиоевой кислоты	0,2030
Трет-октилдифениламин	0,0324
Пропинальдегид пропилгидразон	0,0228
Трифенилфосфат	0,8606
Винилтриэтилсилан	0,0248
Ангидрид гептановой кислоты	27,8656
2,3,4-триметоксибензиламин	0,0442
(1-метилэтил)фенилдифениловый эфир фосфорной кислоты	1,3336
2,4,6-трихлорфениловый эфир валериановой кислоты	0,0232
Трис(3-метилфенил) эфир фосфорной кислоты	0,0599
Транс-2-гексенил валерат	0,1203
4-трифторметил-6-метил-1,3-дифенил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин	0,4817
1-(1-метилэтенил)-4-(1-метилэтил)-бензол	0,5481
Валериановый ангидрид	1,0578
Капролактам	0,061427
1-(1-метилэтенил)-3-(1-метилэтил)-бензол	0,4377
4-деканон	0,0293
Три(2-изопропилфенил)эфир фосфорной кислоты	0,0402
N-[4-(4-метил-1-фталазинилокси)фенил]-ацетамид	0,4511
N-фенил-P,P,P-три-м-толил-фосфинимид	0,0215
Дибутилитаконат	0,2677
5-этил-2,4-гептандион	7,4142
8-этокси-4,5-дигидро-1-[(4-изопропилфенил)имино]-4,4-диметил-1Н-[1,2]дитиоло[3,4-c]хинолин	0,1664
4-октил-N-(4-октилфенил)-бензоламин	3,9127
4,4-диметилоксазолина (dmox) производное 10,12-трикозадииновой кислоты	0,7434
1,5-дигидро-4-метокси-2Н-пиррол-2-он	0,0488
4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-N-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенил]-бензоламин	0,0353
1-(3-этокси-2-метил-акрилоил)-3-(2-гидрокси-этил)-мочевина	27,8155
Фенилметил-3-ацетил-2,4-бис (ацетиламино) -2,4,6-тридеокси-β-L-идопиранозид	0,0614
3-(триметилсилил)-2-пропин-1-ол	6,3452
5-бутилдигидро-2(3Н)-фуранон	1,2601
5,6,12,13-тетрагидро-5,12-дифенил- дибенз[a,h]антрацен	0,1613
6-аза-б-гомо-5α-холестано[6,7-d]тетразол	0,0668
3,20-бис[(1-метилэтилиден)амино]-(3β)-прегнан-18-ол	3,2026
2,8-диметил-4,6-нонандион	1,4214
Метиловый эфир 2-аллилпент-4-еновой кислоты	10,6584
2-циано-3-[4-(4-метил-3-фуроксанилметокси)фенил-этиловый эфир пропионовой кислоты	1,1137
цис-3,4-диметил-2-фенилтетрагидро-1,4-тиазин	0,1081
Циклобутанон оксим	0,1817
Диэтилбис(триметилсилиловый) эфир кремниевой кислоты	0,0544

характеризующиеся стабильностью против окисления, термической устойчивостью, вязкостно-температурными и противоизносными свойствами, восприимчивостью к присадкам.

Кислородсодержащие соединения выделены в отдельную группу 2, так как в синтетических маслах они (в виде эфиров) составляют основу; в минеральном масле – это в основном продукты окисления.

В группы 3, 4 и 5 входят N, S, P-содержащие углеводороды, составляющие в основном антикоррозионные, антиокислительные (группа 3), моющее-диспергирующие (группа 4) и противоизносные, вязкостные (группа 5) присадки. Разделение, конечно, условное, но, тем не менее, позволяет говорить об изменениях и выработке присадок в процессе эксплуатации.

В группы 6, 7 и 8 вошли соединения, представляющие собой углеводороды присадок и фактические смолы, способствующие образованию смолистых веществ в процессе эксплуатации.

Было определено, что после прогрева масла ТН 600 в течение 5 ч при температуре 200 °С компонентный состав оставался идентичен исходному и содержал коррозионный ингибитор (N-фенил-1-нафталинамин), сложные эфиры и антиоксиданты (*трет*-октилдифениламин и др.). На рис. 2 приведены данные процентного содержания групп компонентов для исходного масла ТН 600 и для образцов масла, подвергнутых прогреву в течение 5, 20, 30, 50 и 100 ч. Видно, что при нагреве в течение 5 ч происходило снижение содержания компонентов группы 2 и значительное увеличение содержания компонентов группы 8. После прогрева в течение 20 ч при температуре 200 °С компонентный состав также не менялся, однако наблюдалось изменение относительного содержания соединений. Так, уменьшалось содержание алифатических, ароматических, алкилированных кислородсодержащих соединений, алифатических и ароматических аминов (группы 2 и 3). Содержание соединений с гетероциклами и алифатических и ароматических соединений, содержавших N, S, P (группы 4 и 5), увеличилось. Содержание остальных компонентов примерно осталось без изменений.

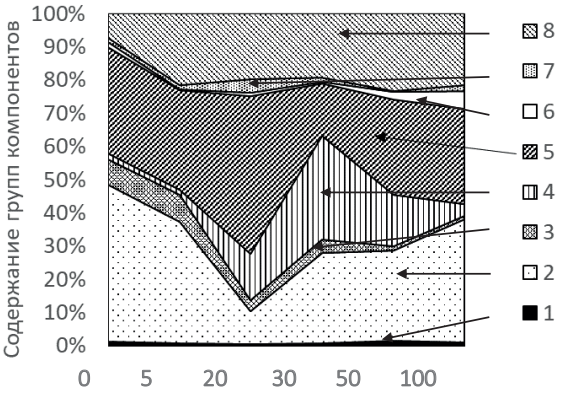


Рис. 2. Динамика изменения групп масла ТН-600

Fig. 2. Dynamics of changes of TN-600 oil groups

При прогреве авиационного масла ТН 600 в течение 30 ч при температуре 200 °С компонентный состав изменился, в его составе появились более высокомолекулярные соединения, такие как 3,7-диметил-4,6-нонандион; (RS)-4-амино-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота, метиловый эфир N-диметиламинометиленкарбоновой кислоты; 6-метил-2-(4-метилфенил)-7-(2,4,5-триметилфенилметил)индолизин; S-*трет*-бутиловый эфир 5-оксогексантиоевой кислоты; 1-(1-оксо-5,8,11,14-эйкозатетраенил)-пирролидин; пирролидид 11-фенилундекановой кислоты; пиперидин-2,5-дион. Наблюдалось значительное снижение компонентов групп 1, 5 и 7 и увеличение содержания компонентов групп 2 и 4.

После прогрева масла ТН 600 в течение 50 ч компонентный состав не менялся относительно масла, прогретого в течение 30 ч. Было заметно незначительное изменение относительного содержания соединений (содержание компонентов групп 1, 5, 6 и 8 увеличивалось, групп 3, 4 и 7 – уменьшалось).

После прогрева масла ТН 600 в течение 100 ч при температуре 200 °С оно содержало коррозионный ингибитор (N-фенил-1-нафталинамин), сложные эфиры и антиоксиданты (*трет*-октилдифениламин и др.). Установлено, что происходило уменьшение относительного содержания низкомолекулярных соединений. Значительно увеличилось содержание компонентов группы 2 и снизилось содержание компонентов группы 4.

В результате хроматографического анализа исходного авиационного масла ТН 98 (табл. 2) установлено, что основными компонентами являлись сложные эфиры (2-этилгексиловый эфир октановой кислоты; 2-этилгексиловый эфир декановой кислоты; 2-этилгексилгептиловый эфир адипиновой кислоты; диоктиловый эфир гександиовой кислоты; бис(2-этилгексиловый) эфир гександиовой кислоты и др.), коррозионный ингибитор (N-фенил-1-нафталинамин), пластификатор (диоктиладипинат), антиоксиданты (4-октил-N-(4-октилфенил)-бензоламин) и другие присадки.

Компоненты данного масла также были сгруппированы на 8 указанных выше групп. Прогрев масла ТН 98 проводился в течение 20, 50 и 100 ч.

На рис. 3 показана динамика изменения процентного состава содержания групп компонентов масла ТН 98 при его прогреве.

Было определено, что после прогрева масла в течение 20 ч при температуре 200 °С компонентный состав идентичен исходному, также содержит коррозионный ингибитор (N-фенил-1-нафталинамин), сложные эфиры и антиоксиданты (*трет*-октилдифениламин и др.). При этом

Таблица 2. **Компонентный состав исходного авиационного масла ТН 98**

Table 2. **Component composition of the original aviation oil TN 98**

Соединение	%
2-этилгексиловый эфир октановой кислоты	0,0977
2-пентиловый эфир2,4-дифторбензойной кислоты	0,0934
2-этилгексиловый эфир декановой кислоты	0,0807
N-фенил-1-нафталинамин	3,3582
2-этилгексилгептиловый эфир адипиновой кислоты	0,0749
Диоктиловый эфир гександиовой кислоты	0,3873
бис(2-этилгексиловый) эфир гександиовой кислоты	2,1256
Диоктиладипинат	1,7561
2-этилгексил октиловый эфир адипиновой кислоты	4,8215
Циклогептил октиловый эфир адипиновой кислоты	4,2045
2-этилгексил ниловый эфир адипиновой кислоты	0,1834
(1-метилэтил)фенилдифениловый эфир фосфорной кислоты	0,1227
2,4-диметилпент-3-ил октиловый эфир адипиновой кислоты	0,1331
Изогексилоктиловый эфир адипиновой кислоты	0,1082
бис(2-этилгексиловый) эфир декандиовой кислоты	74,0091
Валериановый ангидрид	0,4393
4-октил-N-(4-октилфенил)-бензоламин	3,4379
бис(2-этилгексиловый) эфир додекандиовой кислоты	0,681
1-(3-этокси-2-метил-акрилоил)-3-(2-гидрокси-этил)-мочевина	1,4319
3-(триметилсилил)-2-пропин-1-ол	0,3271
Пирролидид 11-фенилундекановой кислоты	1,0865
Пирролидид 13-фенилтридекановой кислоты	0,3167
Пирролидид 18-фтороктадекановой кислоты	0,1659
Капролактам	0,1705

процентное содержание компонентов значительно изменилось (увеличилось содержание компонентов групп 1, 4–8 и снизилось – групп 2 и 3).

После прогрева масла ТН 98 в течение 50 ч при температуре 200 °С компонентный состав идентичен исходному, однако появились новые соединения, такие как 1,3,5-триметил-2-(1-метилэтенил)бензол; 2,3,7-триметилоктан; нонил-2-октиловый эфир адипиновой кислоты; 2-оксооктановая кислота; 2-метил-3-нонанон; N-диметиламинометиленбутиловый эфир DL-3-аминоизомасляной кислоты; метсуксимид; креатинин; 5-амино-2-метилтио-тиазоло[4,5-d]пиримидин-7(6H)-он; ди(2-метилпент-3-ил)эфир янтарной кислоты; 2-(4-нитрофенил)-4,6-дифенилпиримидин; 2-этилгексил изогексиловый эфир сернистой кислоты; 5,6,12,13-тетрагидро-5,12-дифенил-дибенз[a,h] антрацен; триаллилэтоксисилан; 1-метокси-3-метил-2-гексен.

Содержание групп компонентов менялось относительно масла, прогретого в течение 30 ч. Наблюдалось снижение содержания компонентов групп 6 и 7 (при этом содержание группы 6 приблизилось к нулю).

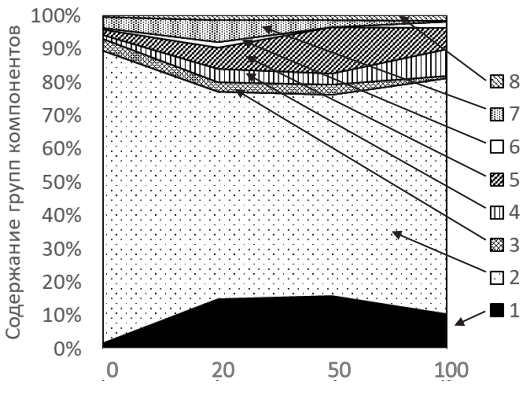


Рис. 3. Динамика изменения групп масла ТН-98

Fig. 3. Dynamics of changes of TN-98 oil groups

После прогрева масла ТН 98 в течение 100 ч при температуре 200 °С увеличилось содержание высокомолекулярных веществ и уменьшилось – низкомолекулярных. Снизилось содержание компонентов групп 1, 3, 5 и 7 и увеличилось – групп 2, 4, и 8.

В результате хроматографического анализа исходного авиационного масла МС-8П (табл. 3) установлено, что основными компонентами являлись продукты нефтепереработки (α-метилстирол циклогептан и др.), сложные эфиры (октиловый эфир гептановой кислоты, пропиловый эфир гептановой кислоты, гептиловый эфир гептановой кислоты, 2-этилгексиловый эфир пентановой кислоты и др.), коррозион-

ный ингибитор (N-фенил-1-нафталинамин-), антиоксиданты (*трет*-октилдифениламин; 4-октил-N-(4-октилфенил)-бензоламин) и другие присадки.

Компоненты данного масла также были сгруппированы на 8 указанных выше групп.

Прогрев масла МС-8П проводился при температуре 135 °С в течение 10, 20, 50 и 100 ч. Было определено, что уже после прогрева масла в течение 10 ч при температуре 135 °С компонентный состав значительно изменился (рис. 4). Увеличилось содержание компонентов группы 1 и снизилось содержание групп 2–4, 6 и 7 (при этом компоненты групп 3 и 4 после 20 ч прогрева почти исчезли). Содержание групп 5 и 8 изменилось незначительно.

Установлено, что в результате термической конверсии в течение 10 ч при 135 °С в авиационном масле МС-8П образовались сложно разделяемые полимеры. Основными компонентами после прогрева являлись продукты нефтепереработки (тридекан; 1-метил-нафталин; (1-метилэтил)-циклогексан; 1,2,3,4-тетрагидро-1,1,6-триметил-нафталин; 2,6,10-триметилдодекан; циклогексадекан; 3-метилгексадекан и др.), сложные эфиры (бутилгептадециловый эфир сернистой кислоты; 2-пропилтетрадециловый эфир сернистой кислоты; гексадециловый эфир трихлоруксусной кислоты и др.), коррозионный ингибитор (N-фенил-1-нафталинамин-), пластификатор (диоктиладипинат), антиоксиданты (4-октил-N-(4-октилфенил)-бензоламин) и другие присадки.

Таблица 3. **Компонентный состав исходного авиационного масла МС-8П**

Table 3. **Component composition of the original aviation oil MS-8P**

Соединение	%
Пропиловый эфир гептановой кислоты	0,0259
Пропиловый эфир гептановой кислоты	0,0833
2-этилгексиловый эфир пентановой кислоты	0,0175
2-метил-5-ундеканон	0,0308
Октиловый эфир гептановой кислоты	0,2709
2-тридеканон	0,0246
Гексиловый эфир октановой кислоты	0,2133
Бутилкаприлат	0,1955
2-метилбутиловый эфир гептановой кислоты	0,2735
Пентиловый эфир деканової кислоты	0,2191
Изобутил-2-этилгексиловый эфир угольной кислоты	0,103
2-гексанолдеканоат	0,2228
Циклогептан	0,0543
2-этилгексиловый эфир деканової кислоты	0,0947
Транс-2-гексенилвалерат	3,6266
N-фенил-1-нафталинамин	7,8649
8-фенилхинолин-6-карбоксальдегид	0,1417
Гексилнониловый эфир сернистой кислоты	1,0896
Трет-октилдифениламин	0,2249
3-C-[1-(карбоксиокси)этил]-4,6-дидезокси-3,3-метил внутримолекулярный эфир (S)-β-D-рибо-гексопиранозид	0,0428
Додецилгексиловый эфир сернистой кислоты	0,0852
Трифенилфосфат	3,1154
1,5-дигидро-4-метокси-2H-пиррол-2-он	2,5888
(R)-2-(1,1-диметилэтил)-6-метил-4H-1,3-диоксин-4-он	0,1066
(1-метилэтил)фенилдифениловый эфир фосфорной кислоты	3,391
1,2,3,4-тетрагидро-5,7-диметилнафталин	0,0284
Капролактам	6,221
Октиловый эфир 3-фенилпропилбутилфосфоновой кислоты	0,1099
Винилтриэтилсилан	0,0805
3-метил-2-(4-метил-3-нитрофенил)-индол	0,0837
Метсуксимид	0,6152
N-этил-сфинганин метанборонат	0,6431
Валериановый ангидрид	2,1701
1,2,3,4-тетрагидро-1,5-диметил-нафталин	0,6845

Окончание табл. 3

Соединение	%
1-(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)-этанон	0,0793
N-диметиламинометиленметиловый эфир (RS)-4-амино-3-(4-хлорфенил)бутановой кислоты	0,0586
α-метилстирол	0,4407
1-(1-метилэтенил)-3-(1-метилэтил)-бензол	0,2418
3-нитрофениловый эфир гептановой кислоты	0,2656
цис-1,1,2,6-тетраметилсилациклогексан	9,7239
(+)-*транс*-3,4-Диметил-2-фенилтетрагидро-1,4-тиазин	0,0559
4-октил-N-(4-октилфенил)-бензоламин	2,7147
1-(3-этокси-2-метил-акрилоил)-3-(2-гидрокси-этил)-мочевина	32,8539
N-диметиламинометиленбутиловый эфир DL-3-аминоизомасляной кислоты	4,447
2,2-диметил-, 2,2-бис[(2,2-диметил-1-оксопропокси)метил]-1,3-пропандииловый эфир пропановой кислоты	0,8333
5,6,12,13-тетрагидро-5,12-дифенил-дибенз[a,h]антрацен	0,1026
Метиловый эфир 2-аллилпент-4-еновой кислоты	8,9115
3,4-диметил-5-гидрокси-изоксазол	0,6167
Дихлордецилметилсилан	2,8797
1-метокси-3-метил-2-гексен	0,6798
Ангидрид гептановой кислоты	0,3514

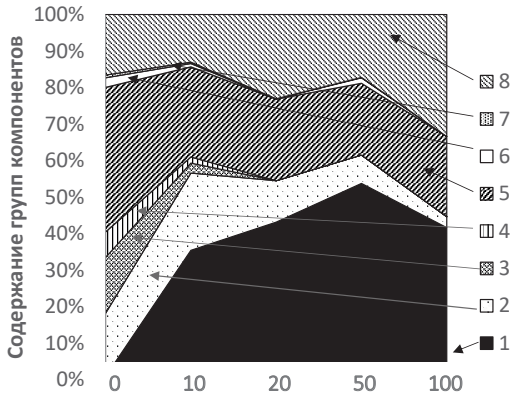


Рис. 4. Динамика изменения групп масла МС-8П

Fig. 4. Dynamics of changes of MS-8P oil groups

В результате хроматографического анализа авиационного масла МС-8П, выдержанного в течение 20 ч при 135 °С, установлено, что основными компонентами являлись продукты нефтепереработки (тетрадекан; ундекан, 17-пентатриаконтен и др.), сложные эфиры (*трис*(3-метилфенил) эфир) фосфорной кислоты, октакозилгептафторбутират, дотриаконтилтрифторацетат и др.), одноатомные спирты (*н*-тетракозанол-1 и др.) и другие добавки.

При нагреве масла МС-8П в течение 50 ч состав его почти не менялся относительно масла, прогретого в течение 20 ч.

Было определено, что повышение температуры применяемого масла привело к снижению содержания низкомолекулярных соединений, увеличению – веществ с большей молекулярной массой. При термической конверсии минерального авиационного масла МС-8П наблюдалось выпадение нерастворимых высокомолекулярных соединений (полимеров), в результате чего хроматограммы образцов представляли собой неразделенные пики (см. рис. 1, *ƒ*).

Проведенные исследования изменения химического состава авиационных масел показали, что термические нагрузки оказывают негативное влияние на их термостабильность.

Полученные результаты могут быть полезны при моделировании работы узлов трения авиационных двигателей и прогнозировании изменений показателей качества масел в условиях их эксплуатации.

Список использованных источников

1. Study on rheological properties of aviation lubricating oil under conditions of heavy load, high speed, and high temperature / Z. Li, X. Zhao, D. Zheng [et al.] // Industrial Lubrication and Tribology. – 2019. – Vol. 71, № 4. – P. 525–531. https://doi.org/10.1108/ILT-09-2018-0345

2. Study of thermal-oxidative stability of synthetic oils for aircraft gas turbine engines and helicopter gearboxes / L. S. Yanovskiy, V. M. Ezhov, M. A. Ilina, K. V. Sharanina // Мир нефтепродуктов. – 2021. – № 2. – С. 52–56. https://doi.org/10.32758/2071-5951-2021-0-2-52-56

3. Dellis, P. S. The automated spectrometric oil analysis decision taking procedure as a tool to prevent aircraft engine failures / P. S. Dellis // Tribology in Industry. – 2019. – Vol. 41, № 2. – P. 292–309. https://doi.org/10.24874/ti.2019.41.02.15

4. Trendak, M. Influence of oil service life on selected performance parameters of an aircraft piston engine / M. Trendak, J. Czarnigowski // Combustion Engines. – 2023. – Vol. 194, № 3. – P. 78–83. https://doi.org/10.19206/CE-168334.

5. Диагностика авиационных двигателей путем оценки металлической загрязненности масел / К. И. Грядунов, А. Н. Козлов, М. Л. Немчиков, И. С. Мельникова // Высокие технологии гражданской авиации. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 35–44. https://doi.org/10.26467/2079-0619-2019-22-3-35-44.

6. Determination of service life of aviation oils / V. G. Kuznetsov, G. T. Novosartov, A. I. Echin [et al.] // Chemistry and Technology of Fuels and Oils. – 1985. – Vol. 21. – P. 596–598. https://doi.org/10.1007/BF00730134

7. Некоторые пути совершенствования двигателей и энергоустановок марки «НК». Часть 1 / В. А. Алтунин, К. В. Алтунин, М. Р. Абдуллин [и др.] // Тепловые процессы в технике. – 2021. – Т. 13, № 12. – С. 530–542. https://doi.org/-10.34759/tpt-2021-13-12-530-542

8. Проблемы систем смазки авиационных двигателей / В. А. Алтунин, К. В. Алтунин, М. В. Львов [и др.] // Тепловые процессы в технике. – 2021. – Т. 13, № 8. – С. 357–384. https://doi.org/10.34759/tpt-2021-13-8-357-384

9. Экспериментальная установка для исследования влияния электростатических полей на теплообмен и процесс осадкообразования в моторном авиационном масле при его вынужденной конвекции / В. А. Алтунин, М. В. Львов, А. А. Щиголев [и др.] // Известия высших учебных заведений. Машиностроение. – 2023. – № 7. – С. 113–123. https://doi.org/10.18698/0536-1044-2023-7-113-123

10. Термоконверсия авиационных масел / Е. А. Шапорова, С. В. Василевич, С. О. Стойко, В. В. Щур // Научный вестник МГТУ ГА. – 2023. – Т. 26, № 5. – С. 65–80. https://doi.org/10.26467/2079-0619-2023-26-5-65-80

11. Результаты экспериментальных исследований тепловых процессов в условиях вынужденной конвекции моторного авиационного масла марки МС-20 / В. А. Алтунин, М. В. Львов, А. А. Юсупов [и др.] // Инженерный журнал: наука и инновации. – 2023. – № 6. – С. 1–20. https://doi.org/10.18698/2308-6033-2023-6-2285

12. Johnson, D. W. Turbine engine lubricant and additive degradation mechanisms / D. W. Johnson // Aerospace Engineering / ed. G. Dekoulis. – IntechOpen, 2018. https://doi.org/10.5772/intechopen.82398

13. Термическое разложение основы авиационного синтетического смазочного масла / Nan Wu, Zhimin Zong, Yiwei Fei, Jun Ma [et al.] // Нефтехимия. – 2018. – Т. 58, № 2. – С. 208–214. https://doi.org/10.7868/S0028242118020132

14. Johnson, D. W. Turbine engine lubricant and additive degradation mechanisms / D. W. Johnson // Recent Progress in Some Aircraft Technologies / ed. R. K. Agarwal. – IntechOpen, 2016. https://doi.org/10.5772/62394

15. Исследование влияния структуры сложноэфирных основ на термоокислительную стабильность масел / Б. П. Тонконогов, Л. Н. Багдасаров, К. А. Попова, С. С. Агабеков // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2018. – Т. 61, вып. 2. – С. 73–79. https://doi.org/10.6060/tcct.20186102.5598

16. Смазочные масла для турбовальных двигателей и редукторов вертолетов / Л. С. Яновский, В. М. Ежов, А. А. Молоканов, К. В. Шаранина [и др.] // Трение и смазка в машинах и механизмах. – 2012. – № 11. – С. 16–20.

17. Thermal Degradation of Aviation Synthetic Lubricating Base Oil / N. Wu, Z. Zong, Y. Fei [et al.] // Petroleum Chemistry. – 2018. – Vol. 58, № 3. – P. 250–257. https://doi.org/10.1134/S0965544118030179

18. Зиновьев, В. Е. Обоснование возможности и целесообразности применения мобильного оборудования для регенерации отработанных гидравлических масел наземных транспортно-технологических средств / В. Е. Зиновьев, Ю. С. Зиновьева // Транспорт. Транспортные сооружения. Экология. – 2022. – № 2. – С. 19–27.

19. A comparison of fresh and used aircraft oil for the identification of toxic substances linked to aerotoxic syndrome / D. Megson, X. Ortiz, K. J. Jobst [et al.] // Chemosphere. – 2016. – Vol. 158. – P. 116–123. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.062

20. Коагуляция и ультрафильтрация: гибридный процесс очистки отработаных масел / С. В. Федосов, А. В. Маркелов, А. В. Соколов, Ю. П. Осадчий // Мембраны и мембранные технологии. – 2022. – Т. 12, № 5 – С. 341–350. https://doi.org/10.31857/S2218117222050054

21. Авиационное масло МС-8П // Масла и смазки для вашего бизнеса. – URL: https://profi-oil.pro/ru/aviatsionnoe-maslo-ms-8p/ (дата обращения: 19.10.2023).

22. Авиамасла. – URL: https://expresoil.ru/aviamasla (дата обращения: 19.10.2023).

23. TurbonycOil 98. – URL: https://trast-aero.com/ru/catalog/Masla-i-smazki/TURBONIKOL-98.html (дата обращения: 19.10.2023).

24. NYCO TURBONYCOIL 600. – URL: https://www.petromineral.ru/katalog/nyco/masla-dlya-gtd-dlya-aviatsionnoy-promyshlennosti/nyco-turbonycoil-600.html (дата обращения: 19.10.2023).

References

1. Li Z., Zhao X., Zheng D., Wang T., Gu L., Wang L. Study on rheological properties of aviation lubricating oil under conditions of heavy load, high speed, and high temperature. *Industrial Lubrication and Tribology*, vol. 71, no. 4, pp. 525–531. https://doi.org/10.1108/ILT-09-2018-0345

2. Yanovskiy L. S., Ezhov V. M., Ilina M. A., Sharanina K. V. Study of thermal-oxidative stability of synthetic oils for aircraft gas turbine engines and helicopter gearboxes. *World of Oil Products the Oil Companies Bulletin*, 2021, no. 2, pp. 52–56. https://doi.org/10.32758/2071-5951-2021-0-2-52-56

3. Dellis P. S. The automated spectrometric oil analysis decision taking procedure as a tool to prevent aircraft engine failures. *Tribology in Industry*, 2019, vol. 41, no. 2, pp. 292– 309. https://doi.org/10.24874/ti.2019.41.02.15

4. Trendak M., Czarnigowski J. Influence of oil service life on selected performance parameters of an aircraft piston engine. *Combustion Engines*, 2023, vol. 194, no. 3, pp. 78–83. https://doi.org/10.19206/CE-168334

5. Gryadunov K. I., Kozlov A. N., Nemchikov M. L., Mel'nikova I. S. Aviation engines diagnostics by estimating the metal contamination in oils. *Civil Aviation High Technologies*. 2019, vol. 22, no. 3, pp. 35–44 (in Russian). https://doi.org/10.26467/2079-0619-2019-22-3-35-44

6. Kuznetsov V. G., Novosartov G. T., Echin A. I., Bakunin V. N. Determination of service life of aviation oils. *Chemistry and Technology of Fuels and Oils*, 1985, vol. 21, pp. 596–598. https://doi.org/10.1007/BF00730134

7. Altunin V. A., Altunin K. V., Abdullin M. R., Lvov M., Shchigolev A., Platonov E., Yusupov A., Aliev I., Yanovsky L., Yanovskaya M. Some ways to improve engines and power plants of the "NK" brand. Part 1. *Thermal processes in technology*, 2021, vol. 13, no. 12, pp. 530–542 (in Russian). https://doi.org/10.34759/tpt-2021-13-12-530-542

8. Altunin V., Altunin K., Lvov M., Shchigolev A., Aliyev I., Yanovskaya M. Problems of lubrication systems for aircraft engines. *Thermal processes in technology*, 2021, vol. 13, no. 8, pp. 357–384 (in Russian). https://doi.org/10.34759/tpt-2021-13-8-357-384

9. Altunin V. A., Lvov M. V., Shchigolev A. A., Yusupov A. A., Yanovskaya M. L. Experimental installation for the study of the influence of electrostatic fields on heat exchange and the process of sedimentation in motor aviation oil with its forced convection. *BMSTU Journal of Mechanical Engineering*, 2023, no. 7, pp. 113–123 (in Russian). https://doi.org/10.18698/0536-1044-2023-7-113-123

10. Shaporova E. A., Vasilevich S. V., Stoiko S. O., Shchur V. V. Thermal conversion of aviation oils. *Civil Aviation High Technologies*, 2023, vol. 26, no. 5, pp. 65–80 (in Russian). https://doi.org/10.26467/2079-0619-2023-26-5-65-80

11. Altunin V. A., Lvov M. V., Yusupov A. A., Shchigolev A. A., Pukachev I. R., Yanovskaya M. L. Results of experimental studies of thermal processes under conditions of forced convection of MS-20 aviation engine oil. *Engineering Journal: Science and Innovation*, 2023, no. 6, pp. 1–20 (in Russian). https://doi.org/10.18698/2308-6033-2023-6-2285

12. Johnson D. W. Turbine engine lubricant and additive degradation mechanisms. Dekoulis G. (ed.). *Aerospace Engineering.* IntechOpen, 2018. https://doi.org/10.5772/intech-open.82398

13. Nan Wu, Zhimin Zong, Yiwei Fei, Jun Ma, Feng Guo. Thermal decomposition of aviation synthetic lubricating oil base. *Petrochemistry,* 2018, vol. 58, no. 2, pp. 208–214 (in Russian). https://doi.org/10.7868/S0028242118020132

14. Johnson D. W. Turbine engine lubricant and additive degradation mechanisms. Agarwal R. K. (ed.) *Recent Progress in Some Aircraft Technologies*. IntechOpen, 2016. https://doi.org/10.5772/62394

15. Tonkonogov B. P., Bagdasarov L. N., Popova K. A., Agabekov S. S.Study of the influence of the structure of ester bases on the thermal-oxidative stability of oils. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii, Seriya Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya = ChemChemTech*, 2018, vol. 61, iss. 2, pp. 73–79 (in Russian). https://doi.org/10.6060/tcct.20186102.5598

16. Yanovsky L. S., Ezhov V. M., Molokanov A. A., Sharanina K. V., Kirsanov A. V. Lubricating oils for turboshaft engines and helicopter gearboxes. *Trenie i smazka v mashinakh i mekhanizmakh = Friction and lubrication in machines and mechanisms*, 2012, no. 11, 16–20 (in Russian).

17. Wu N., Zong Z., Fei Y., Ma J., Guo F. Thermal Degradation of Aviation Synthetic Lubricating Base Oil. *Petroleum Chemistry*, 2018, vol. 58, no. 3, pp. 250–257. https://doi.org/10.1134/S0965544118030179.

18. Zinovev V. E., Zinovieva J. S. Substantiation of the possibility and expediency of using mobile equipment for the regeneration of spent hydraulic oils of ground transportation and technological vehicles. *Transport. Transport facilities. Ecology*, 2022, no. 2, pp. 19–27 (in Russian).

19. Megson D., Ortiz X., Jobst K. J., Reiner E. J., Mulder M. F. A., Balouet J.-C. A comparison of fresh and used aircraft oil for the identification of toxic substances linked to aerotoxic syndrome. *Chemosphere*, 2016, vol. 158, pp. 116–123. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.062

20. Fedosov S. V., Markelov A. V., Sokolov A. V., Osadchy Yu. P. Coagulation and ultrafiltration: a hybrid process for waste oil purification. *Membranes and membrane technologies*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 341–350 (in Russian). https://doi.org/10.31857/S2218117222050054

21. *Aviation oil MS-8P. Oils and lubricants for your business.* Available at: https://profi-oil.pro/ru/aviatsionnoe-maslo-ms-8p/ (accessed 19 October 2023) (in Russian).

22. *Aviation oils*. Available at: https://expresoil.ru/aviamasla (accessed 19 October 2023) (in Russian).

23. *TurbonycOil 98*. Available at: https://trast-aero.com/ru/catalog/Masla-i-smazki/TURBONIKOL-98.html (accessed: 19 October 2023) (in Russian).

24. *NYCO TURBONYCOIL 600.* Available at: https://www.petromineral.ru/katalog/nyco/masla-dlya-gtd-dlya-aviatsionnoy-promyshlennosti/nyco-turbonycoil-600.html (accessed 19 October 2023) (in Russian).

Информация об авторах

Василевич Сергей Владимирович – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: svasilevich@yandex.ru

Шапорова Елена Анатольевна – кандидат химических наук, доцент кафедры. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: elena.telushenko@gmail.com

Стойко Сергей Олегович – начальник центра. Белорусская государственная академия авиации (ул. Уборевича, 77, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sergey_14_95@mail.ru

Information about the authors

Vasilevich Siarhei V. – Ph. D. (Engineering), Leading Researcher. Belarusian State Aviation Academy (77, Uborevich Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: svasilevich@yandex.ru

Shaporova Elena A. – Ph. D. (Chemical), Associate Professor of the Department. Belarusian State Aviation Academy (77, Uborevich Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elena.telushenko@gmail.com

Stoiko Sergey O. – Head of the Center. Belarusian State Aviation Academy (77, Uborevich Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sergey_14_95@mail.ru

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 631.223.6.018:631.22.018
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-165-171

Поступила в редакцию 18.02.2025
Received 18.02.2025

А. А. Ратько, В. В. Шевчук, Н. П. Крутько[1]

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

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГЛУБОКОЙ ПЕРЕРАБОТКИ НАВОЗНЫХ СТОКОВ СВИНО- И ПТИЦЕВОДЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ОРГАНОМИНЕРАЛЬНЫХ УДОБРЕНИЙ

Аннотация. Перевод животноводства на промышленную основу, строительство крупных свино- и птицеводческих комплексов обусловливают значительную концентрацию навоза на таких предприятиях. Разработана технология глубокой переработки свиного навоза и куриного помета для их последующего применения в качестве органической составляющей комплексных органоминеральных удобрений. Одной из ключевых стадий предложенной технологии является обработка навозных масс химическими реагентами, позволяющими достичь эффекта дезодорации и обеззараживания навоза. Разработанная технология позволяет получить гранулированные органоминеральные удобрения с использованием обработанных навозных масс.

Ключевые слова: свино- и птицеводческие комплексы, химические методы обработки навозных масс, эмиссия газов, удаление запаха, технологии глубокой переработки навозных стоков

Для цитирования. Ратько, А. А. Разработка технологии глубокой переработки навозных стоков свино- и птицеводческих комплексов и их использование для производства органоминеральных удобрений / А. А. Ратько, В. В. Шевчук, Н. П. Крутько // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 165–171. htpps://doi.org/10/29235/1817-7204-2025-61-2-165-171

A. A. Rat'ko, V. V. Shevchuk, N. P. Krut'ko

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

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF DEEP PROCESSING OF PIG AND CHICKEN MANURE AND THEIR USE FOR THE PRODUCTION OF ORGANOMINERAL FERTILIZERS

Abstract. The transfer of livestock farming to an industrial basis and the construction of large pig and poultry complexes lead to a significant concentration of manure at such enterprises. A technology has been developed for deep processing of pig manure and chicken manure for their subsequent use as an organic component of complex organomineral fertilizers. One of the key stages of the proposed technology is the treatment of manure with chemical reagents, allowing to achieve the effect of its deodorization and disinfection. The developed technology makes it possible to obtain granulated organomineral fertilizers based on treated manure masses.

Keywords: pig and poultry complexes, chemical methods for manure treatment, gas emissions, odor removal, technologies for deep processing of manure waste

For citation. Rat'ko A. A., ShevchukV. V., Krut'ko N. P. Development of technology of deep processing of pig and chicken manure and their use for the production of organomineral fertilizers. *Vestsi Natsyanal'nay akademii navuk Belarusi. Serya himichnykh navuk = Proceedings of the National academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 165–171 (in Russian). htpps://doi.org/10/29235/1817-7204-2025-61-2-165-171

Введение. Значительный прирост народонаселения обусловливает постоянно возрастающую потребность в пищевых ресурсах и ожидается, что к 2050 г. количество потребляемой населением Земли пищи удвоится [1, 2]. В последние несколько лет в некоторых странах наблюдается дефицит питания и рост потребления белков животного происхождения, что провоцирует дальнейший рост объемов производства мясоперерабатывающей промышленности [3].

Одной из основных проблем животноводства является обеспечение экологической безопасности собственных предприятий. Перевод животноводства на промышленную основу, строительство крупных свино- и птицеводческих комплексов являются причиной значительной концентрации навоза на таких предприятиях. На небольших пространствах образуется большое количество выделений животных, что приводит к загрязнению воздуха, присутствию постоянного неприятного запаха, выделению токсичных газов и, как следствие, снижению качества жизни и росту жалоб от жителей населенных пунктов, находящихся в непосредственной близости от

© Ратько А. А., Шевчук В. В., Крутько Н. П., 2025

объекта. Необходимость постоянного контроля присутствия неприятных запахов является лимитирующим фактором для расширения существующих мощностей животноводческих комплексов или создания новых, а также для увеличения их производительности и рентабельности. Анализ тенденций функционирования предприятий и имеющихся наработок показал, что развитие свино- и птицеводства существенно зависит от наличия технологий, позволяющих эффективно устранять неприятные запахи, обусловленные присутствием в окружающем воздухе сероводорода, аммиака и различных летучих органических соединений, и утилизировать отходы производства.

Длительное (~10–12 лет) использование свиного навоза и куриного помета в необработанном состоянии на близлежащих сельхозугодиях в радиусе 50 км приводит к выводу их из сельхозоборота из-за засоления и заражения, а транспортировка на более дальние расстояния экономически нецелесообразна. В то же время при соответствующей подготовке свиной навоз и куриный помет могут быть использованы в качестве сырья для производства экологически безопасных органоминеральных удобрений, а жидкая часть навозных стоков после проведения мероприятий по их очистке по ускоренному типу – возвращена в производственный цикл в качестве технической воды, что полностью исключает сброс сточных вод в природные водоемы и внесение их на поля. В связи с этим разработка промышленных технологий, позволяющих осуществлять преобразование труднопереработываемых навозов в органоминеральные удобрения с последующим использованием последних в сельском хозяйстве при выращивании технических культур, является актуальной задачей для Республики Беларусь.

В большинстве случаев утилизация навозных стоков происходит следующим образом: навозные стоки самотеком из свинарников поступают в открытые карты, где они отстаиваются в течение 6–12 месяцев в зависимости от сезона, а затем вывозятся как удобрение на близлежащие поля. Такая ситуация приводит к тому, что воды стоков все больше фильтруются вглубь через дно хранилищ, заболачивая близлежащую территорию, а внесение оставшейся твердой фазы вызывает определенные технологические трудности. Это объясняет актуальность проблемы и необходимость применения кардинально иной технологии переработки навозных стоков в органическое удобрение.

Согласно литературным данным для удаления неприятного запаха и обеззараживания навозных стоков применялись различные методы, такие как модифицирование рациона питания, аэрация навоза, озонирование [4–8], однако предложенные технические решения были неудобны и финансово затратны.

Предлагаемая технология обеззараживания навозных стоков химическими реагентами с их последующей переработкой в органоминеральные удобрения не имеет аналогов в Республике Беларусь и позволяет решить проблему неприятного запаха, возникающего в результате деятельности крупных животноводческих комплексов, и избежать вывоза навоза непосредственно на поля, тем самым минимизируя попадание вредных микроорганизмов и бактерий в почву, что в конечном итоге не ухудшит качество почвы и повысит урожайность возделываемых на ней технических культур.

Целью данной работы является разработка технологии безотходной переработки свиного навоза и куриного помета в органические удобрения, включающей асептическую дезодорацию твердой и жидкой фаз (в случае свиного навоза), смешивание навозных стоков с реагентами, сепарирование жидкой и твердой фаз с последующим очищением жидкой фазы до состояния технической воды и использования твердой фазы в качестве удобрения после ее гранулирования, обработки гранул, сушки и упаковки.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовали куриный помет Минского филиала ОАО «Агрокомбинат «Дзержинский» и свиной навоз свинокомплекса в д. Глебковичи (Минская обл.). Обработку навозных масс химическими реагентами проводили двумя составами химических реагентов – составом на основе персульфата аммония, формальдегида и надуксусной кислоты и составом, содержащим серную кислоту, гипохлорит натрия, гидроксид натрия и известковое молоко, по методикам, описанным ранее [9, 10].

Результаты и их обсуждение. Ниже приведены технологические схемы процесса глубокой переработки свиного навоза, куриного помета, а также их смешивания с NPK-составляющей с целью получения органоминеральных удобрений, и описание перемещения исходного сырья и получаемых продуктов по производственным узлам.

Предлагаемая технология глубокой переработки свиного навоза включает обработку химическими реагентами с целью удаления неприятного запаха и обеззараживания (уничтожение яиц гельминтов, удаление болезнетворных микробов) и последующее разделение навозных стоков на твердую и жидкую фазы на специальном оборудовании, далее каждая из фаз готовится к повторному использованию.

Свиной навоз из лагуны (поз. 1-1) (рис. 1) при перемешивании посредством использования оборудования для гомогенизации (поз. 1-2) проходит обработку химическими реагентами, поступающими со станций дозирования (поз. 1-3) в количествах, приведенных в табл. 1.

Таблица 1. **Количество химических реагентов, необходимое для достижения эффекта дезодорации и обезвреживания навозных масс**

Table 1. **The amounts of chemical reagents required to achieve the effect of deodorization and disinfection of manure**

Вид навоза/необходимое количество реагентов для обработки 1 т навозных масс	Состав № 1	Состав № 2
Свиной навоз	$(NH_4)_2S_2O_8$ – 10 кг; CH_2O – 3,34 кг; реагент на основе надуксусной кислоты – 3,375 л: уксусная кислота – 1,342 л; H_3BO_3 – 4,7 г; H_2O_2 – 0,335 л; изопропиловый спирт – 0,016 л; вода – остальное	H_2SO_4 (30%-я) – 5 л; NaClO (5,5%-й раствор) – 2,75 кг; NaOH – 1,5 кг; CaO – 1,082 кг (добавляли до достижения нейтральной среды)
Куриный помет	$(NH_4)_2S_2O_8$ – 16 кг; CH_2O – 3,84 кг; реагент на основе надуксусной кислоты – 2,8 л: уксусная кислота – 1,15 л; H_3BO_3 – 3,5 г; H_2O_2 – 0,300 л; вода – остальное	H_2SO_4 (30%-я) – 5 л; NaClO (5,5%-й раствор) – 3,0 кг; NaOH – 1,5 кг; CaO – 1,075 кг (добавляли до достижения нейтральной среды)

Ранее было показано [10], что для процесса дезодорации и обеззараживания навозных масс применимы и состав № 1, и состав № 2, при этом наиболее предпочтительным с точки зрения быстроты достижения эффекта дезодорации является состав на основе персульфата аммония, надуксусной кислоты и формалина (эффект дезодорации при испытаниях состава на образцах навозных стоков объемом 100 л наступал через 45 мин после обработки), тем не менее обе смеси продемонстрировали хорошую сохраняемость эффекта дезодорации при выдерживании обработанных реагентами навозных стоков в течение достаточно длительного времени (21 сутки для свиного навоза и 30 суток для куриного помета). Указанная продолжительность эффекта дезодорации является достаточной для проведения процесса глубокой переработки навозных масс.

После обработки химическими реагентами посредством насоса с измельчителем (поз. 1-4) свиной навоз подается в приемный бункер (поз. 1-5), после чего на шнековом сепараторе (поз. 1-6) происходит разделение навоза на твердую и жидкую фазы.

Твердая фаза (в случае свиного навоза) посредством шнекового транспортера (поз. 1-8) поступает в смеситель-гранулятор (поз. 1-15), куда одновременно из бункеров (поз. 1-12 (-1, 2, 3)) с помощью конвейера (поз. 1-14) подаются необходимые количества азот-, фосфор- и калийсодержащих компонентов удобрения, микроэлементов и ростовых веществ.

В случае куриного помета разделение навозной массы на твердую и жидкую фазы не требуется, в связи с чем обработку навозной массы химическими реагентами (см. табл. 1) проводят непосредственно после поступления навозной массы из птицеводческого комплекса (рис. 2).

Куриный помет бесподстилочного содержания посредством гидронасоса и трубопровода подается в смеситель-рыхлитель (поз. 1-2), в который одновременно подаются реагенты для обеззараживания и удаления неприятного запаха со станций дозирования (поз. 1-1). Полученная смесь после нахождения в смесителе-рыхлителе (поз. 1-2) посредством конвейера (поз. 1-3) подается на бегуны (измельчитель-растиратель) (поз. 1-4), откуда путем нижней выгрузки посредством

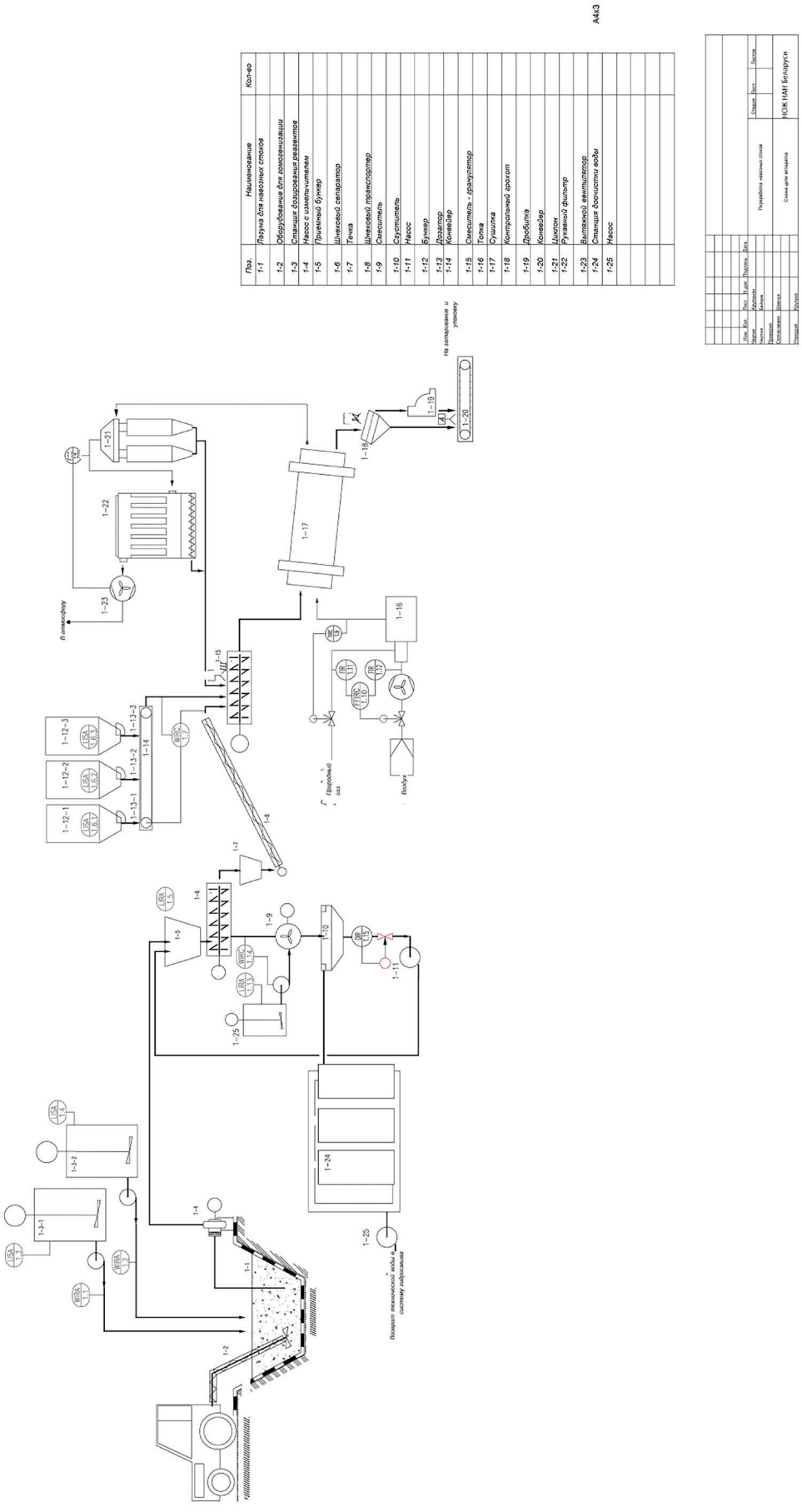
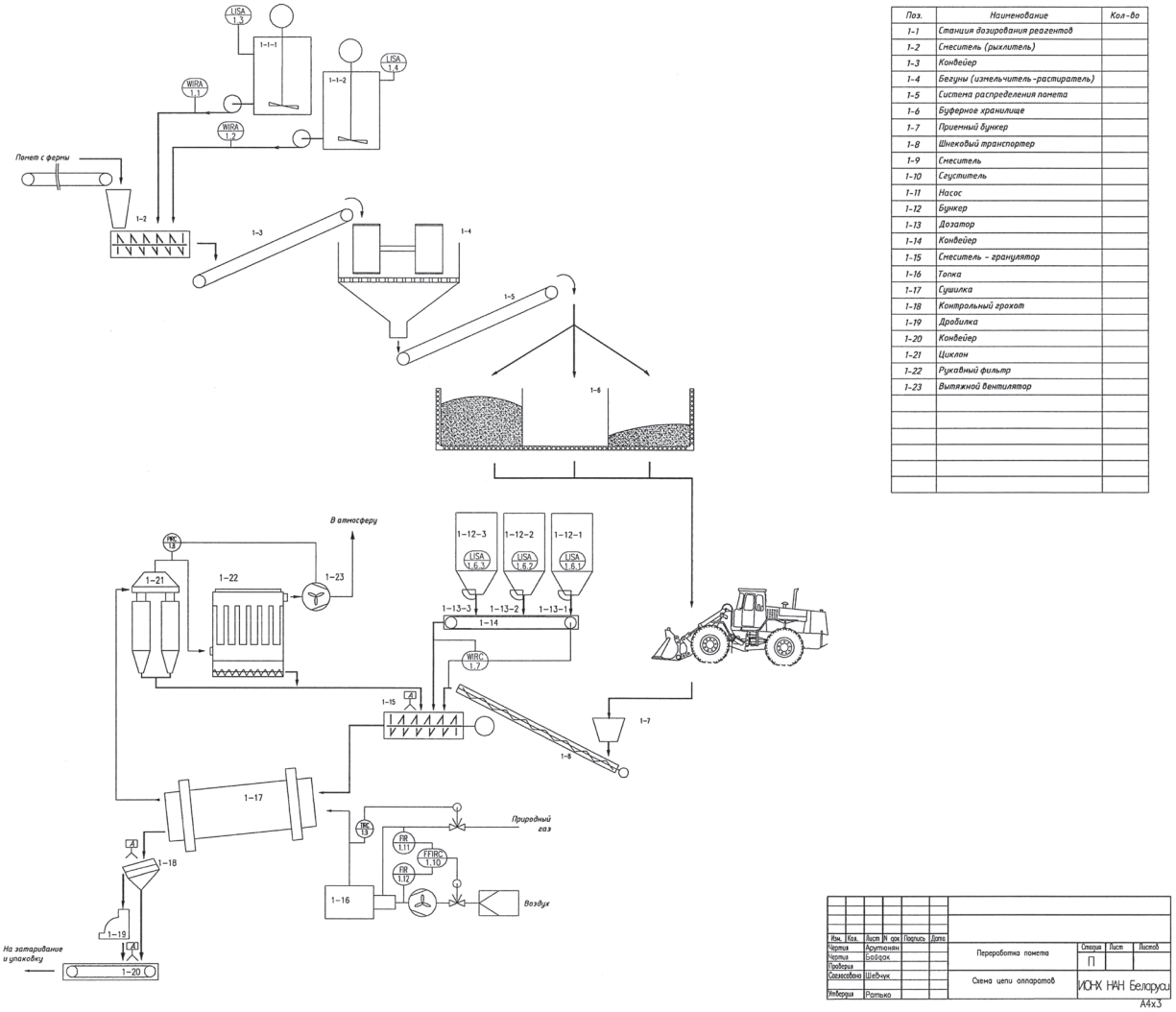


Рис. 1. Технологическая схема процесса получения органоминеральных удобрений посредством глубокой переработки свиного навоза

Fig. 1. Technological scheme of the process of obtaining organomineral fertilizers by deep processing of pig manure



Поз.	Наименование	Кол-во
1-1	Станция дозирования реагентов	
1-2	Смеситель (рыхлитель)	
1-3	Конвейер	
1-4	Бегуны (измельчитель-растиратель)	
1-5	Система распределения помета	
1-6	Буферное хранилище	
1-7	Приемный бункер	
1-8	Шнековый транспортер	
1-9	Смеситель	
1-10	Сгуститель	
1-11	Насос	
1-12	Бункер	
1-13	Дозатор	
1-14	Конвейер	
1-15	Смеситель - гранулятор	
1-16	Топка	
1-17	Сушилка	
1-18	Контрольный грохот	
1-19	Дробилка	
1-20	Конвейер	
1-21	Циклон	
1-22	Рукавный фильтр	
1-23	Вытяжной вентилятор	

Рис. 2. Технологическая схема процесса получения органоминеральных удобрений посредством глубокой переработки куриного помета

Fig. 2. Technological scheme of the process of obtaining organomineral fertilizers by deep processing of chicken manure

системы распределения помета (поз. 1-5) попадает в буферное хранилище (поз. 1-6). Далее с помощью погрузочно-разгрузочной техники куриный помет, обработанный реагентами, поступает из буферного хранилища (поз. 1-6) в приемный бункер (поз. 1-7), туда же с помощью конвейера (поз. 1-14) и дозаторов (поз. 1-12 (-1, 2, 3)), как и в случае твердой части свиного навоза, подаются необходимые количества азот-, фосфор- и калийсодержащих компонентов удобрения. Дальнейшие операции для твердой части свиного навоза и куриного помета аналогичны и приведены ниже.

Сформировавшиеся гранулы органоминерального удобрения (ОМУ) подвергаются сушке в сушилке (поз. 1-17), оснащенной топкой (поз. 1-16). После пребывания в сушилке (поз. 1-17) гранулы ОМУ поступают в контрольный грохот (поз. 1-18), где происходит сортировка гранул по размерам, гранулы большего размера направляются в дробилку (поз. 1-19), после которой посредством конвейера (поз. 1-20) они вместе с гранулами из грохота (поз. 1-18) поступают на затаривание и упаковку.

Очистка воздуха после сушилки (поз. 1-17) осуществляется в скруббере орошением поглощающей жидкостью – 2–3%-м раствором соды. Жидкая фаза после орошения в скруббере поступает в сгуститель (поз. 1-10), где идет выделение твердой фазы. Отделившаяся жидкая фаза отправляется обратно в процесс воздухоочистки.

Жидкая часть свиного навоза после отделения от твердой фазы на шнековом сепараторе (поз. 1-6) посредством насоса (поз. 1-25) поступает в смеситель (поз. 1-9), далее происходит очистка от тон-

кодисперсных примесей путем обработки навозных стоков специальным реагентом при последующей коагуляции системы в сгустителе (поз. 1-10), из которого смесь с помощью насоса (поз. 1-11) направляют на станцию доочистки воды, где с целью недопущения накопления избыточных количеств тяжелых металлов жидкую фазу обрабатывают концентрированным раствором реагента для перевода тяжелых металлов в осадок, который может быть в дальнейшем применен в различных технологических процессах, после чего жидкую фазу посредством насоса (поз. 1-25) возвращают в производственный процесс в качестве технической воды, которую можно использовать для смыва навозных стоков с производственных поверхностей свинокомплекса.

С целью достижения более высокого качества переработки свиного навоза, находящегося в лагуне, необходимо использовать оборудование для гомогенизации навозных стоков, позволяющее осуществить эффективное перемешивание по всей глубине лагуны и в последующем достичь требуемой величины эффекта дезодорации и обеззараживания. Наряду с обычными мешалками на базе тракторов в качестве оборудования для гомогенизации навозных стоков может быть использована плавающая мешалка NUHN (дилер в Российской Федерации – компания «Биокомплекс»). В отличие от обычных мешалок-агитаторов она может передвигаться по суше, самостоятельно спускаться в лагуну и выезжать из нее без каких-либо дополнительных приспособлений и посторонней помощи при уклоне от 10 до 25°. Принцип действия мешалки-амфибии заключается в следующем: гидроприводы колес поднимают мешалку-агитатор на полтора метра, после чего она спускается в навозохранилище, в лагуне амфибия трансформируется в плавающий агитатор, управление которым осуществляется оператором дистанционно с берега, перемешивание навоза осуществляют с помощью семи сопел, четыре из которых являются управляющими, по окончании перемешивания и опорожнения лагуны амфибия возвращается в исходную точку. Основные характеристики мешалки-амфибии: производительность – до 2 000 $м^3$/час, возможность эффективного перемешивания твердых частиц на глубине – до 8 м. 1 амфибия заменяет 3–4 помпы на 1 лагуну.

В качестве шнекового сепаратора можно использовать сепаратор, оснащенный планетарным редуктором. К несомненным достоинствам этого сепаратора можно отнести возможность самоочищения (не потребляет дополнительную воду); присутствие функции изменения обратного давления, создаваемого регулятором на выходе, что позволяет получать твердую составляющую с концентрацией сухих веществ 30–40 %; наличие опции автоматического отключения в случае прекращения подачи сырья.

Заключение. В результате проведенных исследований предложена технология глубокой переработки свиного навоза и куриного помета для их последующего применения в качестве органической составляющей комплексных органоминеральных удобрений. Разработанная технология позволяет эффективно осуществить дезодорацию и обеззараживание навозных масс, получить гранулированные органоминеральные удобрения на их основе, что делает их перспективными с точки зрения дальнейшего масштабирования и широкого применения на предприятиях Республики Беларусь и за рубежом.

Список использованных источников

1. Optimization of diallyl sulfide concentration and effect of soil condition on urease inhibition / M. D. Manogaran, N. Mansor, N. M. N. Affendi [et. al] // Plant, soil and environment. – 2020. – Vol. 66, iss. 2. – P. 81–85. htpps://doi.org/10.17221/617/2019-PSE

2. A review on treatment processes of chicken manure / M. D. Manogaran, R. Shamsuddin, M. H. Mohd Yusoff [et. al.] // Cleaner and Circular bioeconomy. – 2022. – Vol. 2. – Art. 100013. htpps://doi.org/10.1016/j.clcb.2022.100013

3. Meat consumption, health and the environment / H. C. J. Godfray, P. Aveyard, T. Garnett [et. al.] // Science. – 2018. – Vol. 361, iss. 6399. – Art. eaam5324. https://doi.org/10.1126/science.aam5324

4. Sneath, R. W. Continuous aerobic treatment of piggery slurry for odor control scaled up to farm-size unit / R. W. Sneath, C. H. Burton, A. G. Williams // Journal of Agricultural Engineering Research. – 1992. – Vol. 53. – P. 81–92. htpps://doi.org./10.1016/0021-8634(92)80075-4

5. Emissions of volatile organic compounds originating from UK livestock agriculture / P. J. Hobbs, J. Webb, T. T. Mottram [et.al.] // Journal of the Science of Food and Agriculture. – 2004. – Vol. 84, iss. 11 – P. 1414–1420. htpps://doi.org./10.1002/jsfa.1810

6. Burton, C. H. Continuous farm scale aeration plant for reducing offensiveness odours from piggery slurry: Control and optimization of the process / C. H. Burton, R. W. Sneath // Journal of Agricultural Engineering research. – 1995. – Vol. 60, iss. 4. – P. 271–279. htpps://doi.org./10.1006/jaer.1995.1021

7. Zhang, Z. A bench-scale aeration study using batch reactors on pig manure stabilization to control odor in post treatment storage / Z. Zhang, J. Zhu, K. J. Park // Water Research. – 2006. – Vol. 40, iss. 1. – P. 162–174. htpps://doi.org./10.1016/j.watres.2005.11.004

8. The effect of probiotic BioPlus 2B on growth performance, dry matter and nitrogen digestibility and slurry noxious gas emission in growing pigs / Y. Wang, J. H. Cho, Y. J. Chen [et. al.] // Livestock Science. – 2009. – Vol. 120, iss. 1–2. – P. 35–42. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2008.04.018

9. Ратько, А. А. Исследование влияния способа обработки свиных навозных стоков на эмиссию запахообразующих веществ / А. А. Ратько, Ю. В. Дуко, В. В. Шевчук // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук. – 2022. – Т. 60, № 2. – С. 234–242. htpps://doi.org/10/29235/1817-7204-2022-60-2-234-242

10. Ратько, А. А. Исследование влияния концентрации дезодорирующих реагентов на эмиссию запахообразующих веществ свиных навозных стоков / А. А. Ратько, Ю. В. Дуко, В. В. Шевчук // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя аграрных навук. – 2023. – Т. 61, № 3. – С. 234–242. htpps://doi.org/10/29235/1817-7204-2023-61-3-234-242

References

1. Manogaran M. D., Mansor M., Noor Afendi N. M., Salehuddin N. F. Optimization of diallyl sulfide concentration and effect of soil condition on urease inhibition. *Plant, soil and environment*, 2020, vol. 66, iss. 2, pp. 81–85. htpps://doi.org/10.17221/617/2019-PSE

2. Manogaran M. D., Shamsuddin R., Mohd Yusoff M. H., Jay M., Siyal A. A. A review on treatment processes of chicken manure. *Cleaner and Circular bioeconomy,* 2022, vol. 2, art. 100013. htpps://doi.org/10.1016/j.clcb.2022.100013

3. Godfray H. C. J., Aveyard P., Garnett T., Hall J. W., Key T. J., Lartmer J. [et. al.] Meat consumption, health and the environment, *Science,* 2018, Vol. 361, iss. 6399, eaam5324. htpps://doi.org/https://doi.org/10.1126/science.aam5324

4. Sneath R. W., Burton C. H., Williams A. G. Continuous aerobic treatment of piggery slurry for odor control scaled up to farm-size unit. *Journal of Agricultural Engineering Research*, 1992, vol. 53, pp. 81–92. htpps://doi.org./10.1016/0021-8634(92)80075-4

5. Hobbs P. J., Webb J., Motram T. T., Grant B., Misselbrook T. M. Emissions of volatile organic compounds originating from UK livestock agriculture. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2004, vol. 84, iss. 11, pp. 1414–1420. htpps://doi.org./10.1002/jsfa.1810

6. Burton C. H., Sneath R. W. Continuous farm scale aeration plant for reducing offensiveness odours from piggery slurry: Control and optimization of the process. *Journal of Agricultural Engineering Research*, 1995, vol. 60, iss. 4, pp. 271–279. htpps://doi.org./10.1006/jaer.1995.1021

7. Zhang Z. J., Zhu J., Park K. J. A bench-scale aeration study using batch reactors on pig manure stabilization to control odor in post treatment storage. *Water Research*, 2006, vol. 40, iss. 1, pp. 162–174. htpps://doi.org./10.1016/j.watres.2005.11.004

8. Wang Y., Cho J. H., Chen J. S., Yoo J. S., Huang Y., Kim H. J., Kim I. H. The effect of probiotic BioPlus 2B on growth performance, dry matter and nitrogen digestibility and slurry noxious gas emission in growing pigs, *Livestock Science*, 2009, vol. 120, iss. 1–2, pp. 35–42. https://doi.org/10.1016/j.livsci.2008.04.018

9. Ratko A. A., Duko Yu. V., Shevchuk V. V. Study of the effect of pig manure treatment method on emission of odor-forming substances. *Vestsi Natsyanal'nay akademii navuk Belarusi. Serya agrarnykh navuk = Proceedings of the National academy of Sciences of Belarus. Agrarian series*, 2022, vol. 60, no. 2, pp. 234–242 (in Russian). htpps://doi.org/10/29235/1817-7204-2022-60-2-234-242

10. Ratko A. A., Duko Yu. V., Shevchuk V. V. Effect of concentration of deodorizing reagents on the emission of odor-forming substances in pork manure. *Vestsi Natsyanal'nay akademii navuk Belarusi. Serya agrarnykh navuk = Proceedings of the National academy of Sciences of Belarus. Agrarian series*, 2023, vol. 61, no. 3, 234–242. htpps://doi.org/10/29235/1817-7204-2023-61-3-234-242.

Информация об авторах

Ратько Александр Анатольевич – кандидат химических наук, заместитель директора. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aratko@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-5741-4381

Шевчук Вячеслав Владимирович – доктор химических наук, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси, (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shevchukslava@rambler.ru; http://orcid.org/0000-0002-0516-1765

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

Information about the authors

Rat'ko Alexander A. – Ph. D. (Chemistry), Deputy Director. 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: aratko@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-5741-4381

Shevchuk Vyacheslav V. – D. Sc. (Chemistry), Correspondent Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru; http://orcid.org/0000-0002-0516-1765

Krut'ko Nikolay P. – D. Sc. (Chemistry), Professor, Academian, 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: ionch@igic.bas-net.by

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

РАДЫЯХІМІЯ

RADIOCHEMISTRY

УДК 544.542 + 577.1
https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-172-176

Поступила в редакцию 07.05.2024
Received 07.05.2024

В. С. Кособуцкий[1], С. Б. Ластовский[21]

[1]Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
[2]Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по материаловедению, Минск, Беларусь

ПОДАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССА АНТИОКСИДАЦИИ ИОНАМИ ЖЕЛЕЗА (II)

Аннотация. Антиоксидантная система злокачественных клеток препятствует химиотерапии рака. Изучали влияние пирокатехина на процесс окисления пропанола-2 кислородом воздуха при радиолизе его 1 М водных растворов. Присутствие в растворе пирокатехина снижало интенсивность окисления и образование ацетона. При совместном присутствии в растворе пирокатехина и ионов железа (II) наблюдали усиление окисления и возрастание выхода ацетона с ростом концентрации ионов Fe^{+2}. Показано, что ионы железа способны подавлять антиоксидантное действие дифенольного антиоксиданта пирокатехина.

Ключевые слова: окисление, антиоксидантная защита, подавление антиоксидации, ионы железа

Для цитирования. Кособуцкий, В. С. Подавление процесса антиоксидации ионами железа (II) / В. С. Кособуцкий, С. Б. Ластовский // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 2. – С. 172–176. https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-172-176

V. S. Kosobutskii[1], S. B. Lastovskii[2]

[1]Belarusian State University, Minsk, Belarus
[2]Scientific and Practical Center of the National Academy of Sciences of Belarus for Materials Science, Minsk, Belarus

SUPPRESSION OF THE ANTIOXIDATION PROCESS BY IRON IONS (II)

Abstract. Antioxidant system of malignant cells interferes with cancer chemotherapy. The influence of pyrocatechol on the oxidation of propanol-2 by atmospheric oxygen during the radiolysis of its 1 M aqueous solutions was studied. Adding 0.01 M pyrocatechol to the solution reduced the intensity of oxidation and the formation of acetone. The yield of acetone increased with the joint presence of pyrocatechol and iron ions in solution. It has been shown that Fe^{2+} ions can suppress the antioxidant effect of the diphenolic antioxidant pyrocatechol.

Keywords: oxidation, antioxidant protection, suppression of antioxidation, iron ions

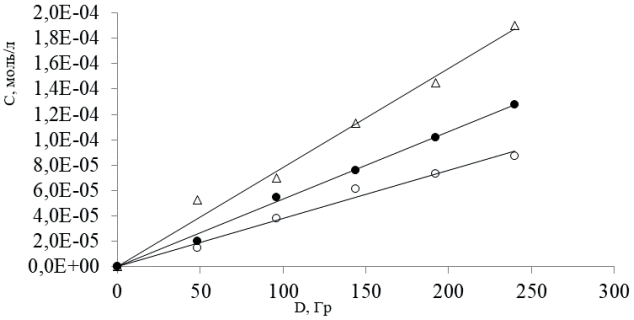
For citation. Kosobutskii V. S., Lastovskii S. B. Suppression of the antioxidation process by iron ions (II). *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 2, pp. 172–176 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-2-172-176

Введение. Злокачественные новообразования занимают второе место в структуре смертности населения. Огромная важность проблемы борьбы с раком неоспорима и требует решения. Наиболее доступными для лечения этого заболевания являются три основных способа: хирургия, лучевая терапия и химиотерапия. Нобелевский лауреат Дж. Уотсон отмечает, что подавляющее большинство всех агентов, используемых для непосредственного уничтожения раковых клеток (ионизирующее излучение, большинство химиотерапевтических средств и некоторые виды таргетной терапии) работают через непосредственную или косвенную генерацию активных форм кислорода, которые блокируют ключевые этапы клеточного цикла. Он выдвинул гипотезу о том, что с раковыми клетками можно бороться простыми веществами, если предварительно

© Кособуцкий В. С., Ластовский С. Б., 2025

обрушить антиоксидантную систему злокачественных клеток. Рак с подавленной антиоксидантной защитой будет эффективно лечиться традиционными методами химиотерапии и лучевой терапии [1].

Приведено много примеров подавления терапевтического эффекта антиоксидантами [1]. В частности, химиотерапевтический препарат ланперизон не проявлял активность в присутствии антиоксиданта тролокса, а также в присутствии дефероксамина, который как известно, связывает в комплекс ионы железа. В этой связи цель данной работы – исследование влияния ионов железа на процесс ингибирования свободнорадикального окисления пропанола-2 пирокатехином, представителем класса антиоксидантов фенольной природы.



Радиационно-химические выходы ацетона при радиолизе пропанола-2 в присутствии пирокатехина (○), при совместном присутствии пирокатехина и $1 \cdot 10^{-3}$ М Fe^{2+} (Δ) и без добавок указанных веществ (●)

The radiation-chemical yields of acetone during the radiolysis of 2-propanol in the presence of pyrocatechol (○), in the combined presence of pyrocatechol and $1 \cdot 10^{-3}$ M Fe^{2+} (Δ) and without the addition of these substances (●)

Экспериментальная часть. Процесс окисления инициировали действием γ-излучения Co^{60} на водные 1 М растворы пропанола-2 с кислородом воздуха. Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду. Пирокатехин, сульфат железа (II) и серная кислота квалификации «х. ч.». Растворы облучали разными дозами на гамма-установке в запаянных стеклянных ампулах. Мощность поглощенной дозы по ферро-сульфатному дозиметру составляла 0,08 Гр/с. Анализ ацетона проводили методом ГЖХ. Радиационно-химический выход ацетона рассчитывали по зависимостям его концентрации от поглощенной дозы излучения.

Результаты и их обсуждение. Радикалы пропанола-2 и процесс свободнорадикального окисления пропанола-2 генерировали действием γ-излучения на водные 1 М растворы пропанола-2. При облучении растворов в присутствии кислорода воздуха наблюдали за образованием ацетона и влиянием пирокатехина и ионов железа (II) на радиационно-химические выходы ацетона. На рисунке и в табл. 1 показано влияние пирокатехина (0,01 М) и ионов Fe^{+2} на образование ацетона.

При действии γ-излучения на воду (реакция (1)) образуются активные частицы радиолиза воды с радиационно-химическими выходами, приведенными в скобках [2]:

$$H_2O \text{ ^^^} \rightarrow e_{aq} (2{,}7), OH (2{,}7), H_2O_2 (0{,}75) \text{ и } H (0{,}6 \text{ молекула/100 эВ}). \quad (1)$$

Гидратированный электрон (e_{aq}) в кислых растворах быстро превращается в атом водорода (реакция (2)), а в нейтральных средах реагирует с молекулой кислорода с образованием супероксид аниона (реакция (3)):

$$e_{aq} + H_3O^+ \rightarrow H_2O + {}^{\bullet}H, \; k_2 = 2{,}4 \cdot 10^{10} \text{ л/(моль·с)} \text{ [3]}, \quad (2)$$

$$O_2 + e_{aq-} \rightarrow {}^{\bullet}O_2^-, \; k_3 = 1{,}8 \cdot 10^{10} \text{ л/(моль·с)} \text{ [3]}. \quad (3)$$

Радикалы ˙OH и H˙ взаимодействуют со спиртом и приводят к образованию гидроксиизопропильных радикалов по реакции (4):

$$(CH_3)_2CHOH + {}^{\bullet}OH(H^{\bullet}) \rightarrow (CH_3)_2{}^{\bullet}COH + H_2O(H_2), \; k \approx 10^9(10^7) \text{ л/(моль·с)} \text{ [3]}. \quad (4)$$

Радикалы $(CH_3)_2{}^{\bullet}COH$ окисляются кислородом воздуха с образованием ацетона по реакции (5):

$$(CH_3)_2{}^{\bullet}COH + O_2 \rightarrow (CH_3)_2CO + HO_2{}^{\bullet} + H^+ + {}^{\bullet}O_2^-, \; k = 683 \text{ с}^{-1} \text{ [4]}, \quad (5)$$

$$(HO_2{}^{\bullet} \leftrightarrow {}^{\bullet}O_2^- + H^+, \text{ pK} = 4{,}7 \text{ [4]}).$$

Таблица 1. **Радиационно-химические выходы ацетона, полученные при радиолизе водных растворов пропанола-2 различных составов**

Table 1. **The radiation-chemistry yields of acetone obtained under the radiolysis of propanol-2 aqueous solutions of various compositions**

Состав раствора	Выход ацетона, молекула/100 эВ
1 М пропанол-2 – кислород воздуха	5,1 ± 0,5
1 М пропанол-2 – кислород воздуха – 0,01М пирокатехин	3,6 ± 0,3
1 М пропанол-2 – кислород воздуха – 0,01М пирокатехин – $1 \cdot 10^{-3}$ М Fe^{2+}	8,0 ± 0,9
1 М пропанол-2 – кислород воздуха – 0,01 М пирокатехин – $1 \cdot 10^{-4}$ М Fe^{2+}	7,1 ± 0,4
1 М пропанол-2 – кислород воздуха – 0,01 М пирокатехин – $1 \cdot 10^{-5}$ М Fe^{2+}	5,2 ± 0,6
1 М пропанол-2 – кислород воздуха (pH 3)	7,4 ± 0,2
1 М пропанол-2 – кислород воздуха– 0,01 М пирокатехин (pH 3)	6,1 ± 0,7
1 М пропанол-2 – кислород воздуха – 0,01 М пирокатехин –$1 \cdot 10^{-5}$ М Fe^{2+} (pH 3)	8,0 ± 0,8

Образовавшиеся в реакции (5) радикалы $HO_2^{\bullet}$ и $^{\bullet}O_2^-$ участвуют в медленных реакциях (6–9) с пероксидом водорода и пропанолом, давая дополнительное количество гидроксильных радикалов и гидроксипропильных:

$$^{\bullet}O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + HO^{\bullet} + HO^-,\ k = 15\ \text{л/(моль·с)}\ [5], \quad (6)$$

$$HO_2^{\bullet} + H_2O_2 \rightarrow O_2 + HO^{\bullet} + H_2O,\ k = 3\ \text{л/(моль·с)}\ [3], \quad (7)$$

$$(CH_3)_2CHOH + HO_2^{\bullet} \rightarrow (CH_3)_2{}^{\bullet}COH + H_2O_2, \quad (8)$$

$$(CH_3)_2CHOH + {}^{\bullet}O_2^- + H^+ \rightarrow (CH_3)_2{}^{\bullet}COH + H_2O_2. \quad (9)$$

Таким образом, реакции (1–7) обеспечивают образование ацетона с выходом 5,1 молекул/100 эВ при радиолизе 1 М раствора пропанола-2 в присутствии кислорода воздуха в нейтральном растворе и с выходом 7,4 молекул/100 эВ в кислой среде.

При добавлении в раствор пирокатехина выход ацетона снижается как в нейтральной, так и в кислой среде. Пирокатехин реагирует с радикалами $^{\bullet}O_2^-/HO_2^{\bullet}$, подавляя реакции (6– 9).

$$HO_2^{\bullet} + C_6H_4(OH)_2 \rightarrow H_2O_2 + {}^{\bullet}OC_6H_4OH,\ k = 4{,}7 \cdot 10^4\ \text{л/(моль•с)}\ [3], \quad (10)$$

$$^{\bullet}O_2^- + C_6H_4(OH)_2 \rightarrow H_2O_2 + {}^{\bullet}OC_6H_4O^-,\ k \approx 8 \cdot 10^4\ \text{л/(моль•с)}\ [3]. \quad (11)$$

Тогда образование ацетона происходит только за счет первичных радикалов HO и H по реакциям (4 и 5) и выход его должен быть 2,7 + 0,6 = 3,3 молекул/100 эВ, что близко к экспериментальному значению 3,6 ± 0,3 в нейтральной среде.

Когда в раствор добавили сульфат железа (II), выходы ацетона возросли, несмотря на наличие в растворе также и пирокатехина. С ростом концентрации ионов железа наблюдается рост выхода ацетона. Его возрастание связано с протеканием реакции (12):

$$H_2O_2 + Fe^{+2} \rightarrow HO^{\bullet} + HO^- + Fe^{+3}. \quad (12)$$

Пероксид водорода, который образуется в реакциях (10, 11) с пирокатехином, трансформируется в агрессивные радикалы $HO^{\bullet}$ по реакции (12) Фентона. Ионы железа Fe^{+3}, образующиеся в этой реакции, далее восстанавливаются семихином по реакции (13) и снова участвуют в реакции (12):

$$Fe^{+3} + {}^{\bullet}OC_6H_4O^-({}^{\bullet}OC_6H_4OH) \rightarrow Fe^{+2} + OC_6H_4O + H^+,\ k = 2{,}8 \cdot 10^3\ \text{л/(моль·с)}\ [6]. \quad (13)$$

Аналогичное влияние ионов железа наблюдается и в кислой среде (pH 3). Добавление пирокатехина к раствору пропанола снижает выход ацетона с 7,4 до 6,1, а добавление ионов железа ($1 \cdot 10^{-5}$ М Fe^{2+}) в раствор пропанола с пирокатехином увеличивает выход ацетона до 8,0 молекул/100 эВ. Более высокие значения выходов ацетона в кислой среде в основном связаны с преобладанием реакции (2) над реакцией (3), т. е. в кислой среде образуется дополнительное количество атомов водорода, которые по реакции (4) приводят к дополнительному количеству радикалов $(CH_3)_2{}^{\bullet}COH$, а последние быстро превращаются в ацетон.

Выводы. Таким образом, можно ожидать, что ионы железа будут ингибировать антиокислительное действие антиоксидантов фенольного типа. Классическая схема ингибирования окисления антиоксидантами на основе фенолов выглядит следующим образом [7, 8]:

$$R^{\bullet} + O_2 \rightarrow RO_2, \quad (14)$$

$$RO_2^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}, \quad (15)$$

$$RO_2 + ArOH \xrightarrow{k_i} ROOH + ArO^{\bullet}, \quad (16)$$

$$RO_2^{\bullet} + ArO^{\bullet} \rightarrow \text{молекулярные продукты}. \quad (17)$$

Одна молекула антиоксиданта нейтрализует два радикала $RO_2^{\bullet}$. Присутствие ионов железа Fe^{+2} в этой системе будет приводить к разложению образующихся молекул гидроперекиси с образованием еще более активных радикалов $RO^{\bullet}$ (реакция (18)), способных далее инициировать цепной процесс окисления (реакция (19)):

$$ROOH + Fe^{+2} \rightarrow RO^{\bullet} + HO^{-} + Fe^{+3}, \quad (18)$$

$$RO^{\bullet} + RH \rightarrow ROH + R^{\bullet}. \quad (19)$$

Ионы Fe^{+3} нейтрализуют стабильные радикалы ArO·, сами превращаясь в ионы Fe^{+2} (реакция (20)):

$$ArO^{\bullet} + Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2} + \text{продукт окисления}. \quad (20)$$

Ионы железа как бы катализируют процесс окисления, несмотря на присутствие антиоксиданта.

Более того, нельзя не отметить, что присутствие ионов Fe^{+2} в раковых клетках способствовало бы и усилению радиотерапевтического эффекта, так как при радиолизе воды, который неизбежно идет при радиотерапии, в клетках образуется пероксид водорода (реакция (1)). Пероксид водорода будет разлагаться ионами Fe^{+2} с образованием дополнительных количеств гидроксильных радикалов в клетках.

Список использованных источников

1. Watson, J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers / J. Watson // Open Biology. – 2013. – Vol. 3. – P. 120–144. https://doi.org/10.1098/rsob.120144

2. Пикаев, А. К. Современная радиационная химия. Радиолиз газов и жидкостей / А. К. Пикаев. – М.: Наука, 1986. – 440 с.

3. NDRL/NIST Solution Kinetics Database on the Web. – URL: https://kinetics.nist.gov/solution/ (date of access: 19 April 2024).

4. Sonntag, C. von. The Chemical Basis of Radiation Biology / C. von Sonntag. – London; New York: Taylor & Francis, 1987. – 504 p.

5. Кособуцкий, В. С. О взаимодействии супероксид-иона с хлорорганическими соединениями / В. С. Кособуцкий // Журнал общей химии. – 2009. – Т. 79, вып. 3. – С. 419–424.

6. Кособуцкий В. С. О взаимодействии семихинонов с ионами железа (III) / В. С. Кособуцкий // Химия высоких энергий. – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 318–332. https://doi.org/10.31857/S0023119321040082

7. Рогинский, В. А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность / В. А. Рогинский. – М.: Наука, 1988. – 247 с.

8. Фенольные биоантиоксиданты / Н. К. Зенков, Н. В. Кандалинцева, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.

Referens

1. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. *Open Biology*, 2013, vol. 3, pp. 120–144. https://doi.org/10.1098/rsob.120144

2. Pikayev A. K. *Modern radiation chemistry. Radiolysis of gases and liquids*. Moscow, Nauka Publ., 1986. 440 p. (in Russian).

3. *NDRL/NIST Solution Kinetics Database on the Web.* Available at: https://kinetics.nist.gov/solution/ (accessed 19 April 2024)

4. Sonntag C. von. *The Chemical Basis of Radiation Biology*. London; New York: Taylor & Francis Publ., 1987. 504 p.

5. Kosobutskii V. S. On the Raction of Superoxide Ion with Organochlorine Compounds. *Russian Journal of General Chemistry*, 2009, vol. 79, no. 3, pp. 408–413. https://doi.org/10.1134/s107036320903013x

6. Kosobutskii V. S. On the Interaction of Semiquinones with Iron (III) Ions. *High Energy Chemistry*, 2021, vol. 55, no. 4, pp. 321–323. https://doi.org/10.1134/S0018143921040081

7. Roginskii V. A. *Phenolic antioxidanty: Reactivity and efficiency*. Moscow, Nauka Publ., 1988. 247 p. (in Russian).

8. Zenkov N. K., Kadalintseva N. V., Lankin V. Z., Menshchikova E. B., Prosenko A. E. *Phenolic bioantioxidants*. Novosibirsk, SO RAMS, 2003. 328 p. (in Russian).

Информация об авторах

Кособуцкий Вячеслав Станиславович – кандидат химических наук, доцент. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kasabutski@bsu.by

Ластовский Станислав Брониславович – кандидат физико-математических наук, доцент. Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по материаловедению (ул. Петруся Бровки, 19, пом. 5, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lastov@physics.by

Information about the authors

Kosobutskii Viachaslau S. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kasabutski@bsu.by

Lastovskii Stanislav B. – Ph. D. (Physics and Mathematics), Associate Professor. State Scientific-Practical Materials Research Centre of the National Academy of Sciences of Belarus (19, of. 5, Petrus Brovka Str., 220072 Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lastov@physics.by