

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК. 2026. Т. 62, № 1

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ ХИМИЧЕСКИХ НАУК. 2026. Т. 62, № 1

Журнал основан в январе 1965 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

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

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

Главный редактор

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
А. И. Иванец – Министр образования Республики Беларусь, Минск, Беларусь
С. В. Какарека – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Е. Н. Калининченко – 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

- Ахмад Хоссейни-Бандегхаран** – Семнанский университет, Семнан, Исламская Республика Иран
Мика Силланпаа – Йоханнесбургский университет, Йоханнесбург, Южно-Африканская Республика
В. Н. Пармон – Сибирское отделение Российской академии наук, Россия
В. Я. Прушак – общество с ограниченной ответственностью «Машиностроительная корпорация» – управляющая компания Холдинга ИПР, 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. 2026. Т. 62, № 1.

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *Н. И. Минич*

Компьютерная верстка *С. Н. Костюк*

Подписано в печать 02.02.2026. Выход в свет 26.02.2026. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 42 экз. Заказ 17.

Цена: индивидуальная подписка – 15,86 руб., ведомственная подписка – 35,17 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»,

Вестці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук, 2026

PROCEEDINGS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

CHEMICAL SERIES, 2026, vol. 62, no. 1

The Journal was founded in January 1965

Periodicity is 4 issues per annum

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

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

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

Editor-in-Chief

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

Editorial board

- Alexandr V. Bilydukevich** (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 Chemistry of New Materials 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
- Andrei I. Ivanets** – Ministry of Education of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
- Sergey V. 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 Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Council

Ahmad Hosseini-Bandegharæi – Semnan University, Semnan, Islamic Republic of Iran
Mika Sillanpää – University of Johannesburg, Johannesburg, Republic of South Africa
Valentin N. Parmon – Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia
Victor Ya. Prushak – Machine-Building Corporation LLC – the management company of the IPR Holding, 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, 2026, vol. 62, no. 1.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *N. I. Minich*
Computer imposition *S. N. Kostsyuk*

It is sent of the press 02.02.2026. Appearance 26.02.2026. Format 60×84¹/₈. Offset paper.
The press digital. Printed pages 10,23. Publisher's signatures 11,3. Circulation 42 copies. Order 17.
Price: individual subscription – 15,86 byn., departmental subscription – 35,17 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, 2026

ЗМЕСТ

ФІЗІЧНАЯ ХІМІЯ

- Шаченкова Л. Н., Вонсович Н. В., Нестеронок П. В., Езубец А. П., Солдатов В. С.** Ионообменные субстраты на основе слабокислотного ионита ТОКЕМ-200..... 7

КАЛОЇДНАЯ ХІМІЯ

- Осипова Е. О., Шевчук В. В.** Влияние солевой среды на коллоидно-химические свойства алкилморфолина при флотационном обогащении полиминеральных руд..... 17

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ

- Андриевская Е. В., Лещёв С. М., Полянских Е. И., Бельшева Л. Л.** Экстракция *para*-гидроксibenзойной кислоты и парабенов органическими растворителями..... 26
- Феськова Е. В., Сычик К. С., Игнатовец О. С., Леонтьев В. Н., Титок В. В.** Идентификация кемпферола и его гликозидов в экстрактах растений методом ВЭЖХ-МС 34

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

- Шахаб С., Шейхи М., Альмодарресие Х. А., Мукушева Г. К., Тойгамбекова Н. Н., Дикусар Е. А., Акишина Е. А., Поткин В. И., Альбасри С. Р., Атрошко М. А.** Дизайн, DFT, докинг и *in silico* анализ ацильных производных алкалоидов как потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 M^{pro} 45

БІЯАРГАНІЧАЯ ХІМІЯ

- Саченко А. Б., Попичева Е. А., Щур В. В., Усанов С. А., Янецвич А. В.** Конструирование комплексного стимулятора ангиогенеза на основе гибридного белка ANGPT1_VEGF165 57

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ

- Бабаханова Х. А., Абдирахманова Д. И., Галимова З. К., Громыко И. Г.** Применение метода ИК-спектроскопии в исследовании состава краски для офсетной печати..... 71
- Бей М. П., Ювченко А. П., Муравский Ал. Ан., Дашкевич Д. С., Муравский Ан. Ал.** Хиральные допанты жидких кристаллов на основе терпеноидных кислот 78

CONTENTS

PHYSICAL CHEMISTRY

- Shachenkova L. N., Vonsovich N. V., Nesteronok P. V., Yezubets A. P., Soldatov V. S.** Ion-exchange substrates based on the weakly acidic ion exchanger TOKEM-200 7

COLLOIDAL CHEMISTRY

- Osipova E. O., Shevchuk V. V.** Effect of salt environment on the colloid chemical properties of alkil-morfoline in flotation enrichment of polimineral ores 17

ANALYTICAL CHEMISTRY

- Andrievskaya E. V., Leshev S. M., Palianskikh A. I., Belysheva L. L.** Extraction of *para*-hydroxybenzoic acid and parabens with organic solvents 26
- Feskova A. U., Sychyk K. S., Ignatovets O. S., Leontiev V. N., Titok V. V.** HPLC-MS kaemferol and its glycosides identification 34

ORGANIC CHEMISTRY

- Shahab S., Sheikhi M., Almodarresiyeh H. A., Mukusheva G. K., Toigambekova N. N., Dikusar E. A., Akishina E. A., Potkin V. I., Albasri S. R., Atroshko M. A.** Design, DFT, docking and *in silico* analysis of alkaloids acyl derivatives as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease M^{Pro} 45

BIOORGANIC CHEMISTRY

- Sachanka A. B., Popicheva E. A., Shchur V. V., Usanov S. A., Yantsevich A. V.** Construction of a complex stimulator of angiogenesis based on the fusion protein ANGPT1_VEGF165 57

TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERING

- Babakhanova Kh. A., Abdiraxmanova D. I., Galimova Z. K., Gromiko I. G.** Application of ir spectroscopy method in studying the composition of ink for offset printing..... 71
- Bei M. P., Yuvchenko A. P., Muravskii Al. An., Dashkevich D. S., Muravskii An. Al.** Chiral liquid crystal dopants based on terpenoid acids..... 78

ФІЗИЧНАЯ ХІМІЯ
PHYSICAL CHEMISTRYУДК: 541.183.12
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-7-16>Поступила в редакцию 25.11.2025
Received 25.11.2025**Л. Н. Шаченкова, Н. В. Вонсович, П. В. Нестеронк, А. П. Езубец, В. С. Солдатов***Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ИОНООБМЕННЫЕ СУБСТРАТЫ НА ОСНОВЕ
СЛАБОКИСЛОТНОГО ИОНИТА ТОКЕМ-200**

Аннотация. Показана возможность использования карбоксильного ионита ТОКЕМ-200 в качестве носителя биогенных ионов, необходимых для роста растений. Основной задачей исследования является выяснение ионного соотношения содержания в нем ионов K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} , pH субстратного раствора и суммарной концентрации электролитов. Определены физиологически приемлемые величины этих параметров, получены в лабораторных условиях соответствующие субстраты и проверена их пригодность для выращивания тест-растения – салата листового (*Lactuca sativa* L.). Выросшие на новых 100%-х ионитных субстратах БИОНА, содержащих катионит ТОКЕМ-200, тест-растения развивались нормально в течение трех последовательных вегетаций. Урожай их надземной биомассы почти не зависел от типа оптимизированного по ионному составу анионного компонента. Растения содержали нитрат-ионы в концентрациях не выше 680 мг/кг зеленой биомассы.

Ключевые слова: слабокислотный ионит, слабоосновный ионит, потенциометрическое титрование ионита, ионообменные субстраты для растений, искусственные почвы, заменитель гумуса почвы, ионитопоника, субстраты БИОНА, ТОКЕМ-200

Для цитирования. Ионообменные субстраты на основе слабокислотного ионита ТОКЕМ-200 / Л. Н. Шаченкова, Н. В. Вонсович, П. В. Нестеронк [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 7–16. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-7-16>

L. N. Shachenkova, N. V. Vonsovich, P. V. Nesteronok, A. P. Yezubets, V. S. Soldatov*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***ION-EXCHANGE SUBSTRATES BASED ON THE WEAKLY ACIDIC ION EXCHANGER TOKEM-200**

Abstract. The possibility of using the carboxyl ion exchanger TOKEM-200 as a carrier of biogenic ions necessary for plant growth has demonstrated. The main objective of the study was to determine the ionic ratio of the content of K^+ , Mg^{2+} , and Ca^{2+} in it, the pH of the substrate solution and the total electrolytes concentration. Physiologically acceptable values of these parameters were determined. The corresponding substrates were obtained under laboratory conditions, and their suitability for growing the test plant – lettuce (*Lactuca sativa* L.) – was tested. The test plants, grown on new 100% ion-exchange substrates BIONA, containing TOKEM-200 cation exchange resin, developed normally over three consecutive growing seasons. The yield of aboveground biomass of the plants was almost independent of the type of anionic component optimized for ionic composition. The plants contained nitrate ions in concentrations no higher than 680 mg/kg of green biomass.

Key words: weakly acidic ion exchange resin, weakly basic ion exchange resin, potentiometric titration of ion exchange resin, ion-exchange substrates for plants, artificial soils, soil humus substitute, ionitronics, substrates BIONA, TOKEM-200

For citation. Shachenkova L. N., Vonsovich N. V., Nesteronok P. V., Yezubets A. P., Soldatov V. S. Ion-exchange substrates based on the weakly acidic ion exchanger TOKEM-200. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 7–16 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-7-16>

Введение. Ионитные питательные субстраты для растений (искусственные почвы, ионитные почвы) на основе органических ионитов состоят как минимум из одного катионита и одного анионита. Они содержат шесть обязательных макроионов, включающих основные элементы питания (N, P, K, S, Ca, Mg), и микроэлементы (Fe, Na, Mn, Cu, Co, Ni, Zn, B, Mo). Основной принцип их

получения непосредственно не регламентирует их ионного состава. Смесь катионитов и анионитов должна иметь состав (по соотношению и количеству питательных элементов), при котором она находится (реально или виртуально) в равновесии с одним из многокомпонентных растворов, пригодных для роста растений и использования в гидропонных технологиях, включающих все перечисленные питательные вещества в виде ионов. Кроме того, необходимо, чтобы рН такого раствора и суммарная концентрация (C_{Σ}) электролитов в нем соответствовали физиологическим потребностям растения (приблизительно рН = 5–8, C_{Σ} = 0,01–0,03 экв/л). Такие параметры равновесного раствора были приняты за основу при создании искусственных (гидропонных) питательных растворов [1]. В настоящее время известно несколько сотен, а возможно, и тысяч конкретных питательных растворов, при этом число различных сочетаний концентраций почти не ограничено. Количество ионитных субстратов можно получить в разы больше, так как один и тот же равновесный раствор дает разные соотношения питательных элементов в ионитном субстрате при вариациях химического типа исходных ионитов и соотношения их количеств. Кроме того, состав равновесного раствора ограничен осадкообразованием при введении в воду всех перечисленных ионов. Этого можно избежать, если получать ионообменный субстрат путем механического смешивания моноионных форм ионитов.

При получении ионитных субстратов необходимо соблюдать и некоторые другие очевидные требования к исходным ионитам: отсутствие фитотоксичности и токсичности водных вытяжек для человека, животных, почвенной микрофлоры; химическая и биологическая устойчивость в различных средах, в особенности в прикорневой зоне растений; устойчивость к длительному хранению; стерилизуемость. Последняя группа требований обычно легко соблюдается при использовании промышленно выпускаемых ионитов, так как они предназначены для очистки воды (в том числе питьевой) и жидких пищевых продуктов. Однако это актуально для новых ионитов или экспериментальных продуктов, которые могут содержать остатки моно- и олигомеров, что недопустимо для компонента искусственной почвы.

С учетом вышесказанного ясно, что даже на основе широко используемых ионитов, число типов которых исчисляется, вероятно, десятками, можно получить неисчислимо количество ионитных субстратов, различающихся: соотношением катионов в катионитах, анионов в анионитах, катионита и анионита; химической структурой анионита и катионита; распределением биоионов по соответствующим ионитам; общей концентрацией и рН солевых растворов, использующихся для приготовления субстратов. В связи с этим появление на рынке каждого нового ионита создает возможность получения нового варианта питательного субстрата для растений. Методы получения ионообменных субстратов, базирующиеся на данных по химическому равновесию ионит–раствор, гарантируют получение пригодных для роста растений субстратов из любых ионитов, соответствующих описанным выше требованиям. Однако эти гарантии распространяются только на начальный период развития растения, пока оно не изменило состав ионитной смеси в процессе своего роста. Субстрат высокой эффективности должен иметь большой резерв питательных веществ по элементам, расходующимся растениями в первую очередь (лимитирующим рост растений). К ним обычно относятся калий и азот, реже некоторые микроэлементы (железо, цинк).

Карбоксильные катиониты заслуживают особого внимания для применения в качестве носителей биогенных ионов из-за способности поддерживать рН среды в пределах, приемлемых для корневой системы растений, при значительном изменении содержания биоионов, что чрезвычайно важно с точки зрения практического растениеводства.

Цель работы – предварительные исследования применимости промышленного карбоксильного катионита ТОКЕМ-200 в качестве компонента ионитного питательного субстрата.

Имеющихся в литературе данных о кислотно-основных свойствах этого ионита недостаточно для оценки его перспективности для получения ионитных субстратов. Необходимо иметь информацию о зависимости сорбции катиона K^+ ионитом от рН внешнего раствора и концентрации в нем катиона калия, поскольку истощение субстрата по K^+ в процессе роста растений на ионитных субстратах является первой причиной потери плодородия [1, 2].

В настоящей работе были экспериментально получены кривые титрования катионита ТОКЕМ-200 при трех постоянных концентрациях KCl (1,00; 0,10 и 0,01 моль/л) в интервале рН 2–12. Из этих

данных были найдены параметры его кислотности, на основе которых была рассчитана теоретическая кривая титрования при концентрации KCl в растворе 0,02 моль/л, соответствующей почвенному раствору. Из теоретической кривой нашли интервал pH и предельно допустимое содержание калия в ионите. Разработаны новые варианты ионообменных субстратов на его основе в сочетании с различными слабоосновными анионитами. Первые испытаны в биологическом эксперименте по выращиванию салата листового сорта Афицион (*Lactuca sativa* L.) относительно контрольного образца субстрата БИОНА-111® (ТУ РБ 100185198.063-2002).

Объекты и методы исследования. *Иониты.* ТОКЕМ-200 по данным производителя (ТУ 2227-019-72285630-2009) является гранульным макропористым карбоксильным катионитом на акрил-дивинилбензольной матрице (статическая обменная емкость – 4,3 мэкв/см³; эффективный размер зерен – 0,4–0,6 мм, насыпная масса – 0,74–0,80 г/см³). Данные о химической природе акрилового звена, проценте кросс-агента и характеристиках пористости не приводятся.

ТОКЕМ-320, ТОКЕМ-400 и АН-31 – гранульные слабоосновные аниониты разной структуры, содержащие одинаковые функциональные группы – третичные аминогруппы [3]. В табл. 1 представлены ионные составы анионитов, полученные при приведении в химическое равновесие питательным раствором с общей концентрацией анионов 20 мэкв/л с относительными эквивалентными долями: $X_N = 0,80$, $X_S = 0,15$, $X_P = 0,05$; pH = 6,5 [4–6].

Таблица 1. Ионный состав анионообменных компонентов субстратов при равновесии с питательным раствором: $C = 20$ мэкв/л: $\text{NO}_3^- - 16$, $\text{H}_2\text{PO}_4^- - 1$, $\text{SO}_4^{2-} - 3$; pH ≈ 6,5

Table 1. Ionic composition of anion exchange components of substrates when they are equilibrated with a nutrient solution: $C = 20$ meq/l: $\text{NO}_3^- - 16$, $\text{H}_2\text{PO}_4^- - 1$, $\text{SO}_4^{2-} - 3$; pH ≈ 6,5

Анионит	Содержание анионов, мэкв/г				Относительные эквивалентные доли		
	NO_3^-	SO_4^{2-}	H_2PO_4^-	Σ	NO_3^-	SO_4^{2-}	H_2PO_4^-
АН-31	2,04	2,19	0,55	4,78	0,43	0,46	0,11*
ТОКЕМ-320	2,59	0,78	0,11	3,48	0,74	0,23	0,03*
ТОКЕМ-400	1,50	2,50	0,29	4,29	0,35	0,58	0,07*

Условные обозначения: * – для H_2PO_4^- приведены относительные мольные доли.

Обменная емкость и потенциометрическое титрование. Для определения кислотно-основных свойств катионит предварительно обрабатывали раствором HCl, затем отмывали дистиллированной водой до pH ~6,5 и сушили на воздухе при комнатных условиях до постоянного веса.

Обменную емкость катионита определяли титриметрически: навеска образца массой ~0,3 г заливалась 20 мл 0,1 н раствора NaOH и выдерживалась в течение времени, гарантирующего наступление равновесия (48 ч) при периодическом перемешивании. Аликвота раствора, отобранная по весу ($\pm 0,0002$ г), титровалась 0,1 н раствором соляной кислоты. Величина обменной емкости (ОЕ) рассчитывалась из количества титранта, пошедшего на нейтрализацию избыточной щелочи, и оказалась равной 11,7 миллиэквивалентов на грамм сухого ионита в Н-форме (мэкв/г), что согласуется с ТУ 2227-019-72285630-2009.

Кривые потенциометрического титрования получены методом одной навески [7]. Титрование суспензии ~0,5 г ионита в 30 мл раствора фоновое электролита KCl различной концентрации (1,00; 0,10 и 0,01 моль/л) проводилось 1 М раствором KOH, приготовленным на фоне раствора KCl, соответствующего концентрации солевого фона. Добавление каждой последующей порции титранта происходило по массе после того, как дрейф pH в течение 5 мин не превышал 0,02. В работе использовали pH-метр HANNA 213 со стеклянным электродом.

Методика определения катионного состава ионита, равновесного питательному раствору, используемому для его насыщения в колоночных условиях. Раствор насыщения общей концентрацией катионов 20 мэкв/л готовили из нитратов калия, магния и кальция с относительными эквивалентными долями $X_K = 0,70$, $X_{Mg} = 0,10$, $X_{Ca} = 0,20$, pH = 6,5. Для ускорения процесса уравнивания в колоночных условиях катионит предварительно был переведен в смешанную $\text{H}^+ - \text{K}^+$ -форму ($\text{K}^+ = 6,0$ мэкв/г). Навеску полученной формы катионита (1 г) помещали в колонку (диаметр – 16 мм,

высота слоя ионита – 7 мм, объем фильтрационного слоя (ОФС) – 1,4 см³) и пропускали раствор со скоростью ~4 мл/ч (~2,8 ОФС/ч) до момента достижения равенства pH и концентраций всех ионов на входе и выходе из колонки. После этого ионит центрифугировали 15 мин при 4 000 об/мин для удаления избытка раствора. Затем проводилось полное вытеснение ионов раствором 0,5 н HCl, объем элюата – 300 мл. Аликвоту элюата досуха выпаривали на водяной бане, растворяли сухой остаток в воде и анализировали раствор методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель 104-Т». Содержание катионов выражали в миллиэквивалентах на грамм сухого ионита в Н-форме (мэкв/г).

Получение ионообменных субстратов и исследование их свойств. Ионообменные субстраты получали солевым методом в статических условиях [8]. В качестве анионообменных компонентов использовали аниониты с третичными аминогруппами: гелевые АН-31 и ТОКЕМ-400 и макропористый ТОКЕМ-320. Равноэквивалентную смесь катионита ТОКЕМ-200 в Н-форме и анионита (АН-31, ТОКЕМ-400 или ТОКЕМ-320) в ОН-форме однократно при перемешивании обрабатывали раствором солей макро- (калий, магний, кальций, азот, фосфор и сера) и микроэлементов (железо, марганец, бор, медь, цинк, кобальт, никель, молибден). Соотношение биогенных макроионов в реагентной смеси соответствовало соотношению этих ионов в выбранных ионитах, равновесных в динамических условиях раствору насыщения ($C = 20$ мэкв/л: $K^+ - 14$, $Mg^{2+} - 2$, $Ca^{2+} - 4$, $NO_3^- - 16$, $H_2PO_4^- - 1$, $SO_4^{2-} - 3$, $pH \approx 6,5$). Количество вводимых микроэлементов идентично рецептуре производства БИОНА-111® [8].

Физические свойства полученных субстратов изучали по общепринятым методикам [9, 10]. Для получения водных вытяжек 10 г субстрата настаивали в 20 мл воды и выдерживали в течение 24 ч при периодическом перемешивании. Удельную электропроводность (УЭП) растворов измеряли с помощью кондуктометра HANNA EC214, ионный состав – методом капиллярного электрофореза.

Эксперименты по определению набухания проводили весовым методом: набухший в растворе субстрат центрифугировали в лабораторной центрифуге (4 000 об/мин) в течение 20 мин. Значение набухания (W , гH₂O/г) рассчитывали как отношение массы воды к массе сухого ионита.

Для раздельного количественного определения содержания биоэлементов в катионном и анионном компонентах субстратов механически были выделены из них навески катионита и анионита, через которые в колоночных условиях пропускали растворы 0,5 н HCl (для катионита) или 0,4 н (NH₄)₂CO₃ (для анионитов). Аликвоты из полученных элюатов, подготовленные по описанной ранее методике [3], анализировали методом капиллярного электрофореза.

Биологическое испытание субстратов. Сравнительные биологические испытания полученных образцов субстратов проводили в лабораторных условиях относительно контрольного образца БИОНА-111®, состоящего из сильнокислотного катионита ТОКЕМ-100 и полиосновного анионита ЭДЭ-10П. Освещенность на уровне листовой пластины ~5 000 Лк при длительности светового периода 18 ч. Температура воздуха в фитотроне составляла 20–22 °С. Экспериментальная культура – салат листовой сорта Афицион (*Lactuca sativa* L.). Посадка пророщенных семян осуществлялась по 1 семени на вазон. Использовали пластиковые вазоны высотой 5 см, почвенной площадью 27 см²; объем заполнения субстратом – 70 см³ (30 г сухого субстрата). Было поставлено две серии экспериментов по три повторности. В первом случае полив осуществлялся дистиллированной водой, во втором – водопроводной. Эксперимент продолжался согласно средней продолжительности технического вегетационного периода салата листового – 30 суток. После извлечения корней в те же субстраты (без какой-либо обработки) проводили посадку новых пророщенных семян для следующей вегетации. Проведено три последовательные вегетации.

Продуктивность субстратов определяли по количеству сырой биомассы надземной части растений в конце каждой вегетации с единицы веса субстрата ($\Gamma_{\text{биомассы}}/\Gamma_{\text{субстрата}}$).

Количество нитрат-ионов в водных вытяжках из зеленой биомассы салата определяли ионометрическим методом с использованием нитрат-селективного электрода ЭКОМ-NO₃.

Результаты и их обсуждение. Априорная оценка пригодности неизвестного ионита в качестве компонента ионитного субстрата требует знания параметров кислотности, которые позволят рассчитать его рабочую емкость по доступным для растений элементам питания в интерва-

ле физиологических значений pH и возможных изменений суммарной концентрации солевого фона в процессе роста растений. Эти параметры [11] находятся из данных по потенциометрическому титрованию ионита в H⁺-форме щелочью того иона, по которому начинает проявляться недостаток в процессе роста растений на субстрате без дополнительного внесения удобрений. В данном случае это ион K⁺.

Теоретическая модель и способы расчета параметров кислотности ионитов детально описаны [11]. Гетерогенный процесс нейтрализации катионита в H⁺-форме (RH) щелочью (KtOH) в этой модели (1) описывается совместным применением уравнения коэффициента равновесия ионного обмена $k_i(X_i, C_{Kt})$ (2) и ионного произведения воды (3):



$$k_i(X_i, C_{Kt}) = (C_{RKt} \cdot C_H) / (C_{RH} \cdot C_{Kt}) = (X_{RK} \cdot X_H) / (X_{RH} \cdot X_K), \tag{2}$$

$$[H^+] \cdot [OH^-] = 10^{-14}, \tag{3}$$

где X_{RK} – относительная эквивалентная доля обменных групп ионита, нейтрализованных калием, $Kt = K^+$, $X_K + X_H = 1$; C_{Kt} – концентрация K⁺ в растворе.

Вид зависимости $k_i(X_i, C_{Kt})$ индивидуален и неизвестен, однако было показано [11], что линейное приближение его логарифмической формы обеспечивает приемлемую точность расчета теоретических кривых титрования $pH = f(g)$:

$$pH = \lg(X_{RKi} / (1 - X_{RKi})) - pK^{\circ}_i - \Delta p k_i (X_{RKi} - 1/2) - (1 - b) \cdot \lg C, \tag{4}$$

где b – эмпирическая константа [11], $pK^{\circ} = -\lg K^{\circ}$, K° – константа ионообменного равновесия [12, 13]:

$$\lg K^{\circ} = \int_0^1 \lg k \cdot dx = 1/2 (\lg k_{X=0} - \lg k_{X=1}). \tag{5}$$

Определение этих зависимостей возможно из независимых экспериментальных данных, что и было сделано в настоящей работе. Уравнение (4) выражает в количественном виде влияние природы катиона нейтрализующей щелочи (через k), его концентрации (C) и степени нейтрализации ионита (X) на положение и форму кривой титрования.

Далее все рассмотрение проводится в приближении, не учитывающем неидеальности ионита, так как способы определения активности его компонентов не известны. Концентрация вместо активности используется и для K⁺ и Cl⁻ в растворе, потому что их концентрации невелики. Тем не менее, рассчитанные кривые титрования (рис. 1, а) хорошо описывают экспериментальные

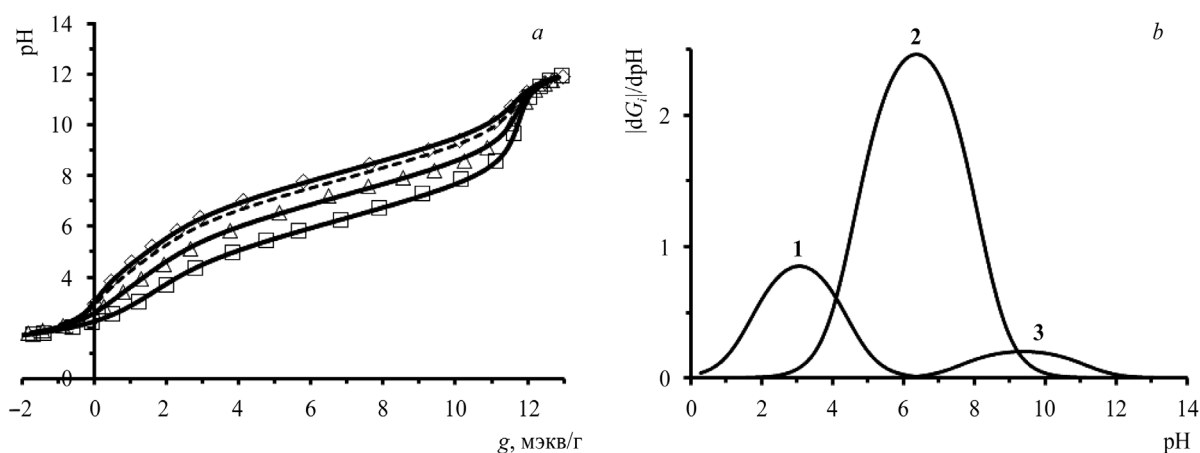


Рис. 1. Кривые потенциометрического титрования катионита ТОКЕМ-200 при различных концентрациях фонового электролита KCl: □ – 1 М; Δ – 0,1 М; ◇ – 0,01 М; пунктир – 0,02 М (а) и дифференциальные кривые сорбции индивидуальных видов групп соответственно табл. 2 (б) (символы – экспериментальные точки, линии – расчетные кривые)

Fig. 1. Potentiometric titration curves of the cation exchanger TOKEM-200 at different concentrations of the supporting electrolyte KCl: □ – 1 M; Δ – 0.1 M; ◇ – 0.01 M; dotted line – 0.02 M (a) and differential sorption curves of individual types of groups according to Table 2 (b) (symbols are experimental data, lines are calculated curves)

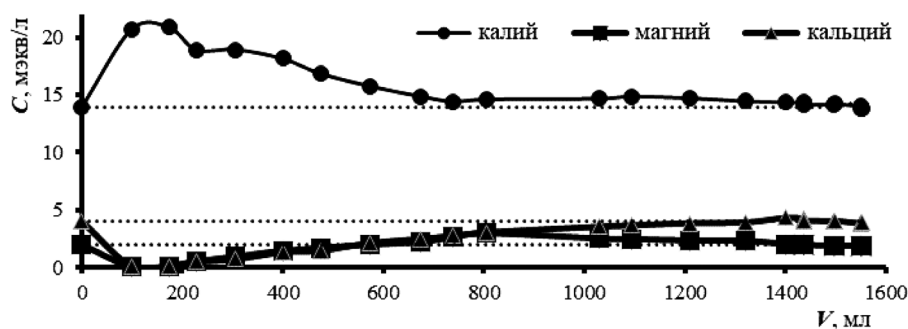
Таблица 2. Параметры кислотности катионита ТОКЕМ-200

Table 2. Acidity parameters of cation exchange resin ТОКЕМ-200

Группа	E , мэкв/г	pK_a	ΔpK	b
1	2,50	3,00	1,2	0,16
2	8,49	6,30	1,8	0,07
3	0,95	8,93	2,0	0,35

имеют в своей структуре несколько типов групп, различающихся по кислотной силе [14, 15], хотя и не содержат других функциональных групп, кроме карбоксильных. Возможно, это связано с их нахождением в существенно различающихся структурой микроучастках пространственной полимерной матрицы. Однако практическая полезность продемонстрированного теоретического расчета, не требующего знания конкретной структуры функциональной группы, остается в силе, даже если полученные параметры кислотности являются эффективными величинами. Их ценность состоит еще и в том, что они являются компактным и надежным способом систематизации, хранения и передачи информации о свойствах ионов, позволяющим пользователям потенциометрических исследований восстановить по трем параметрам кривые титрования ионов, полученные при любых конкретных условиях эксперимента. Систематических справочных данных подобного рода в настоящее время не существует.

Для колоночного насыщения использовали смешанную H^+K^+ -форму катионита с содержанием $K^+ = 6,0$ мэкв/г. На рис. 2 представлены выходные кривые насыщения его навески биокатионами из раствора нитратов этих элементов, содержащего $K^+ - 14$, $Mg^{2+} - 2$, $Ca^{2+} - 4$ мэкв/л. Общая концентрация раствора – 20 мэкв/л, $pH = 6,5$. Лимитирующим катионом для растений является ион калия, поэтому был выбран состав питательного раствора с несколько большим содержанием K^+ , чем в большинстве других применяемых растворах, так как в процессе роста его содержание будет уменьшаться и приближаться к оптимуму [16]. Пунктирными линиями показано содержание биокатионов в исходном питательном растворе. На оси абсцисс отложены значения объемов пропущенного раствора, а на оси ординат – содержание биокатионов в выходящем растворе, выраженное в миллиэквивалентах на литр (мэкв/л). Точки соответствуют содержанию катионов в 1 мл элюата. По мере фильтрования раствора происходит насыщение ионенных групп ионита катионами магния и кальция и вымывание избыточного K^+ до той степени, которая определяется избирательностью катионита к этим ионам. Равновесие наступило после пропускания через 1 г ионита 1 400 мл раствора. Реализуемая емкость катионита по биокатионам составила 7,41 мэкв/г со следующим распределением: $K^+ - 0,25$, $Mg^{2+} - 0,74$, $Ca^{2+} - 6,42$ мэкв/г. Используя этот катионный состав, а также данные по ионному распределению в анионитах (см. табл. 1), были составлены рецептуры новых субстратов на основе катионита ТОКЕМ-200

Рис. 2. Зависимость концентрации катионов на выходе из колонки (C , мэкв/л) от количества пропущенного раствора насыщения (V , мл) (пунктирные линии – концентрации анионов в растворе на входе в колонку)Fig. 2. Dependence of the cation concentration at the column outlet (C , meq/l) on the amount of saturation solution passed through (V , ml) (dotted lines is concentrations of anions in the solution at the entrance to the column)

и анионитов АН-31, ТОКЕМ-320 или ТОКЕМ-400. Солевым методом получено три новых субстрата, отличающихся анионообменным компонентом, которым присвоены следующие названия: БИОНА-200/А31 (ТОКЕМ-200 + АН-31), БИОНА-200/А320 (ТОКЕМ-200 + ТОКЕМ-320), БИОНА-200/А400 (ТОКЕМ-200 + ТОКЕМ-400).

Определены основные характеристики полученных экспериментальных образцов субстратов. БИОНА-200/А400 (с гелевым анионитом ТОКЕМ-400) имеет наивысшие показатели как по полной влагоемкости (54,2 %), так и по степени набухания (1,08 г Н₂О/г), у субстрата БИОНА-200/А320 эти показатели ниже на 10 %, у БИОНА-200/А31 и БИОНА-111[®] – на 20 % ниже. Общее содержание биоэлементов в экспериментальных образцах БИОНА-200/А320, БИОНА-200/А400 и БИОНА-200/А31 на 23, 40 и 50 % соответственно больше, чем в БИОНА-111[®] (табл. 3). Карбоксильный катионит удерживает меньшее количество калия по сравнению с сульфокатионитом ТОКЕМ-100, следовательно, и содержание этого компонента в субстратах в три раза меньше. В то же время новые субстраты содержат больше азота (наиболее потребляемого растениями элемента), особенно это касается субстрата БИОНА-200/А320. Однако последний в составе имеет наименьшее количество фосфора.

Таблица 3. Содержание макроэлементов в ионитных субстратах (экв/кг сухого субстрата)
Table 3. Content of macronutrients for plants in ion-exchange substrates (eq/kg of dry substrate)

Элемент	БИОНА-111 [®]	БИОНА-200/А31	БИОНА-200/А320	БИОНА-200/А400
Калий	0,26	0,10	0,08	0,09
Магний	0,20	0,29	0,24	0,27
Кальций	1,38	2,41	2,04	2,26
Азот	0,82	1,24	1,74	0,95
Фосфор	0,20*	0,34*	0,07*	0,18*
Сера	0,95	1,34	0,52	1,58
Σ	3,81	5,71	4,69	5,34

Условные обозначения: * – выражено в моль/кг.

Новые субстраты испытаны в биологическом эксперименте по выращиванию салата листового сорта Афицион (*Lactuca sativa* L.) без каких-либо добавок при поливе водопроводной или дистиллированной водой относительно контрольного образца БИОНА-111[®]. В табл. 4 отображены рН, УЭП и ионный состав поливной воды исходной и приведенной в равновесие с экспериментальными образцами субстратов до посадки и после третьей вегетации салата. Анализ этих данных демонстрирует активное взаимодействие субстратов с водной средой, что свидетельствует о их выраженных ионообменных свойствах и способности регулировать состав питательного раствора для растений. При контакте воды с любым из субстратов до посадки растений УЭП растворов значительно возрастала, что указывало на активное выделение ионов. Одновременно происходило снижение рН растворов до слабокислых или нейтральных значений (6,2–6,9), которые являются оптимальными для усвоения питательных веществ. После проведения третьей вегетации салата наблюдалось общее снижение УЭП во всех вариантах субстратов по сравнению с исходными значениями. Это объясняется интенсивным поглощением ионов растениями в процессе роста. Концентрации большинства ключевых ионов, таких как К⁺, NO₃⁻ и Н₂РО₄⁻, значительно уменьшились, подтверждая роль субстратов как эффективного и пролонгированного источника питания.

Во всех испытанных субстратах растения росли приблизительно одинаково и имели нормальный вид. Средние массы сырого растения салата, полученного с каждого субстрата за вегетацию при поливе водопроводной водой, представлены на рис. 3, а, дистиллированной – на рис. 3, б. Суммарная масса салата, полученного за три вегетации, составила 17–24 г с одного вазона. По продуктивности (0,79–0,55 г/г) субстраты можно расположить в ряд: БИОНА-200/А31 > БИОНА-111[®] > БИОНА-200/А320 > БИОНА-200/А400.

Общая биомасса надземной части растений, выросших за три вегетации на новых образцах субстратов, почти не зависела от состава поливной воды. Продуктивность субстратов с карбоксильным ионитом при поливе дистиллированной водой на 24–35 % выше, чем субстрата БИОНА-111[®].

Таблица 4. Характеристика поливной воды и водных вытяжек субстратов до посадки и после третьей вегетации салата

Table 4. Characteristics of irrigation water and water extracts of substrates before planting and after the third growing season of lettuce

Субстрат	УЭП, мСм		рН		Концентрация ионов, экв/л											
	До	После	До	После	K ⁺		Mg ²⁺		Ca ²⁺		SO ₄ ²⁻		NO ₃ ⁻		H ₂ PO ₄ ⁻	
					До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
Водопроводная вода	0,55	0,52	8,0	7,7	0,0	0,0	1,2	1,5	3,3	3,5	0,5	0,5	0,2	0,2	0,0*	0,0*
БИОНА-111®	1,22	0,75	6,9	7,2	7,1	0,3	0,9	0,9	3,0	1,8	1,8	1,1	10,9	6,4	0,2*	0,3*
БИОНА-200/А31	1,25	0,53	6,3	5,8	7,5	0,2	0,8	1,0	1,4	1,6	0,6	0,3	11,9	5,5	0,6*	0,3*
БИОНА-200/А320	0,89	0,58	6,2	5,9	5,5	0,4	0,4	0,6	0,6	0,7	0,4	0,2	3,3	1,5	0,3*	0,1*
БИОНА-200/А400	0,78	0,28	6,6	6,3	4,8	0,3	0,2	0,2	0,4	0,3	0,6	0,1	7,3	1,1	0,4*	0,0*
Дистиллированная вода, рН = 6,0																
БИОНА-111®	1,01	0,07	6,8	6,8	4,8	0,5	0,8	0,0	0,6	0,1	0,3	0,0	6,2	0,7	0,1*	0,0*
БИОНА-200/А31	1,16	0,30	6,2	5,7	7,4	0,4	0,7	0,8	1,3	1,4	0,5	0,1	11,5	3,3	0,5*	0,1*
БИОНА-200/А320	0,80	0,26	6,3	5,7	5,0	0,2	0,3	0,7	0,4	1,2	0,4	0,1	3,9	1,2	0,2*	0,0*
БИОНА-200/А400	0,68	0,13	6,5	6,2	4,3	0,6	0,2	0,1	0,3	0,2	0,4	0,1	6,6	2,5	0,2*	0,1*

Условные обозначения: * – выражено в ммоль/л.

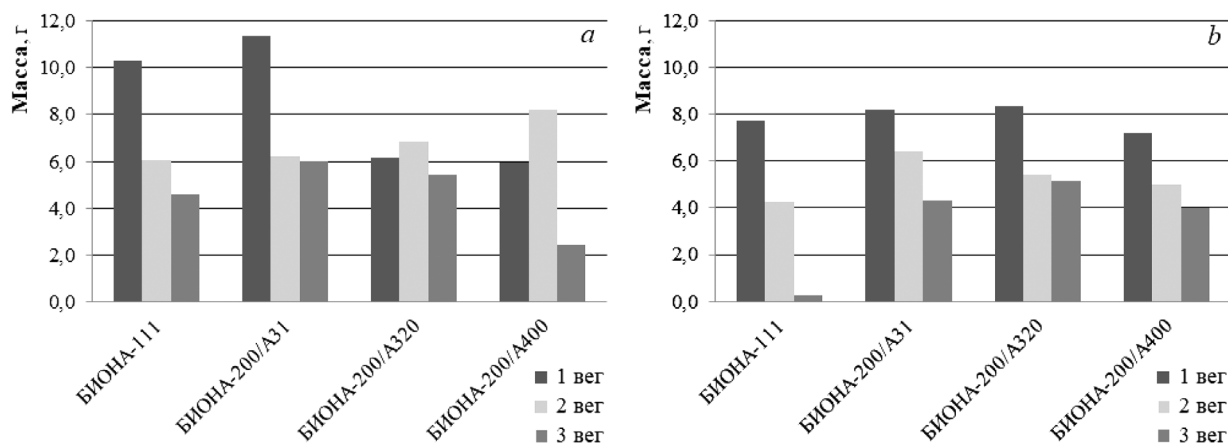


Рис. 3. Средняя биомасса растений салата, выросших на ионитных субстратах при поливе водопроводной (а) и дистиллированной (б) водой по вегетациям (1, 2, 3) (вазоны $V = 70 \text{ cm}^3$, срок выращивания каждой вегетации – 30 дней)

Fig. 3. Average biomass of lettuce plants grown on ion-exchange substrates when watered with tap water (a) and distilled water (b) in vegetation periods (1, 2, 3) (pots $V = 70 \text{ cm}^3$, growing period of each vegetation period – 30 days)

Поскольку дополнительное питание при поливе дистиллированной водой исключено, субстраты на основе слабодиссоциирующих ионитов обладают более высоким запасом питательных веществ, чем контрольный субстрат БИОНА-111®.

Содержание воды в листьях всех салатов было почти одинаковым и составило 94 %, что соответствует норме и вкусовым качествам. Количество нитратов находится в пределах от 460 до 680 мг/кг зеленой биомассы, что значительно ниже предельно допустимых концентраций нитратов сырого продукта (1 500 мг/кг), установленных санитарной службой Республики Беларусь (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июня 2013 г. № 52).

Закключение. Исследование сорбционных и кислотно-основных свойств карбоксильного катионита ТОКЕМ-200 показало, что этот ионит в сочетании со слабодиссоциирующими анионитами (ТОКЕМ-320, ТОКЕМ-400 или АН-31) пригоден для использования в качестве катионного компонента ионитных субстратов типа БИОНА. Он обладает высокой сорбционной емкостью по биокатионам в физиологически приемлемой для растений области рН = 5–8 и суммарных ионных концентраций субстратного раствора 0,01–0,03 экв/л.

Эксперимент по выращиванию салата листового (*Lactuca sativa* L.) показал, что выросшие на 100%-х ионитных субстратах, содержащих катионит ТОКЕМ-200, тест-растения развивались нормально в течение трех последовательных вегетаций. Урожай их надземной биомассы почти не зависел от типа оптимизированного по ионному составу анионного компонента. Растения содержали нитрат-ионы в концентрациях не выше 680 мг/кг зеленой биомассы.

Список использованных источников

1. A review on hydroponics and the technologies associated for medium- and small-scale operations / R. S. Velazquez-Gonzalez, A. L. Garcia-Garcia, E. Ventura-Zapata [et al.] // *Agriculture*. – 2022. – Vol. 12, № 5. – Art. 646. <https://doi.org/10.3390/agriculture12050646>
2. Медведев, С. С. Физиология растений : учебник / С. С. Медведев. – СПб. : БХВ-Петербург, 2012. – 512 с.
3. Шаченкова, Л. Н. Ионообменные субстраты БИОНА с новыми анионообменными компонентами / Л. Н. Шаченкова, А. П. Езубец, Н. В. Вонсович // *Почвоведение и агрохимия*. – 2024. – № 2. – С. 105–118.
4. Вонсович, Н. В. Биозона слабоосновного анионита Токем-400 в равновесии с трехкомпонентными растворами NO_3^- – SO_4^{2-} – H_2PO_4^- / Н. В. Вонсович // *Круглый стол магистрантов, аспирантов и соискателей Отделения химии и наук о Земле НАН Беларуси, Минск, 28 февр. 2024 г.* : тез. докл. / Нац. акад. наук Беларуси, Отд-ние химии и наук о Земле, Совет молодых ученых ; редкол.: А. В. Труханов (гл. ред.) [и др.]. – Мн. : Бел. наука, 2024. – С. 7.
5. Определение биозоны слабоосновного анионита АН-31 в равновесии с трехкомпонентными питательными растворами « NO_3^- – SO_4^{2-} – H_2PO_4^- » / Н. В. Вонсович, Е. Г. Косандрович, Л. Н. Шаченкова, А. П. Езубец // *Новые функциональные материалы, современные технологии и методы исследования : материалы VIII Респ. науч.-техн. конф. молодых ученых, Гомель, 22–24 окт. 2024 г.* – Гомель : ИММС НАН Беларуси, 2024. – С. 18–19.
6. Вонсович, Н. В. Биозона слабоосновного анионита Токем-320 в равновесии с трехкомпонентными питательными растворами NO_3^- – SO_4^{2-} – H_2PO_4^- / Н. В. Вонсович, Е. Г. Косандрович // *Молодежь в науке – 2024 : тез. докл. XXI Междунар. науч. конф. молодых ученых, Минск, 29–31 окт. 2024 г.* : в 2 ч. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых ; редкол.: В. Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Мн. : Бел. наука, 2024. – Ч. 2. – С. 478–480.
7. Acid-base properties of ion exchangers. I. Optimising of potentiometric titration of ion exchangers exemplified by carboxylic acid resins / V. S. Soldatov, Z. I. Sosinovich, T. A. Korshunova, T. V. Mironova // *Reactive and Functional Polymers*. – 2004. – Vol. 58, № 1. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.003>
8. Солдатов, В. С. Ионитные почвы / В. С. Солдатов, Н. Г. Перышкина, Р. П. Хорошко. – Мн. : Наука и техника, 1978. – 270 с.
9. Кидин, В. В. Практикум по агрохимии : учеб. пособие / В. В. Кидин, И. П. Дерюгин, В. И. Кобзаренко. – М. : КолосС, 2008. – 599 с.
10. Спирина, В. З. Агрохимические методы исследования почв, растений и удобрений : учеб. пособие / В. З. Спирина, Т. П. Соловьева. – Томск, 2014. – 347 с.
11. Soldatov, V. S. Potentiometric titration of ion exchangers / V. S. Soldatov // *Reactive and Functional Polymers*. – 1998. – Vol. 38, № 2–3. – P. 73–112. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(98)00018-2)
12. Davidson, W. Equilibrium constants of cation exchange processes / W. Davidson, W. J. Argersinger Jr. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1953. – Vol. 57, № 3. – P. 105–115. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1953.tb36390.x>
13. Gaines Jr., G. L. Adsorption studies on clay minerals. II. A formulation of the thermodynamics of exchange adsorption / G. L. Gaines Jr., H. C. Thomas // *The Journal of Chemical Physics*. – 1953. – Vol. 21, № 4. – P. 714–718. <https://doi.org/10.1063/1.1698996>
14. Мейчик, Н. Р. Расчет константы ионизации функциональных групп карбоксильных ионитов / Н. Р. Мейчик, С. И. Степанов, Ю. И. Николаева // *Журнал физической химии*. – 2018. – Т. 92, № 2. – С. 251–256. <https://doi.org/10.7868/S0044453718010168>
15. Чугунов, А. С. Кислотно-основные свойства карбоксильного катионита ТОКЕМ-200 при сорбции ионов щелочных металлов и аммония / А. С. Чугунов // *Известия Санкт-Петербургского государственного технического института (Технического университета)*. – 2015. – № 29. – С. 19–23.
16. Выращивание растений без почвы / В. А. Чесноков, Е. Н. Базырина, Т. М. Бушуева, Н. Л. Ильинская. – Л. : Ленингр. ун-т, 1960. – 170 с.

References

1. Velazquez-Gonzalez R. S., Garcia-Garcia A. L., Ventura-Zapata E., Barceinas-Sanchez J. D. O., Sosa-Savedra J. C. A review on hydroponics and the technologies associated for medium- and small-scale operations. *Agriculture*, 2022, vol. 12, iss. 5, art. 646. <https://doi.org/10.3390/agriculture12050646>
2. Medvedev S. S. *Plant physiology*. St. Petersburg, BHV-Petersburg Publ., 2012. 512 p. (in Russian).
3. Shachenkova L. N., Yezubets H. P., Vonsovich N. V. Ion exchange BIONA substrates with new anion exchange components. *Pochvovedenie i agrokimiya = Soil Science and Agrochemistry*, 2024, no. 2, pp. 105–118 (in Russian).
4. Vonsovich N. V. Biozone of weakly basic anion exchanger Tokem-400 in equilibrium with three-component solutions NO_3^- – SO_4^{2-} – H_2PO_4^- . *Kruglyi stol magistrantov, aspirantov i soiskatelei Otdeleniya khimii i nauk o Zemle NAN Belarusi*:

tez. dokl. [Round table of master's, postgraduate and applicants students of the Department of Chemistry and Geosciences of the National Academy of Sciences of Belarus. Abstracts of reports]. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2024, pp. 7 (in Russian).

5. Vonsovich N. V., Kosandrovich E. G., Shachenkova L. N., Yezubets A. P. Determination of the biozone of weakly basic anion exchanger AN-31 in equilibrium with three-component nutrient solutions “ $\text{NO}_3^- - \text{SO}_4^{2-} - \text{H}_2\text{PO}_4^-$ ”. *Novye funktsional'nye materialy, sovremennye tekhnologii i metody issledovaniya: Materialy VIII Respublikanskoi nauchno-tekhnicheskoi konferentsii molodykh uchenykh, Gomel'*, 22–24 okt. 2024 g. [New functional materials, modern technologies and research methods. Proc. of the VIII Republican Scientific and Technical Conference of Young Scientists, Gomel, October 22–24, 2024]. Gomel, 2024, pp. 18–19 (in Russian).

6. Vonsovich N. V., Kosandrovich E. G. Biozone of weakly basic anionite Tokem-320 in equilibrium with three-component nutrient solutions $\text{NO}_3^- - \text{SO}_4^{2-} - \text{H}_2\text{PO}_4^-$. *Molodezh' v nauke – 2024: Tez. dokl. XXI Mezhdunar. nauch. konf. molodykh uchenykh, Minsk, 29–31 okt. 2024 g. Ch. 2* [Youth in Science – 2024. Proc. of the XXI International Scientific Conf. of Young Scientists, Minsk, October 29–31, 2024. Part. 2]. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2024, pp. 478–480 (in Russian).

7. Soldatov V. S., Sosinovich Z. I., Korshunova T. A., Mironova T. V. Acid-base properties of ion exchangers. I. Optimising of potentiometric titration of ion exchangers exemplified by carboxylic acid resins. *Reactive and Functional Polymers*, 2004, vol. 58, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2003.11.003>

8. Soldatov V. S., Piorishkina N. G., Horoshko R. P. *Ion Exchange Soils*. Minsk, Nauka i Tehnika Publ., 1978. 270 p. (in Russian).

9. Kidin V. V., Deryugin I. P., Kobzareno V. I. *Agrochemistry Workshop*. Moscow, KolosS Publ., 2008. 599 p. (in Russian).

10. Spirina V. Z., Solov'eva T. P. *Agrochemical methods for studying soils, plants and fertilizers*. Tomsk, 2014. 347 p. (in Russian).

11. Soldatov V. S. Potentiometric titration of ion exchangers. *Reactive and Functional Polymers*, 1998, vol. 38, no. 2–3, pp. 73–112. [https://doi.org/10.1016/s1381-5148\(98\)00018-2](https://doi.org/10.1016/s1381-5148(98)00018-2)

12. Davidson W., Argersinger W. J. Jr. Equilibrium constants of cation exchange processes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1953, vol. 57, iss. 3, pp. 105–115. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1953.tb36390.x>

13. Gaines G. L. Jr., Thomas H. C. Adsorption studies on clay minerals. II. A formulation of the thermodynamics of exchange adsorption. *The Journal of Chemical Physics*, 1953, vol. 21, no. 4, pp. 714–718. <https://doi.org/10.1063/1.1698996>

14. Meychik N. R., Stepanov S. I., Nikolaeva Y. I. Calculating the ionization constant of functional groups of carboxyl ion exchangers. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2018, vol. 92, no. 2, pp. 265–270. <https://doi.org/10.1134/s0036024418010156>

15. Chugunov A. S. Acid-base properties of protonated form of carboxyl cation exchangers TOKEM-200 under sorption of alkali metal and ammonium. *Izvestiya Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo instituta (Tekhnicheskogo universiteta) = Bulletin of the Saint Petersburg State Institute of Technology (Technical University)*, 2015, no. 29, pp. 19–23 (in Russian).

16. Chesnokov V. A., Bazyrina E. N., Bushueva T. M., P'inskaya N. L. *Growing plants without soil*. Leningrad, Leningr. un-t Publ., 1960. 170 p. (in Russian).

Информация об авторах

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

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

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

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

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

Information about the authors

Shachenkova Larisa N. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sln13102005@mail.ru

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

Nesteronok Petr V. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher, Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: petr.nester@gmail.com

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

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

КАЛОИДНАЯ ХИМИЯ
COLLOIDAL CHEMISTRYУДК 622.765.06
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-17-25>Поступила в редакцию 21.11.2024
Received 21.11.2024**Е. О. Осипова, В. В. Шевчук***Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь***ВЛИЯНИЕ СОЛЕВОЙ СРЕДЫ НА КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
АЛКИЛМОРФОЛИНА ПРИ ФЛОТАЦИОННОМ ОБОГАЩЕНИИ
ПОЛИМИНЕРАЛЬНЫХ РУД**

Аннотация. Исследования поверхностного натяжения на границе раздела водный и солевой раствор солянокислого Армфлоте 619–воздух показали, что соль алкилморфолина не склонна к высаливанию даже в насыщенных растворах. При изучении пенообразующей способности солянокислой соли Армфлоте 619 как в водных, так и в солевых растворах, вплоть до насыщенных, показана высокая устойчивость соли Армфлоте 619 к высаливающему действию неорганических электролитов. Для обогащения полиминеральной руды подобран оптимальный состав и плотность маточника, который представляет собой водный раствор хлорида магния с плотностью 1 295 кг/м³, дополнительно насыщенный рудой до плотности 1 305 кг/м³. Установлено, что использование подкисленных маточных растворов с pH 3–4 позволяет повысить извлечение галита в пенный продукт до 95–96 %. Кислая среда маточного раствора приводит к снижению потерь KCl в 1,3 раза и Mg₂SO₄ в 2,8 раза. Накопление алкилморфолина в маточных растворах способствует снижению расхода собирателя при флотации в оборотных рассолах: если в первичном рассоле из руды при расходе алкилморфолина 460 г/т можно извлечь в пенный продукт 89,55 % хлорида натрия, то при проведении флотации в маточнике 8-го оборотного цикла при расходе 160 г/т руды его извлекается 94,57 %.

Ключевые слова: флотационное обогащение, полиминеральная руда, карналлит-каинит-галитовая руда, собиратель, катионные поверхностно-активные вещества, поверхностное натяжение, пенообразование, галит, извлечение

Для цитирования. Осипова, Е. О. Влияние солевой среды на коллоидно-химические свойства алкилморфолина при флотационном обогащении полиминеральных руд / Е. О. Осипова, В. В. Шевчук // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 17–25. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-17-25>

Е. О. Osipova, V. V. Shevchuk*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***EFFECT OF SALT ENVIRONMENT ON THE COLLOID CHEMICAL PROPERTIES
OF ALKYL-MORPHOLINE IN FLOTATION ENRICHMENT OF POLIMINERAL ORES**

Abstract. Studies of the surface tension at the interface between aqueous and saline solution of hydrochloric acid Armoflote 619–air have shown that the salt of alkylmorpholine is not prone to precipitation even in saturated solutions. The study of the foaming ability of the hydrochloric acid salt of Armoflote 619 in both aqueous and saline solutions, up to saturated ones, showed the high resistance of the salt of Armoflote 619 to the precipitating effect of inorganic electrolytes. For the enrichment of polymineral ore the optimal composition and density of the flotation solution were selected. It is a water magnesium chloride solution with a density of 1 295 kg/m³, presaturated with ore to a density of 1 305 kg/m³. It has been established that the use of acidified flotation solution with pH 3–4 leads to an increase in the extraction of halite into the foam product. The recovery of NaCl is 95–96 %. The acidic environment of the flotation solution leads to a decrease in KCl losses by 1.3 times and MgSO₄ by 2.8 times. The accumulation of alkylmorpholine in flotation solution helps to reduce the collector consumption during flotation in circulating brines: if in the primary brine 89,55 % of sodium chloride can be extracted from the ore at the consumption of alkylmorpholine of 460 g/t, then during flotation in the brine of the 8th recirculating cycle at the consumption of 160 g/t of ore, 94,57 % of it is extracted.

Keywords: flotation enrichment, polymineral ores, carnallite-kainite-halite ore, collector, cationic surfactants, surface tension, foaming, halite, recovery

For citation. Osipova E. O., Shevchuk V. V. Effect of salt environment on the colloid chemical properties of alkil-morfoline in flotation enrichment of polimineral ores. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 17–25 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-17-25>

Введение. В настоящее время более 80 % мирового запаса калийных руд обогащается с применением пенной флотации. Извлечение хлорида калия из смеси хлорида натрия и других минералов пустой породы происходит прямым способом, то есть концентрат извлекается с пеной. Но, как показывает практика горнодобывающей промышленности, существуют различные типы калийсодержащих руд, что обуславливает необходимость применения различных методов и технологий их обогащения. Следовательно, выбор метода обогащения определяется вещественным составом и характером вкрапленности минералов. Калийсодержащие руды в основной своей массе относятся к бедным вкрапленным рудам с преобладанием в качестве пустой породы галита. Существуют полиминеральные руды, в которых содержание галита меньше 50 % и почти отсутствует нерастворимый остаток. Такие руды целесообразно обогащать путем флотации пустой породы – обратной флотацией [1–4].

В последние 20 лет направление переработки водорастворимых полезных ископаемых интенсивно развивается [5, 6]. Флотация галита применяется на калийных предприятиях Израиля (Dead Sea Works) и Иордании (Arab Potash) для переработки садовых солей сложного состава Мертвого моря [7], Ирана – для переработки садовых солей карналлитового типа. В научно-исследовательском и проектном институте галургии (Санкт-Петербург) и ОАО «Сильвинит» (Россия) с использованием процесса флотации галита разработана технология флотационного обогащения карналлитовых руд Верхнекамского месторождения с получением обогащенного карналлита (массовая доля $MgCl_2$ – 31–32 %) в виде камерного продукта галитовой флотации. Однако ввиду низкой эффективности данная технология не получила практической реализации [8].

С целью повышения извлечения галита в пенный продукт ведутся работы по поиску эффективного реагента-собираателя. Новое поверхностно-активное вещество (ПАВ) Gemini на основе морфолина – 1,4-бис(морфолин додецил аммоний)бутан дибромид (БМБД) первоначально было рекомендовано в качестве собирателя для обратной пенной флотации галита из карналлитовой руды [9, 10]. Результаты флотации показали, что БМБД дает более высокий флотационный выход и более сильное сродство к галиту по сравнению с обычным мономерным ПАВ N-(н-додецил) морфолином (ДДМ). На данный момент единственным доступным собирателем для галита, применяемым на производстве, является N-алкилморфолин. Производство N-алкилморфолина налажено в Швеции (Akso Nobel) под названием Armoflote 619.

В ИОНХ НАН Беларуси в последние годы активно проводилась разработка флотационного разделения солей из полиминеральных руд. Предложена технология переработки¹, первая стадия которой – извлечение галита в пенный продукт. В качестве собирателя галита использовали солянокислый раствор алкилморфолина Armoflote 619.

Основная информация о составе флотореагента Armoflote 619 нами получена из хроматографического анализа, данных ЯМР 1H , ^{13}C и масс-спектров. Установлено, что в составе коммерческого продукта Armoflote 619 присутствуют два основных компонента в соотношении 69,36 и 30,64 %, т. е. ~2,3 : 1. Содержание примесей незначительно. В масс-спектре наблюдаются пики, соответствующие составу $C_{16}H_{33}NO$ и $C_{18}H_{37}NO$. Таким образом, основные компоненты вещества – алкилморфолины с алкильными радикалами $C_{12}H_{25}$ и $C_{14}H_{29}$. Флотореагент Armoflote 619 представляет собой двухкомпонентную смесь N-алкилированных морфолинов с нормальными насыщенными алифатическими цепями. Уникальность реагента состоит в том, что он одновременно является и собирателем, и пенообразователем, и модификатором.

¹ См.: Патент WO/2016/134435, МПК C05D 1/00 2006.1. Способ переработки полиминеральных руд с получением сульфата калия : № РСТ/ВУ2015/000002 : заявлено : 25.02.2015 : опубл. 01.09.2016 / Н. П. Крутько, А. Д. Смычник, В. В. Шевчук, П. А. Яковлев ; заявители : Ин-т общей и неорганической химии НАН Беларуси; ООО «СТРИКТУМ». – 16 с.

В настоящей статье излагаются результаты исследования коллоидно-химических и флотационных свойств алкилморфолина Armoflote 619 в растворах солей, входящих в состав флотационного рассола.

Экспериментальная часть. Раствор Armoflote 619 готовили следующим образом: к навеске алкилморфолина добавляли немного воды, нагревали до 50 °С и затем вводили 33%-ю соляную кислоту. По завершении процесса омыления из полученной эмульсии готовили рабочий раствор реагента путем ее разбавления водой с температурой 50 °С до необходимой концентрации. В холодном состоянии рабочий раствор реагента текучий и полупрозрачный, в процесс флотации реагент вводили подогретым до 50 °С.

Для сравнительной характеристики поверхностных свойств Armoflote 619 в различных солевых растворах изучали поверхностное натяжение (σ) на границе раздела фаз раствор–воздух при 20 °С с использованием метода отрыва пластинки.

Пенообразующую способность водных и солевых растворов алкилморфолина изучали методом встряхивания. Определенный объем водного или солевого раствора Armoflote 619 (20 мл) в цилиндрах объемом 100 см³ встряхивали 10 с. Пенообразование оценивали по высоте пены.

Сорбционную активность и собирательное действие алкилморфолина исследовали с помощью флотационных опытов на лабораторной флотационной машинке типа «Механобр» в насыщенном рассоле с навеской руды 50 г и Ж : Т = 4.

Для приготовления растворов электролитов использовали химически чистые соли KCl, NaCl и MgCl₂ · 6H₂O. Флотационный рассол – это водный раствор хлорида магния с плотностью 1,295 кг/м³, дополнительно насыщенный рудой до плотности 1,305 кг/м³ (табл. 1). Флотация галита проходит в насыщенном рассоле KCl-NaCl-MgCl₂-MgSO₄-H₂O [1, 11].

Результаты и их обсуждение. Проведены исследования поверхностного натяжения в различных по составу насыщенных солевых растворах (рис. 1), по результатам которых можно сделать вывод о высокой устойчивости реагента к высаливающему действию в растворах различных электролитов.

Растворы электролитов влияют на поверхностные свойства солянокислого алкилморфолина, т. е. снижают поверхностное натяжение и повышают адсорбцию собирателя на границе раздела раствор–воздух, а также снижают концентрацию насыщения адсорбционного слоя и критическую концентрацию мицеллообразования собирателя. Реагент Armoflote 619 способен образовывать плотные адсорбционные слои на границе раздела раствор–воздух и создавать условия и возможность для прочного закрепления галитовых частиц на пузырьке воздуха и выноса их в пенный продукт. В системах, содержащих солянокислую соль Armoflote 619, равновесие на поверхности раздела фаз наступает достаточно быстро в сравнении с растворами алифатических аминов, применяемых для обогащения калийных руд.

На флотуруемость галита существенное влияние оказывает состав рассола. Исследовано пенообразование Armoflote 619 в разных по составу флотационных рассолах при различных температурах (рис. 2): раствор I – для флотации полиминеральной руды (27,9 % MgCl₂, 1,27 % NaCl, 0,98 % KCl, 1,91 % MgSO₄,

Таблица 1. Состав солевого рассола

Table 1. Composition of salt brine

Состав	MgCl ₂	NaCl	KCl	MgSO ₄	H ₂ O
Содержание, %	27,9	1,27	0,98	1,41	68,44

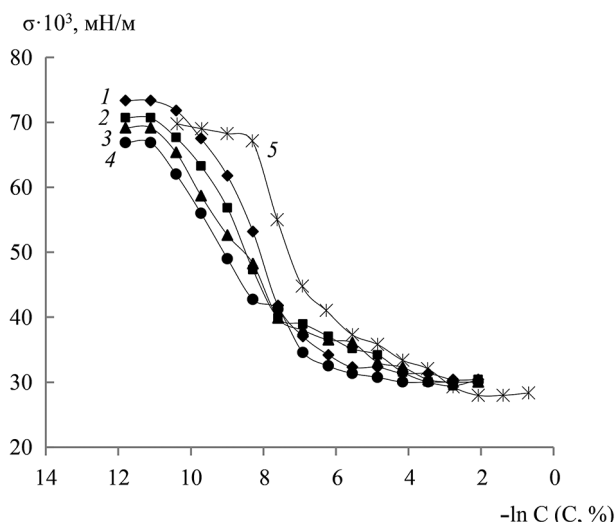


Рис. 1. Изотермы поверхностного натяжения солянокислого Armoflote 619 в насыщенных растворах: 1 – KCl, 2 – NaCl, 3 – KCl · NaCl, 4 – MgCl₂, 5 – вода

Fig. 1. Surface tension isotherms of hydrochloric acid Armoflote 619 in saturated solutions: 1 – KCl, 2 – NaCl, 3 – KCl · NaCl, 4 – MgCl₂, 5 – water

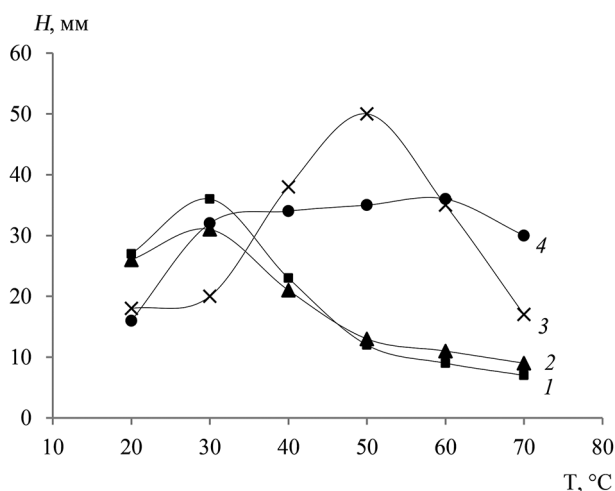


Рис. 2. Влияние солевых растворов на пенообразование алкилморфолина ($C = 0,5\%$) в различных насыщенных растворах солей при различных температурах: 1 – раствор II; 2 – раствор III, 3 – раствор I, 4 – раствор $MgCl_2$

Fig. 2. The effect of saline solutions on the foaming of alkylmorpholine ($C = 0,5\%$) in various saturated salt solutions at different temperatures: 1 – solution II, 2 – solution III, 3 – solution I, 4 – solution $MgCl_2$

Исследования пенообразующей способности солянокислой соли Armoflote 619 в растворах хлорида магния как в водных, так и солевых, вплоть до насыщенных, подтвердили высокую устойчивость соли Armoflote 619 к высаливающему действию электролита (рис. 3).

Сорбционная активность алкилморфолина зависит от солевого состава полиминеральных руд. С этой целью проведены эксперименты по изучению адсорбции алкилморфолинов Armoflote 619 на различных минералах (индивидуальных солях), входящих в состав полиминеральных руд. Опыты показали преимущественную сорбцию собирателя на хлориде натрия, следовательно, и лучшую флотацию. Сорбционную активность алкилморфолина оценивали по выходу продукта в процессе флотации. Флотацию проводили в двух видах солевых растворов: в насыщенном

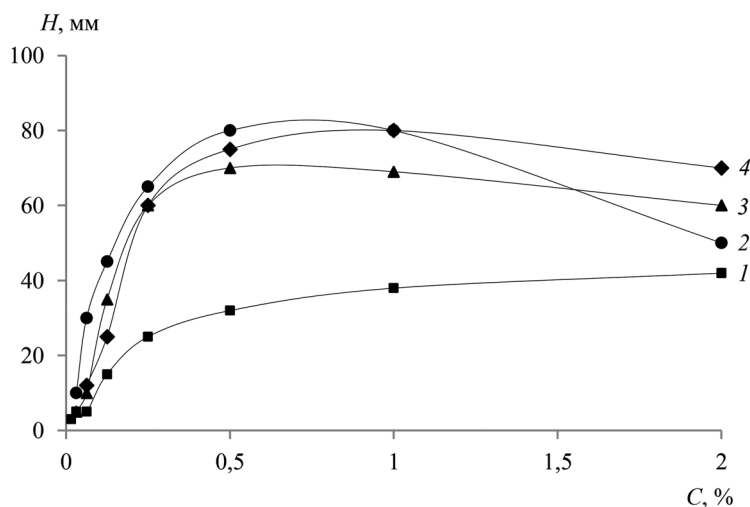


Рис. 3. Изотермы вспениваемости растворов солянокислого алкилморфолина в растворах хлорида магния: 1 – 30 % $MgCl_2$, 2 – 0,1N $MgCl_2$, 3 – 0,01N $MgCl_2$, 4 – водный раствор алкилморфолина

Fig. 3. Foaming isotherms of alkylmorpholine hydrochloride solutions in magnesium chloride solutions: 1 – 30 % $MgCl_2$, 2 – 0,1N $MgCl_2$, 3 – 0,01N $MgCl_2$, 4 – water solution

68,44 % H_2O), раствор II – сильвинитовый раствор (10,4 % KCl , 20,7 % $NaCl$, 68,9 % H_2O), раствор III – насыщенный раствор хлорида натрия (26,4 % $NaCl$, 73,6 % H_2O).

Влияние электролитов на пенообразующую и флотационную способности алкилморфолина объясняется различным коллоидно-мицеллярным состоянием собирателя в этих растворах. Важным наблюдением в процессе работы являлось то, что растворы алкилморфолина в растворе $MgCl_2$ были прозрачными, а растворы с $NaCl$ – мутнели с течением времени. Можно сделать вывод, что алкилморфолины менее устойчивы в растворе $NaCl$, что делает этот электролит неэффективным в роли маточного раствора для флотации галита. Это доказывают и проведенные исследования флотации хлорида натрия в различных рассолах [12]. Показано, что наибольшая флотируемость галита наблюдалась в рассоле с хлоридом магния, а в насыщенном растворе хлорида натрия флотация почти не происходила. Флотацию галита эффективно проводить в водном растворе $MgCl_2$ с добавлением руды.

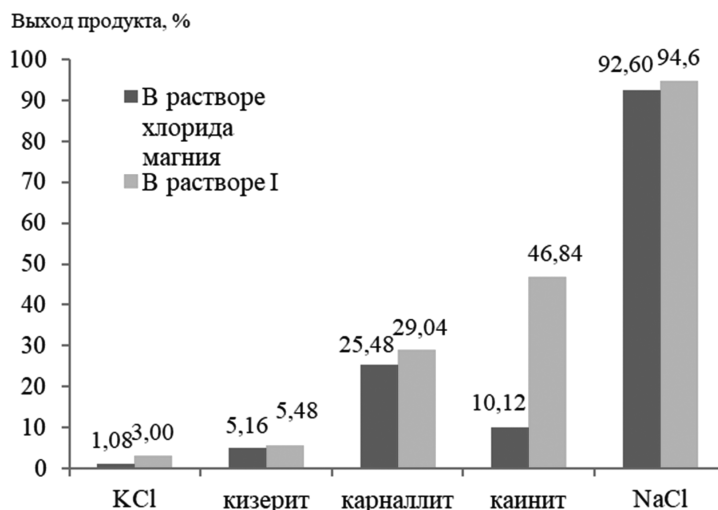


Рис. 4. Влияние алкилморфолина на выход солей в пенный продукт

Fig. 4. The effect of the alkylmorpholine on the yield of salts in the foam product

растворе $MgCl_2$ ($\rho = 1,295 \text{ кг/м}^3$) и в растворе I (27,9 % $MgCl_2$, 1,27 % NaCl, 0,98 % KCl, 1,91 % $MgSO_4$, 68,44 % H_2O , $\rho = 1,305 \text{ кг/м}^3$). Каждый минерал предварительно сушили и отсеивали фракцию $-0,5 + 0 \text{ мм}$. Ввиду высокой вязкости солевых растворов $MgCl_2$ во флотационных опытах Ж : Т = 4. Перемешивание минерала с рассолом длилось 3 мин при 1 500 об/мин, затем вводили собиратель 100–1 000 г/т (0,5% раствор Armoflote 619, приготовленный в растворе $MgCl_2$) и перемешивали еще 5 мин. Флотацию проводили 10 мин при 1 800 об/мин с дополнительной подачей воздуха. После флотации пенный и камерный продукты фильтровали и сушили при 60 °С.

Проведенные исследования флотационной активности минеральных составляющих полиминеральной руды показали, что в наибольшей степени алкилморфолин сорбировал галит NaCl, в наименьшей – KCl (рис. 4). В ходе эксперимента также установлено, что в насыщенном растворе $MgCl_2$ происходило частичное растворение некоторых минералов, а именно карналлита, каинита и кизерита. Растворение связано с тем, что рассол продолжал насыщаться. При исследовании сорбции алкилморфолина в растворе I растворения не происходило. Это подтверждает тот факт, что при более низких плотностях рассола наблюдается растворение руды, поэтому важным параметром флотации полиминеральной руды является плотность рассола.

Так как полиминеральные руды по минералогическому анализу в основном состоят из карналлита ($KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$), галита (NaCl), каинита ($KCl \cdot MgSO_4 \cdot 3H_2O$), кизерита ($MgSO_4 \cdot H_2O$) и ангидрита ($CaSO_4$), то в процессе флотации галита нежелательны потери с пенным продуктом сульфатсодержащих и калийсодержащих минералов для дальнейшей переработки и получения ценных удобрений. Известно [13], что в кислой среде подавляется флотация кизерита ($MgSO_4 \cdot H_2O$), поэтому представляло интерес изучение влияния pH маточника на флотацию каинита ($KCl \cdot MgSO_4 \cdot 3H_2O$) как сульфатсодержащего минерала.

Флотационные опыты проводили при расходе алкилморфолина 460 г/т руды на первичном маточнике, время флотации – 12 мин, фракция руды – 0,4 мм. Состав руды: KCl – 17,4 %, NaCl – 41,6 %, $MgSO_4$ – 8,6 %, $MgCl_2$ – 13,2 %. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Подкисление маточного раствора до pH 3,5 позволило снизить потери с извлечением хлорида калия с пенным продуктом на 4,34 %, а так как хлорид калия входит в состав каинита и карналлита, то уменьшить потери и этих минералов, о чем свидетельствовали показатели извлечения сульфатов и хлорида магния в пенный продукт (см. табл. 2). Так, потери хлорида магния (карналлита) уменьшились на 2,14 %, а потери сульфатсодержащего минерала – примерно в 3 раза. Такое существенное снижение потерь сульфатов указывало на подавление их флотации в кислой среде. При pH маточника 2,5 существенных изменений в процессе флотации не происходило, поэтому нет необходимости применения столь кислых рассолов. Оптимальным pH маточника являлся показатель 3,5, при котором при расходе алкилморфолина 460 г/т руды достигались наи-

Таблица 2. Влияние pH рассола на флотацию галита из полиминеральной руды (KCl – 17,4 %, NaCl – 41,6 %, MgSO₄ – 8,6 %, MgCl₂ – 13,2 %)Table 2. Effect of pH on the flotation of halite from polymineral ore (KCl – 17,4 %, NaCl – 41,6 %, MgSO₄ – 8,6 %, MgCl₂ – 13,2 %)

Расход Armoflote 619, г/т руды	pH рассола	Продукт	Выход продукта, %	Показатели флотации галита							
				Содержание, мас.%				Извлечение, мас.%			
				NaCl	KCl	MgSO ₄	MgCl ₂	NaCl	KCl	MgSO ₄	MgCl ₂
460	6,5	Пенный	52,31	76,31	4,49	10,80	3,55	95,97	13,50	67,02	14,17
		Камерный	47,69	3,52	31,56	5,82	23,58	4,03	86,50	32,98	85,83
460	5,5	Пенный	51,38	77,79	4,32	8,47	3,60	96,08	12,77	50,76	14,12
		Камерный	48,62	3,36	31,52	8,52	23,32	3,92	87,23	49,24	85,88
460	4,5	Пенный	49,82	80,39	3,83	5,50	3,67	96,27	10,98	32,13	13,95
		Камерный	50,18	3,08	30,86	11,38	22,46	3,73	89,02	67,87	86,05
460	3,5	Пенный	45,48	88,10	3,52	3,91	3,47	96,32	9,16	21,17	12,03
		Камерный	54,52	2,81	28,98	12,15	20,77	3,68	90,84	78,83	87,96
460	2,5	Пенный	46,20	84,41	3,52	3,90	3,40	95,96	9,32	21,45	12,08
		Камерный	53,80	3,12	29,43	12,26	21,25	4,13	90,68	78,55	87,92

лучшие показатели флотации галита и наименьшие потери калий- и сульфатсодержащих компонентов руды.

Известно, что на производстве флотационные процессы проходят в замкнутом цикле, при котором неизбежно от цикла к циклу в рассолах будут накапливаться реагенты, используемые в процессе. Учитывая способность алкилморфолина растворяться в насыщенных растворах электролитов, были проведены исследования по накоплению алкилморфолина в циклических флотационных опытах. Первичный рассол считали как цикл I.

Накопление флотореагентов изучали при оптимальных условиях: pH маточника – 3,5, фракция руды – 0,5 мм, оптимум алкилморфолина – 460 г/т руды, время флотации – 9 мин. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели флотации полиминеральной руды при накоплении алкилморфолина Armoflote 619 в оборотных рассолах

Table 3. Indicators of polymineral ore flotation at accumulation of alkylmorpholine Armoflote 619 in circulating brines

Расход Armoflote 619, г/т руды	Цикл рассола	Продукт	Выход продукта, %	Показатели флотации							
				Содержание, мас.%				Извлечение, мас.%			
				NaCl	KCl	MgSO ₄	MgCl ₂	NaCl	KCl	MgSO ₄	MgCl ₂
460	I	Пенный	42,89	86,85	3,09	3,84	3,01	89,55	7,56	19,46	9,78
		Камерный	57,11	7,61	28,42	11,96	20,85	10,45	92,44	80,54	90,22
460	II	Пенный	43,61	86,13	3,65	4,12	3,14	90,29	9,11	21,21	10,38
		Камерный	56,39	7,16	28,14	11,82	20,98	9,71	90,89	78,79	89,62
460	III	Пенный	46,11	84,59	3,85	4,45	3,12	93,76	10,16	24,35	10,91
		Камерный	53,89	4,82	29,11	11,82	21,82	6,24	89,84	75,65	89,09
400	IV	Пенный	47,11	83,07	4,14	4,86	3,33	94,07	11,19	26,97	11,91
		Камерный	52,89	4,67	29,27	11,72	21,93	5,93	88,81	73,03	88,09
340	V	Пенный	47,48	82,56	4,37	4,91	3,33	94,23	11,87	28,38	11,98
		Камерный	52,52	4,57	29,30	11,60	22,12	5,77	88,13	71,62	88,02
280	VI	Пенный	46,57	85,09	3,84	5,33	3,02	95,26	10,24	29,45	10,65
		Камерный	53,43	3,69	29,33	11,12	22,06	4,74	89,76	70,55	89,35
220	VII	Пенный	46,26	84,95	3,80	5,40	3,05	94,74	10,07	29,76	10,69
		Камерный	53,74	4,06	29,22	10,98	21,94	5,26	89,93	70,24	89,31
160	VIII	Пенный	46,13	85,28	4,04	5,49	3,00	94,57	10,67	30,10	10,56
		Камерный	53,87	4,19	28,95	10,92	21,93	5,43	89,33	69,90	89,44
100	IX	Пенный	44,06	85,85	3,82	5,38	2,83	90,93	9,64	28,19	9,44
		Камерный	55,94	6,74	28,20	10,78	21,36	9,07	90,36	71,81	90,55

Расход Агмофлоте 619, г/т руды	Цикл рассола	Продукт	Выход продукта, %	Показатели флотации							
				Содержание, мас.%				Извлечение, мас.%			
				NaCl	KCl	MgSO ₄	MgCl ₂	NaCl	KCl	MgSO ₄	MgCl ₂
40	X	Пенный	42,43	85,59	3,58	4,90	2,79	87,29	8,69	24,51	8,96
		Камерный	57,57	9,18	27,69	11,12	20,87	12,71	91,31	75,49	91,04
0	XI	Пенный	41,33	84,75	4,06	4,60	1,99	84,19	9,60	22,62	6,22
		Камерный	58,67	11,21	26,90	11,07	21,10	15,81	90,40	77,38	93,78
0	XII	Пенный	36,51	84,66	2,97	4,87	1,64	74,29	6,21	21,19	4,55
		Камерный	63,49	16,84	25,79	10,43	19,84	25,71	93,79	78,81	95,45
0	XIII	Пенный	23,45	89,55	2,85	6,65	1,53	50,48	3,82	18,56	2,73
		Камерный	76,55	26,91	21,94	8,81	16,77	49,52	96,18	81,44	97,27

Как видно, с увеличением оборотных циклов рассола при одинаковом расходе алкилморфолина в 460 г/т руды наблюдался рост выхода пенного продукта. При использовании первичного рассола было извлечено 89,55 % галита, а 10,45 % его осталось в камерном продукте, что соответствовало содержанию в 7,61 %. В циклах II и III использования данного рассола при этом же расходе наблюдалось увеличение извлечения галита в пенный продукт, что указывало на накопление собирателя в маточном растворе. Так, уже в цикле III извлечение галита возросло до 93,76 %, а содержание его в камерном продукте снизилось до 4,82 %, что является хорошим показателем для дальнейшей переработки данного камерного продукта на калийно-магниевые удобрения. Однако при этом с пенным продуктом на 2,6 % возросли потери (извлечение) калийсодержащих минералов.

Потери сульфатсодержащих минералов с увеличением цикла оборотного маточника также возросли. Если в цикле I они составляли 19,46 %, цикле II – 21,21 %, то уже в цикле III – 24,35 %. Прирост составил 4,89 %.

Хлорид магния входит в состав карналлита, поэтому потери этого минерала определяли по извлечению MgCl₂ в пенный продукт. С увеличением выхода пенного продукта извлечение хлорида магния возросло на 1,13 %, содержание его в камерном продукте также стало больше, но незначительно – около 1 %.

Следует отметить, что с увеличением расхода алкилморфолина и накоплением его в рассоле возросло и пенообразование, флотационная пена стала более высокой и стабильной. Повышенное пенообразование привело к механическому выносу всех составляющих руды в пенный продукт, в том числе и полезных компонентов – каинита и карналлита, о чем свидетельствовали повышенные показатели извлечения этих минералов.

Для того чтобы определиться с оптимальным расходом алкилморфолина на оборотных маточниках, начиная с цикла IV, начали снижать расход собирателя с шагом в 60 г/т руды.

В циклах IV и V использования оборотных рассолов при расходах алкилморфолина 400 и 340 г/т руды продолжал наблюдаться рост выхода пенного продукта. По сравнению с циклом III он составил 1,37 %, при этом извлечение галита в пенный продукт возросло до 94,23 %. Однако увеличились и потери калийсодержащих минералов на 1,71 %, сульфатсодержащих – на 4,03 % и карналлита – на 2,2 %.

При дальнейшем снижении расхода алкилморфолина до 280 г/т руды (цикл VI) выход пенного продукта уменьшился на 0,91 % по сравнению с предыдущим циклом V, а извлечение галита увеличилось до 95,26 %, содержание его в камерном продукте снизилось до 3,69 %. Это наилучший показатель по содержанию галита в камерном продукте, что объясняется наличием в маточнике еще достаточного количества алкилморфолина, необходимого для получения оптимальных технологических показателей флотации. Потери калийсодержащих минералов при этом уменьшились на 1,63 %, карналлита – на 1,33 %, а потери сульфатсодержащих минералов выросли на 1,07 %.

Начиная с расхода 220 г/т руды, наблюдалось незначительное снижение выхода пенного продукта на 0,3 % и снижение извлечения галита на 0,52 %, при этом содержание его в камерном

продукте возросло на 0,37 % и составило 4,06 %. Потери калийсодержащих и сульфатсодержащих минералов остались на прежнем уровне.

При расходе алкилморфолина 160 г/т руды (цикл VIII) и при 460 г/т (цикл III) выходы пенного и камерного продуктов совпадали. Сравнение технологических показателей флотации галита показало, что продукты имели достаточно близкие технологические показатели: в цикле VIII извлечение галита в пенный продукт на 0,81 % выше, а содержание его в камерном продукте на 0,63 % ниже и составило 4,19 %, что является хорошим показателем для дальнейшей переработки его на калийно-магниевые удобрения. Потери калийсодержащих минералов возросли на 0,51 %, сульфатсодержащих минералов – на 5,75 %, а карналлита – снизились на 0,35 %.

Начиная с расхода 100 г/т руды, с каждым последующим снижением расхода собирателя наблюдалось ухудшение технологических показателей флотации: уменьшение выхода пенного продукта из-за снижения извлечения в пенный продукт галита и других минералов. Все это являлось следствием недостатка собирателя галита – алкилморфолина.

О накоплении алкилморфолина также свидетельствуют опыты, проведенные без добавления реагента, позволявшие извлекать в пенный продукт галит. Особенно это видно на цикле XI, где извлечение галита было достаточно высоким и достигло 84,19 %.

Полное обновление маточника происходило за 15 циклов. Таким образом, алкилморфолин вследствие своей способности растворяться в рассоле имеет свойство накапливаться в оборотном маточнике, поэтому его первоначальный расход может быть снижен с 460 до 220–160 г/т руды, т. е. в 2–2,5 раза.

Заключение. Установлено, что флотореагент Armoflote 619 представляет собой двухкомпонентную смесь N-алкилированных морфолинов с нормальными насыщенными алифатическими цепями. Коллоидно-химические свойства Armoflote 619 в солевых растворах имеют высокую устойчивость к высаливающему действию, что позволяет значительно снижать его расход в оборотных маточниках. Показано, что использование подкисленных маточников (рН 3–4), обладающих сильным депрессирующим действием в отношении калий-магний-сульфатного компонента, приводит как к повышению извлечения галита в пенный продукт, так и к снижению потерь хлорида калия в 1,3 раза и сульфата магния в 2,8 раза при снижении расхода собирателя по сравнению с нейтральными маточными растворами. Определены оптимальные расходы собирателя галита в первичных и оборотных подкисленных маточниках. Для получения результатов высокого качества по извлечению галита в пенный продукт на первичном маточнике расход Armoflote 619 составил 460 г/т, а в оборотных маточниках расход собирателя снижался до 160 г/т. При этом камерный продукт содержал 4–5 % хлорида натрия в составе калий-магний-сульфатного компонента, что является оптимальным для дальнейшей переработки с целью получения сульфата калия.

Список использованных источников

1. Желнин, А. А. Теоретические основы и практика флотации калийных солей / А. А. Желнин. – Л. : Химия, 1973. – 184 с.
2. Shubert, H. Das Flotation von KCl und NaCl mit N-Alkylmorpholin und seine theoretische Deutung / H. Shubert, W. Hälbich // Bergakademie. – 1965. – В. 17, № 8. – С. 24–27.
3. Utilization of Ammonium Chloride as a Novel Selective Depressant in Reverse Flotation of Potassium Chloride / Runqing Liu, Hongyu Lu, Li Wang [et al.] // Minerals. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 41.
4. Флотационное обогащение калийных руд / Л. В. Дихтневская, Л. Ф. Шломина, Е. О. Осипова [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 277–287. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-277-287>
5. Pan B. Flotation of halite and sylvite from carnallite with dodecyl morpholine. – The University of Utah, 2013. – URL: <https://files01.core.ac.uk/download/pdf/276265333.pdf> (date of access: 18.11.2024).
6. Титков, С. Н. Активация действия катионных реагентов-собирателей / С. Н. Титков // Записки горного института. – 2005. – Т. 165. – С. 191–195.
7. Abu-Hamattah, Z. S. H. Carnallite Froth Flotation Optimization and Flotation Cells Efficiency in the Arab Potash Company, DEAD SEA, JORDAN / Z. S. H. Abu-Hamattah, A. M. Al-Amr // Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 232–257. <https://doi.org/10.1080/08827500801997894>.
8. Titkov, S. Investigations of alkylmorpholines – collectors for a new halite flotation process / S. Titkov, R. Sabirov, N. Panteleeva // Minerals engineering. – 2003. – Vol. 16, № 11. – С. 1161–1166.

9. Utilization of a new Gemini surfactant as the collector for the reverse froth flotation of phosphate ore in sustainable production of phosphate fertilizer / Z. Huang, C. Cheng, Z. Liu [et al.] // *Journal of Cleaner Production*. – 2019. – Vol. 221. – P. 108–112.
10. Evaluation of a novel morpholine-typed Gemini surfactant as the collector for the reverse flotation separation of halite from carnallite ore / Z. Huang, S. Zhang, F. Zhang [et al.] // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 313. – P. 113506.
11. Mehri, A. Flotation of potash for Carnallite resources in Khur playa of Iran using Jameson flotation cell / A. Mehri, M. Haghani, E. Mozaffari // *Journal of Environmental Analytical Chemistry*. – 2019. – Vol. 6, № 254. – P. 2.
12. Titkov, S. Halite Flotation – New Trands (New Purpose) / S. Titkov, R. Sabirov, N. Panteleeva, E. Alekseeva // XXIV International Mineral Processing Congress. – China, 2008. – Vol. 2. – P. 1688–1695.
13. Галургия: теория и практика / Е. А. Высоцкий, А. А. Желнин, А. Б. Здановский [и др.] ; под. ред. И. Д. Соколова. – Л. : Химия, 1983. – 368 с.

References

1. Zhelnin A. A. *Theoretical foundations and practice of flotation of potassium salts*. Leningrad, Khimiya Publ., 1973. 184 p. (in Russian).
2. Shubert H., Hälbig W. Das Flotation von KCl und NaCl mit N-Alkylmorpholin und seine theoretische Deutung. *Bergakademie*, 1965, b. 17, no. 8, pp. 24–27 (in German).
3. Runqing Liu, Hongyu Lu, Li Wang, Mengjie Tian, Wei Sun. Utilization of Ammonium Chloride as a Novel Selective Depressant in Reverse Flotation of Potassium Chloride. *Minerals*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 41. <https://doi.org/10.3390/min9010041>
4. Dikhtievskaya L. V., Shlomina L. F., Osipova E. O., Shevchuk V. V., Mozheyko F. F. Flotation enrichment of potash ores of different mineralogical composition. *Vestsi Natsyonal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 55, no. 3, pp. 277–287 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-3-277-287>
5. Pan B. *Flotation of halite and sylvite from carnallite with dodecyl morpholine*. The University of Utah, 2013. Available at: <https://files01.core.ac.uk/download/pdf/276265333.pdf> (accessed 18.11.2024).
6. Titkov S. N. Activation of the action of cationic reagents-gatherers. *Journal of Mining Institute*, 2005, vol. 165, pp. 191–195 (in Russian).
7. Abu-Hamatte Z. S. H., Al-Amr A. M. Carnallite Froth Flotation Optimization and Flotation Cells Efficiency in the Arab Potash Company, DEAD SEA, JORDAN. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 232–257. <https://doi.org/10.1080/08827500801997894>
8. Titkov S., Sabirov R., Panteleeva N. Investigations of alkylmorpholines – collectors for a new halite flotation process. *Minerals engineering*, 2003, vol. 16, no. 11, pp. 1161–1166.
9. Huang Z., Cheng C., Liu Z., Zeng H., Feng B., Zhong H., Luo W., Hu Y., Guo Z., He G., Fu W. Utilization of a new Gemini surfactant as the collector for the reverse froth flotation of phosphate ore in sustainable production of phosphate fertilizer. *Journal of Cleaner Production*, 2019, vol. 221, pp. 108–112.
10. Huang Z., Zhang S., Zhang F., Wang H., Zhou J., Yu X., Liu R., Cheng C., Liu Z., Guo Z., He G., Ai G., Fu W. Evaluation of a novel morpholine-typed Gemini surfactant as the collector for the reverse flotation separation of halite from carnallite ore. *Journal of Molecular Liquids*, 2020, vol. 313, pp. 113506.
11. Mehri A., Haghani M., Mozaffari E. Flotation of potash for Carnallite resources in Khur playa of Iran using Jameson flotation cell. *Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 2019, vol. 6, no. 254, pp. 2.
12. Titkov S., Sabirov R., Panteleeva N., Alekseeva E. *Halite Flotation – New Trands (New Purpose)*. XXIV International Mineral Processing Congress, China, 2008, vol. 2, pp. 1688–1695.
13. Vysotsky E. A., Zhelnin A. A., Zdanovsky A. B., Kashkarov O. D., Permyakov R. S., Sokolov I. D., Titkov S. N. *Galurgia: Theory and Practice*. Ed. I. D. Sokolov. Leningrad : Chemistry publ., 1983. 368 p. (in Russian).

Информация об авторах

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

Шевчук Вячеслав Владимирович – доктор технических наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт общей и неорганической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

Information about the authors

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

Shevchuk Vyacheslav V. – Dr. Sci. (Technical), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shevchukslava@rambler.ru

АНАЛІТЫЧНАЯ ХІМІЯ
ANALYTICAL CHEMISTRY

УДК 542.61:543.054:543.544.5.068.7
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-26-33>

Поступила в редакцию 17.09.2025
Received 17.09.2025

Е. В. Андриевская¹, С. М. Лещёв², Е. И. Полянских¹, Л. Л. Бельшева¹

¹Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь
²Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

**ЭКСТРАКЦИЯ ПАРА-ГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И ПАРАБЕНОВ
ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ**

Аннотация. Изучено распределение *para*-гидроксибензойной кислоты и девяти парабенов (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, *изо*-пропилпарабен, бутилпарабен, *изо*-бутилпарабен, пентилпарабен, бензилпарабен, фенилпарабен) в экстракционных системах вода–органические растворители. В качестве органических растворителей использовали *n*-гексан, хлороформ, изоамиловый спирт. Количественное определение аналитов проводили методом высокоэффективной хроматографии с диодно-матричным детектированием. Рассчитаны значения констант распределения $P_{\text{эксп}}$. Проанализировано влияние природы фаз экстракционных систем и строения изученных соединений на полученные значения констант. Установлено, что величины десятичных логарифмов констант распределения для *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов растут в ряду *n*-гексан < хлороформ < изоамиловый спирт, что соответствует увеличению экстрагирующей способности органических растворителей.

Ключевые слова: экстракция, константы распределения, *para*-гидроксибензойная кислота, парабены, высокоэффективная жидкостная хроматография

Для цитирования. Экстракция *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов органическими растворителями / Е. В. Андриевская, С. М. Лещёв, Е. И. Полянских, Л. Л. Бельшева // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 26–33. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-26-33>

E. V. Andrievskaya¹, S. M. Leschev², A. I. Palianskikh¹, L. L. Belysheva¹

¹Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus
²Belarusian State University, Minsk, Belarus

EXTRACTION OF *PARA*-HYDROXYBENZOIC ACID AND PARABENS WITH ORGANIC SOLVENTS

Abstract. Extraction of *para*-hydroxybenzoic acid and nine parabens (methylparaben, ethylparaben, propylparaben, *iso*-propylparaben, butylparaben, *iso*-butylparaben, pentylparaben, benzylparaben, phenylparaben) from their water solutions by organic solvents (*n*-hexane, chloroform, isoamyl alcohol) was studied. Analytes were quantified by high-performance liquid chromatography with diode-array detection. The distribution constants were calculated. The influence of the nature of extractants and the structure of the studied substances on the obtained values of the constants was analyzed. It was found that the values of the decimal logarithms of the distribution constants for *para*-hydroxybenzoic acid and parabens increase in the series *n*-hexane < chloroform < isoamyl alcohol, which corresponds to an increase in the extractive capacity of organic solvents.

Keywords: extraction, distribution constants, *para*-hydroxybenzoic acid, parabens, high-performance liquid chromatography

For citation. Andrievskaya E. V., Leschev S. M., Palianskikh A. I., Belysheva L. L. Extraction of *para*-hydroxybenzoic acid and parabens with organic solvents. *Vesti Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 26–33 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-26-33>

Введение. В современной пищевой и парфюмерно-косметической промышленности широко используются консерванты и антимикробные агенты. Одними из наиболее распространенных консервантов являются *para*-гидроксибензойная кислота и ее сложные эфиры, известные как парабены [1–3]. Однако результаты ряда исследований указывают на потенциальное цитотоксическое и канцерогенное воздействие парабенов на ткани человека, а также на их способность

влиять на гормональный баланс [3–5]. В связи с потенциальными рисками для здоровья населения содержание парабенов в потребительских товарах подвергается строгому контролю во всем мире.

На территории Республики Беларусь и стран Евразийского экономического союза установлены значения максимально допустимого уровня содержания *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов для пищевой продукции, которые в зависимости от типа продукта варьируются в диапазоне 300–1 000 мг/кг в пересчете на бензойную кислоту¹. В отношении косметической продукции максимально допустимый уровень их содержания в пересчете на *para*-гидроксибензойную кислоту регламентируется до 0,8 % в суммарной концентрации и до 0,4 % – в индивидуальной концентрации².

В зависимости от метода анализа и природы анализируемого пищевого и косметического продукта в литературных источниках описаны различные способы подготовки проб для определения содержания *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов. В качестве экстрагентов используются метанол [6], водно-метанольные и водно-этанольные растворы с различными объемными соотношениями растворителей [7, 8]. Однако указанные экстракционные системы не обеспечивают достаточную селективность выделения целевых аналитов из пищевых и косметических продуктов сложного состава.

В процессе пробоподготовки пищевой и косметической продукции для определения в ней *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов широко применяются твердофазная экстракция (ТФЭ) с использованием картриджей С18 [6, 9, 10], дисперсионная ТФЭ [11]. Вместе с тем данные подходы характеризуются значительными временными затратами на проведение анализа и требуют наличия дорогостоящих импортируемых расходных материалов и сорбентов, что обуславливает актуальность применения методик, основанных на жидкость-жидкостной экстракции. С целью исключения этапа очистки экстрактов методами ТФЭ и дисперсионной ТФЭ, представляется целесообразным использование экстрагента, обладающего высокой селективностью и достаточной эффективностью для извлечения *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов, при минимальном извлечении сопутствующих компонентов анализируемых матриц.

Таким образом, задача эффективного извлечения *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов из проб пищевой и косметической продукции, их селективного отделения от компонентов матрицы и минимизация длительности анализа сохраняет свою актуальность.

Цель настоящей работы – определить константы распределения *para*-гидроксибензойной кислоты и девяти парабенов (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, *изо*-пропилпарабен, бутилпарабен, *изо*-бутилпарабен, пентилпарабен, бензилпарабен, фенилпарабен) между водой и рядом органических растворителей, что позволит разработать оптимальные условия извлечения и концентрирования данных консервантов из пищевой и косметической продукции.

Материалы и методы исследования. В качестве стандартных образцов использовали 4-гидроксибензойную кислоту ($\geq 99,0$ %, Sigma-Aldrich, США); метил-4-гидроксибензоат ($\geq 99,0$ %, Acros Organics, Бельгия); этил-4-гидроксибензоат ($\geq 99,0$ %, Acros Organics, Бельгия); *изо*-пропил-4-гидроксибензоат ($\geq 98,0$ %, Sigma-Aldrich, США); *n*-пропил-4-гидроксибензоат ($\geq 99,0$ %, Acros Organics, Бельгия); *изо*-бутил-4-гидроксибензоат ($\geq 98,0$ %, Sigma-Aldrich, США); *n*-бутил-4-гидроксибензоат ($\geq 99,0$ %, Sigma-Aldrich, США); пентил-4-гидроксибензоат ($\geq 99,0$ %, Acros Organics, Бельгия); бензил-4-гидроксибензоат ($\geq 98,0$ %, Alfa Aesar, Германия); фенил-4-гидроксибензоат ($\geq 98,0$ %, Acros Organics, Бельгия).

Вспомогательные реагенты: ацетонитрил для ВЭЖХ ($\geq 99,9$ %, Sigma-Aldrich, США); метанол для ВЭЖХ ($\geq 99,9$ %, Sigma-Aldrich, США); калий фосфорнокислый однозамещенный «х. ч.» (ЗАО «База № 1 Химреактивов», Россия); ортофосфорная кислота «х. ч.» (ЗАО «База № 1 Химреактивов», Россия); хлороформ «х. ч.» (ЗАО «База № 1 Химреактивов», Россия); изоамиловый спирт «ч. д. а.» (АО «ЭКОС-1», Россия); *n*-гексан для ВЭЖХ ($\geq 99,9$ %, Panreac, Испания).

¹ См.: Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств : ТР ТС 029/2012 : принят 20.07.2012 : с изм. на 29.08.2023 / Евраз. экон. комис. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/-902359401> (дата обращения: 04.08.2025).

² См.: О безопасности парфюмерно-косметической продукции : ТР ТС 009/2011 : принят 23.09.2011 : с изм. на 15.04.2022 / Евраз. экон. комис. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/-902359401> (дата обращения: 05.08.2025).

В качестве вспомогательного оборудования использовали центрифугу, охлаждаемую Sigma 3-18K (Sigma, Германия), электровстряхиватель Multi Reax (Heidolph, Германия), испаритель аналитический ZipVar 20 (Glas-Col, США).

Количественное определение консервантов осуществляли с помощью жидкостного хроматографа Agilent 1200 с диодно-матричным детектированием (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на обращенно-фазной колонке Zobax Eclipse XDB Phenil длиной 250 мм, внутренним диаметром 3,0 мм, с зернением сорбента 5,0 мкм (Agilent Technologies, США).

Компоненты подвижной фазы: 0,05 М фосфатный буферный раствор с pH 2,2 (А) и ацетонитрил (Б). Режим градиентного элюирования: 0–16 мин – от 15 до 45 об.% Б; 16–17 мин – 45 об.% Б; 17–21 мин – от 45 до 15 об.% Б. Скорость потока подвижной фазы – 0,7 мл/мин. Температура термостата колонки – 30 °С. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

Параметры детектирования: длина волны поглощения для *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов – 254 нм, ширина полосы поглощения – 16 нм.

Величины констант распределения *para*-гидроксибензойной кислоты и девяти парабенов (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, *изо*-пропилпарабен, бутилпарабен, *изо*-бутилпарабен, пентилпарабен, бензилпарабен, фенилпарабен) $P_{\text{эксп}}$ определяли при температуре 20 ± 1 °С. В качестве органической фазы выступали хлороформ, изоамиловый спирт, *n*-гексан.

При анализе в качестве органических экстрагентов хлороформа и изоамилового спирта использовали водные растворы *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов с концентрацией 10 мкг/мл.

При изучении в качестве органического экстрагента *n*-гексана учитывалось, что *para*-гидроксибензойная кислота и парабены проявляют в данном растворителе тенденцию к молекулярной самоассоциации. Исходные концентрации каждого аналита подбирались таким образом, чтобы равновесная концентрация в *n*-гексане не превышала 0,01 М для парабенов и 0,0001 М для *para*-гидроксибензойной кислоты. Для изучения константы распределения *para*-гидроксибензойной кислоты в системе вода–*n*-гексан исходный водный раствор кислоты подкисляли непосредственно перед добавлением органического растворителя.

Исходное соотношение объемов органической и водной фаз составляло 2 : 1; число параллельных исследований $n = 6$. Экстракцию проводили интенсивным встряхиванием в течение 5 мин с последующим центрифугированием при 20 °С и 10 000 об/мин в течение 20 мин.

Равновесную водную фазу во всех случаях отбирали и анализировали методом высокоэффективной хроматографии с диодно-матричным детектированием, количественное определение проводили методом абсолютной градуировки. Концентрацию аналитов в равновесной органической фазе определяли по разности концентраций в исходном растворе и равновесной водной фазе.

Расчет значений констант распределения аналитов $P_{\text{эксп}}$ проводили по уравнению:

$$P_{\text{эксп}} = \frac{(C_{\text{исх}}V_{\text{исх}} - [C]_{\text{вод}}V_{\text{вод}}) \frac{V_{\text{вод}}}{V_{\text{орг}}}}{[C]_{\text{вод}}}, \quad (1)$$

где $C_{\text{исх}}$ – концентрация аналитов в исходном водном растворе, мкг/мл; $[C]_{\text{вод}}$ – концентрация аналитов в равновесном водном растворе, мкг/мл; $V_{\text{исх}}$, $V_{\text{вод}}$, $V_{\text{орг}}$ – объемы исходного раствора, равновесных водной и органической фаз соответственно, мл.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1–3 представлены значения рассчитанных констант распределения $P_{\text{эксп}}$ и их десятичные логарифмы $\lg P_{\text{эксп}}$ для *para*-гидроксибензойной кислоты и девяти парабенов в экстракционных системах вода–изоамиловый спирт, вода–хлороформ и вода–*n*-гексан. Число параллельных исследований для каждой экстракционной системы $n = 6$. Значения относительного стандартного отклонения среднего арифметического констант распределения составляли от 2 до 6 %.

Из данных, представленных в табл. 1–3, следует, что значения констант распределения *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов в значительной степени зависят как от строения экстрагируемого вещества, так и природы используемого растворителя.

Таблица 1. Значения констант распределения и их десятичные логарифмы для *para*-гидроксibenзойной кислоты и девяти парабенен в экстракционной системе вода–изоамиловый спирт

Table 1. Values of distribution constants and their logarithms for *para*-hydroxybenzoic acid and nine parabens in the water-isoamyl alcohol extraction system

Вещество	$P_{\text{эксп}}$	$\lg P_{\text{эксп}}$
<i>Para</i> -гидроксibenзойная кислота	1,7	0,22
Метилпарабен	12	1,09
Этилпарабен	43	1,63
Пропилпарабен	172	2,24
<i>Изо</i> -пропилпарабен	250	2,40
Бутилпарабен	833	2,92
<i>Изо</i> -бутилпарабен	1 000	3,00
Пентилпарабен	2 500	3,40
Бензилпарабен	909	2,96
Фенилпарабен	1 111	3,05

Таблица 2. Значения констант распределения и их десятичные логарифмы для *para*-гидроксibenзойной кислоты и девяти парабенен в экстракционной системе вода–хлороформ

Table 2. Values of distribution constants and their logarithms for *para*-hydroxybenzoic acid and nine parabens in the water-chloroform extraction system

Вещество	$P_{\text{эксп}}$	$\lg P_{\text{эксп}}$
<i>Para</i> -гидроксibenзойная кислота	0,01	–1,99
Метилпарабен	6,8	0,83
Этилпарабен	23	1,36
Пропилпарабен	71	1,85
<i>Изо</i> -пропилпарабен	125	2,10
Бутилпарабен	312	2,49
<i>Изо</i> -бутилпарабен	416	2,62
Пентилпарабен	1 250	3,10
Бензилпарабен	200	2,30
Фенилпарабен	227	2,36

Таблица 3. Значения констант распределения и их десятичные логарифмы для *para*-гидроксibenзойной кислоты и девяти парабенен в экстракционной системе вода–*n*-гексан

Table 3. Values of distribution constants and their logarithms for *para*-hydroxybenzoic acid and nine parabens in the water–*n*-hexane extraction system

Вещество	$P_{\text{эксп}}$	$\lg P_{\text{эксп}}$
<i>Para</i> -гидроксibenзойная кислота	0,00015	–3,82
Метилпарабен	0,013	–1,89
Этилпарабен	0,039	–1,41
Пропилпарабен	0,17	–0,79
<i>Изо</i> -пропилпарабен	0,28	–0,55
Бутилпарабен	0,72	–0,14
<i>Изо</i> -бутилпарабен	0,89	–0,05
Пентилпарабен	2,83	0,45
Бензилпарабен	0,47	–0,33
Фенилпарабен	0,50	–0,30

Для всех исследованных экстракционных систем логарифмы констант распределения $\lg P_{\text{эксп}}$ выстраиваются в следующий ряд, не зависящий от природы растворителя: *para*-гидроксibenзойная кислота < метилпарабен < этилпарабен < пропилпарабен < *изо*-пропилпарабен < бензилпарабен < фенилпарабен < бутилпарабен < *изо*-бутилпарабен < пентилпарабен. Логарифм константы распределения для *para*-гидроксibenзойной кислоты значительно меньше, чем для ее сложных

эфиров, что обусловлено большей гидрофильностью молекулы кислоты за счет наличия карбоксильной группы.

Последовательное увеличение значений логарифмов констант распределения в гомологическом ряду эфиров *para*-гидроксибензойной кислоты вызвано удлинением алкильного заместителя и соответствующим увеличением степени гидрофобности боковой цепи сложноэфирной группы, связанной с бензольным кольцом. Большее значение логарифмов констант распределения для *изо*-пропилпарабена и *изо*-бутилпарабена, чем для пропилпарабена и бутилпарабена, обусловлено стерическим эффектом более разветвленных алкильных заместителей, что делает молекулы менее склонными к гидратации. Меньшее значение логарифмов констант распределения для бензилпарабена и фенилпарабена, чем для бутилпарабена, *изо*-бутилпарабена и пентилпарабена, объясняется наличием дополнительной бензильной и фенильной групп в структуре бензилпарабена и фенилпарабена, что делает их молекулы более полярными, несмотря на большее количество атомов углерода в боковой цепи. Бензилпарабен и фенилпарабен имеют близкие значения логарифмов констант распределения, несмотря на то что бензилпарабен содержит в своей структуре дополнительную метиленовую группу. Это обусловлено эффектом сопряжения фенильной и сложноэфирной групп, приводящим к падению плотности отрицательного заряда на сложноэфирной группе и ослаблению ее гидратации.

Величины $\lg P_{\text{эксп}}$ для *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенов растут в ряду *n*-гексан < хлороформ < изоамиловый спирт, что соответствует увеличению полярности органических растворителей. Наименьшее извлечение аналитов неполярным апротонным *n*-гексаном объясняется тем, что он способен лишь на неспецифические ван-дер-ваальсовы взаимодействия с неполярными участками исследуемых соединений, в то время как в структуре молекул аналитов также присутствуют полярные группы ($-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OH}$), на специфические взаимодействия с которыми неполярные молекулы *n*-гексана не способны.

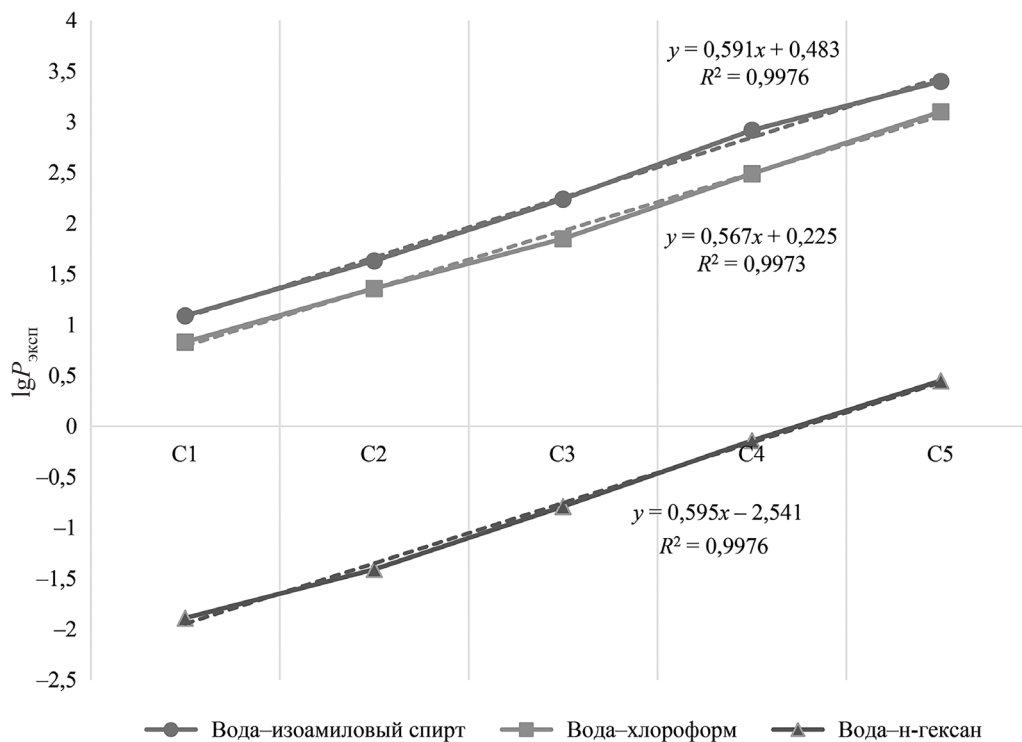
Экстрагирующая способность хлороформа выше для всех аналитов, чем экстрагирующая способность *n*-гексана. Более высокая сольватирующая способность хлороформа, по всей видимости, обусловлена увеличением вклада кислотно-основных взаимодействий функциональных групп аналитов с молекулами хлороформа, который является относительно сильной С–Н кислотой, а также эффективными электростатическими взаимодействиями поляризованных молекул данного растворителя с различными участками аналитов.

Наибольшее извлечение достигается экстракцией изоамиловым спиртом, который обладает большей полярностью, чем *n*-гексан и хлороформ. Молекулы изоамилового спирта способны вступать как в специфические донорно-акцепторные взаимодействия, так и в неспецифические взаимодействия неполярного углеводородного участка с неполярными участками молекул аналитов. Однако данный растворитель является малоселективным и помимо целевых соединений соэкстрагирует многочисленные сопутствующие компоненты пищевых и косметических матриц. Таким образом, в случае использования экстракционной системы вода–изоамиловый спирт, необходима последующая очистка спиртового экстракта, что усложняет пробоподготовку и увеличивает время анализа.

Неполярный *n*-гексан является наименее эффективным экстрагентом и может быть использован для очистки водных растворов проб пищевой и косметической продукции от липидов.

Хлороформ является достаточно селективным экстрагентом, из водных растворов проб пищевой и косметической продукции данный растворитель не извлекает сопутствующие компоненты, такие как белки, сахара, электролиты. Однако, исходя из полученных результатов исследования, хлороформ плохо экстрагирует *para*-гидроксибензойную кислоту. Значение константы распределения *para*-гидроксибензойной кислоты для экстракционной системы вода–хлороформ в 170 раз меньше, чем для системы вода–изоамиловый спирт. Парабены также характеризуются меньшими константами распределения для экстракционной системы вода–хлороформ, чем для системы вода–изоамиловый спирт.

Для увеличения констант распределения аналитов в наиболее селективной экстракционной системе вода–хлороформ потенциальным решением является улучшение процесса экстракции путем высаливания аналитов неорганической солью. Возможность применения данного подхода



Зависимость десятичных логарифмов констант распределения эфиров *para*-гидроксибензойной кислоты с неразветвленным алифатическим алкильным заместителем в боковой цепи сложноэфирной группы от количества атомов углерода для экстракционных систем вода-ізааміловый спирт, вода-хлороформ и вода-*n*-гексан

Dependence of the distribution constant logarithms of esters of *para*-hydroxybenzoic acid with an aliphatic alkyl substituent in the side chain of the ester group on the number of carbon atoms for the extraction systems water-isoamyl alcohol, water-chloroform and water-*n*-hexane

для экстракції *para*-гідроксибензойнай кіслаты і парабенів прадстаўляе сабой перспектывнае напраўленне для далейшых ісследаванняў.

На рысунку прадстаўлены графікі залежнасці дэсяцічных лагарыфмаў канстант распаўсюджвання $\lg P_{\text{эксп}}$ эфіраў *para*-гідроксибензойнай кіслаты з неразветвленным алифатическим алкильным заместителем в боковой цепи сложноэфирной группы от количества атомов углерода в цепи для экстракционных систем вода-ізааміловый спирт, вода-хлороформ і вода-*n*-гексан.

Из данных, представленных на рисунке, следует, что зависимость десятичных логарифмов констант распределения эфиров *para*-гидроксибензойной кислоты с неразветвленным алифатическим алкильным заместителем в боковой цепи сложноэфирной группы от количества атомов углерода характеризуется линейностью. Коэффициент наклона для каждой прямой равен 0,6, что соответствует значению инкремента метиленовой группы. Инкремент метиленовой группы – инкремент логарифма константы распределения, обусловленный введением метиленовой группы [12]. Таким образом, принцип аддитивности хорошо работает для всех неразветвленных алкилзамещенных эфиров *para*-гидроксибензойной кислоты при определении констант распределения во всех исследованных экстракционных системах.

Заклучение. В ходе работы исследованы константы распределения *para*-гидроксибензойной кислоты и девяти парабенів (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, *изо*-пропилпарабен, бутилпарабен, *изо*-бутилпарабен, пентилпарабен, бензилпарабен, фенилпарабен) в экстракционных системах вода-ізааміловый спирт, вода-хлороформ і вода-*n*-гексан. Проанализирована взаимосвязь полученных значений с влиянием природы фаз экстракционных систем и строением изученных соединений. Установлено, что наиболее эффективным экстрагентом для *para*-гидроксибензойной кислоты и парабенів является ізааміловый спирт, однако данный растворитель не обладает хорошей селективностью, что делает невозможным его использование для экстракции аналитов из пищевой и косметической продукции сложного состава. Наиболее селективная

для целевых аналитов экстракционная система вода–хлороформ характеризуется меньшими значениями констант распределения, чем для системы вода–изоамиловый спирт. Однако возможным решением данной проблемы является улучшение процесса экстракции путем высаливания аналитов неорганическими солями, что представляет собой перспективное направление для дальнейших исследований.

Зависимость десятичных логарифмов констант распределения эфиров *para*-гидроксibenзойной кислоты с неразветвленным алифатическим алкильным заместителем в боковой цепи сложноэфирной группы от количества атомов углерода характеризуется линейностью с коэффициентом наклона для каждой прямой, равным 0,6, что соответствует значению инкремента метиленовой группы. Проведенное исследование показывает, что принцип аддитивности хорошо работает для всех неразветвленных алкилзамещенных эфиров *para*-гидроксibenзойной кислоты при определении констант распределения во всех исследованных экстракционных системах.

Список использованной литературы

1. Polat, S. 5.1 – Preservatives in cosmetics. Regulatory aspects and analytical methods / S. Polat, F. Gosetti, M. C. Gennaro // Analysis of cosmetic products / eds: A. Salvador, A. Chisvert. – Elsevier Science, 2007. – P. 211–241. <https://doi.org/10.1016/B978-044452260-3/50034-6>
2. Ливенцова, Е. О. Парабены: свойства, применение, методы определения / Е. О. Ливенцова // Харчова наука і технологія. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 44–50. <https://doi.org/10.15673/2073-8684.4/2015.55870>
3. Sony, M. G. Safety assessment of esters of 4-hydroxibenzoic acid (parabens) / M. G. Sony, I. G. Carabin, G. A. Burdock // Food and chemical toxicology. – 2005. – Vol. 43, № 7. – P. 985–1015. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>
4. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells / J. R. Byford., L. E. Shaw, M. G. B. Drew [et al.] // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2002. – Vol. 80, № 1. – P. 49–60. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00174-1)
5. Rietschel, R. L. Dermatitis to preservatives and other additives in cosmetics and medications / R. L. Rietschel, L. F. Fowler // Fisher's contact dermatitis / eds: R. L. Rietschel, J. F. Fowler. – Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. – P. 257–329.
6. Moreta, C. Analytical method for the determination and a survey of parabens and their derivatives in pharmaceuticals / C. Moreta, M. T. Tena, K. Kannan // Environmental research. – 2015. – Vol. 142. – P. 452–460. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.014>
7. Simultaneous determination of eight preservatives in feeds by high performance liquid chromatography / W.-H. Gao, X.-M. Cao, J.-H. Han [et al.] // Asian Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 26, № 14. – P. 4162–4166. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2014.16052>
8. Imamović, B. HPLC determination of some frequently used parabens in sunscreens / B. Imamović, M. Šober, E. Bečić // International Journal of Pharmacy Teaching & Practices. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 219–224.
9. Simultaneous Analytical Method for Various Paraben and Alcohol Preservatives in Supposedly Natural and Organic Cosmetics by Off-line SPE–UHPLC–DAD and LC–MS/MS / K. M. Han, I. S. Woo, C. G. Park [et al.] // Chromatographia. – 2024. – Vol. 87, № 11. – P. 751–763. <https://doi.org/10.1007/s10337-024-04362-8>
10. Determination of seven parabens in surface water samples by UHPLC-MS/MS and solid-phase extraction / Q. C. Thuy, P. T. Phuong, T. L. T. Thien, B. Q. Minh // Vietnam Journal of Chemistry. – 2022. – Vol. 60, № 6. – P. 738–743. <https://doi.org/10.1002/vjch.202200016>
11. Presence of Parabens and Bisphenols in Food Commonly Consumed in Spain / Y. Gálvez-Ontiveros, I. Moscoso-Ruiz, L. Rodrigo [et al.] // Foods. – 2021. – Vol. 10, № 1. – Art. 92. <https://doi.org/10.3390/foods10010092>
12. Коренман, И. М. Экстракция в анализе органических веществ / И. М. Коренман. – М. : Химия, 1977. – 200 с.

References

1. Polat S., Gosetti F., Gennaro M. C. 5.1 – Preservatives in cosmetics. Regulatory aspects and analytical methods. Salvador A., Chisvert A. (eds). *Analysis of cosmetic products*. Elsevier Science, 2007, pp. 211–241. <https://doi.org/10.1016/B978-044452260-3/50034-6>
2. Liventsova E. O. Parabens: properties, application, methods of determination. *Kharchova nauka ta tekhnologiya = Journal of Food science and technology*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 44–50 (in Russian). <https://doi.org/10.15673/2073-8684.4/2015.55870>
3. Sony M. G., Carabin I. G., Burdock G. A. Safety assessment of esters of 4-hydroxibenzoic acid (parabens). *Food and chemical toxicology*, 2005, vol. 43, no. 7, pp. 985–1015. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>
4. Byford J. R., Shaw L. E., Drew M. G. B., Pope G. S., Sauer M. J., Darbre P. D. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2002, vol. 80, no. 1, pp. 49–60. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(01\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(01)00174-1)
5. Rietschel R. L., Fowler L. F. Dermatitis to preservatives and other additives in cosmetics and medications. *Fisher's contact dermatitis*. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, pp. 257–329.

6. Moreta C., Tena M. T., Kannan K. Analytical method for the determination and a survey of parabens and their derivatives in pharmaceuticals. *Environmental research*, 2015, vol. 142, pp. 452–460. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.014>
7. Gao W.-H., Cao X.-M., Han J.-H., Li X.-F., Jia Y.-M. Simultaneous determination of eight preservatives in feeds by high performance liquid chromatography. *Asian Journal of Chemistry*, 2014, vol. 26, no. 14, pp. 4162–4166. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2014.16052>
8. Imamović B., Šober M., Bečić E. HPLC determination of some frequently used parabens in sunscreens. *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*, 2012, vol. 3, iss. 1, pp. 219–224.
9. Han K. M., Woo I. S., Park C. G., Kim Y. K., Yang Y. J., Park B. R., Choi J. D., Son K. H. Simultaneous Analytical Method for Various Paraben and Alcohol Preservatives in Supposedly Natural and Organic Cosmetics by Off-line SPE–UHPLC–DAD and LC–MS/MS. *Chromatographia*, 2024, vol. 87, no. 11, pp. 751–763. <https://doi.org/10.1007/s10337-024-04362-8>
10. Thuy Q. C., Phuong P. T., Thien T. L. T., Minh B. Q. Determination of seven parabens in surface water samples by UHPLC-MS/MS and solid-phase extraction. *Vietnam Journal of Chemistry*, 2022, vol. 60, no. 6, pp. 738–743. <https://doi.org/10.1002/vjch.202200016>
11. Gálvez-Ontiveros Y., Moscoso-Ruiz I., Rodrigo L., Aguilera M., Rivas, A., & Zafra-Gómez A. Presence of Parabens and Bisphenols in Food Commonly Consumed in Spain. *Foods*, 2021, vol. 10, no. 1, art. 92. <https://doi.org/10.3390/foods10010092>
12. Korenman, I. M. *Extraction in organic substances analysis*. Moscow, Khimiya Publ., 1977. 200 p. (in Russian).

Информация об авторах

Андриевская Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kateandrievskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1879-709X>

Лещёв Сергей Михайлович – доктор химических наук, профессор. Белорусский государственный университет (ул. Ленинградская, 14, 220030, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5378-1718>

Полянских Елена Ильинична – кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: chf@rspch.by; <http://orcid.org/0000-0003-1305-8837>

Бельшева Людмила Леонидовна – заведующий лабораторией. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ул. Академическая, 8, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: chf@rspch.by; <http://orcid.org/0000-0002-7245-3776>

Information about the authors

Andrievskaya Ekaterina V. – Junior Researcher. Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health (8, Akademicheskay Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kateandrievskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1879-709X>

Leschev Sergey M. – Dr. Sci. (Chemistry), Professor. Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220030, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leschev.sergey54@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-5378-1718>

Palianskikh Alena I. – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health (8, Akademicheskay Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chf@rspch.by; <http://orcid.org/0000-0003-1305-8837>

Belysheva Liudmila L. – Head of the Laboratory. Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health (8, Akademicheskay Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chf@rspch.by; <http://orcid.org/0000-0002-7245-3776>

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 547.972;615.32

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-34-44>

Поступила в редакцию 22.05.2025

Received 22.05.2025

Е. В. Феськова¹, К. С. Сычик¹, О. С. Игнатовец¹, В. Н. Леонтьев¹, В. В. Титок²¹Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь²Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЕМПФЕРОЛА И ЕГО ГЛИКОЗИДОВ В ЭКСТРАКТАХ РАСТЕНИЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ-МС

Аннотация. Представлены результаты идентификации кемпферола и его гликозидов в растительных экстрактах с использованием метода высокоэффективной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Исследование направлено на подбор и оптимизацию хроматографических условий для эффективного разделения и идентификации данных флавоноидов, обладающих высокой биологической активностью, а также на поиск новых видов растительного сырья для фармацевтической отрасли Республики Беларусь. Совместное использование масс-спектрометрического и спектрофотометрического детектирования обеспечило высокую чувствительность и селективность при идентификации кемпферола и его гликозидов. Астралагин в количестве более 2,20 мг/г а. с. с. содержится в экстрактах *Asclepias incarnata* L., *Geranium pratense* L. и *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC. Идентифицированы также три гликозида кемпферола в составе *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC. и *Glycyrrhiza glabra* L. и два гликозида – в составе *Borago officinalis* L. Проведенное исследование демонстрирует эффективность метода ВЭЖХ-МС для анализа флавоноидов в многокомпонентных растительных матрицах и может быть использовано для контроля качества растительного сырья и в фармакогнозии.

Ключевые слова: кемпферол, астралагин, гликозиды кемпферола, агликон, идентификация, ВЭЖХ-МС, растительные экстракты

Для цитирования. Идентификация кемпферола и его гликозидов в экстрактах растений методом ВЭЖХ-МС / Е. В. Феськова, К. С. Сычик, О. С. Игнатовец [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 34–44. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-34-44>

A. U. Feskova¹, K. S. Sychyk¹, O. S. Ignatovets¹, V. N. Leontiev¹, V. V. Titok²¹Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus²Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

HPLC-MS KAEMFEROL AND ITS GLYCOSIDES IDENTIFICATION

Abstract. The article presents the results of kaempferol and its glycosides identification in plant extracts using the method of high-performance chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS). The study is focused on the selection and optimization of chromatographic conditions for efficient separation and identification of these flavonoids with high biological activity, as well as at searching for new types of plant raw materials for the pharmaceutical industry of the Republic of Belarus. The use of the mass-spectrometric and spectrophotometric detection ensured high sensitivity and selectivity in the identification of kaempferol and its glycosides. Astragalgin in an amount of more than 2.20 mg/g of absolutely dry raw material is contained in the extracts of *Asclepias incarnate* L., *Geranium pratense* L. and *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC. Three glycosides of kaempferol were also identified in *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts, and two glycosides – in the extracts of *Borago officinalis* L. The conducted study demonstrates the efficiency of the HPLC-MS method for analyzing flavonoids in multicomponent plant matrices and can be used for the quality control of plant raw materials and in pharmacognosy.

Keywords: kaempferol, astragalgin, kaempferol glycosides, aglycone, identification, HPLC-MS, plant extracts

For citation. Feskova A. U., Sychyk K. S., Ignatovets O. S., Leontiev V. N., Titok V. V. HPLC-MS kaempferol and its glycosides identification. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 34–44 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-34-44>

Введение. В последнее время все больше полифенольных соединений растительного происхождения используется для лечения и профилактики ряда заболеваний. Считается, что полифенолы в целом и флавоноиды в частности проявляют широкий спектр биологической активности (противоаллергическая, антибактериальная, противовоспалительная, противовирусная, антитромбическая, гепатопротекторная, антиоксидантная, противораковая и др.) [1].

Флавоноиды структурно разнообразны и являются наиболее распространенными полифенолами в рационе человека. Они в основном встречаются в форме гликозидов и ацилгликозидов, содержатся в луке, петрушке, ягодах, черном и зеленом чае, бананах, красном вине, всех цитрусовых, темном шоколаде (с содержанием какао-бобов 70 % и более) [1, 2].

Растительные флавоноиды в последние годы широко изучаются для возможного их применения при лечении рака из-за их повышенной биодоступности и лучшей переносимости по сравнению с синтетическими препаратами [3, 4]. Распространенность данного заболевания неуклонно растет и одной из проблем в его лечении является то, что раковые клетки могут вырабатывать устойчивость к различным методам лечения (химио- и радиотерапия, хирургия и др.), что может ослабить прогнозируемые результаты лечения.

Для лечения пациентов с раком требуются новые и альтернативные терапевтические методы. Исследования демонстрируют, что различные биологически активные вещества могут sensibilizировать опухолевые клетки к противоопухолевым препаратам, обращая вспять резистентность опухоли, уменьшать токсические эффекты при различных злокачественных процессах [4]. Так, многочисленные *in vitro* исследования в сочетании с исследованиями *ex vivo* продемонстрировали противораковое действие флавоноидов [3]. Следует отметить, что около 61 % противораковых и 49 % противинфекционных соединений были обнаружены в растительном сырье [1].

К флавоноидам с противоопухолевой активностью относятся кемпферол и его гликозиды, в частности астрагалин (кемпферол-3-О-β-D-глюкозид, кемпферол-3-О-β-D-глюкопиранозид).

Противораковая роль кемпферола и астрагалина была продемонстрирована при лечении рака пищевода, молочной железы, шейки матки, яичников, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциноме, немелкоклеточном раке легких, лейкемии, остеосаркоме и др., а также при доброкачественных заболеваниях (миома матки) [1, 2, 5, 6]. Данные соединения обладают цитотоксической активностью только против раковых клеток, имеют ограниченную токсичность для здоровых клеток и могут регулировать различные процессы, связанные с заболеванием. Противоопухолевое действие кемпферола и астрагалина проявляется в способствовании апоптозу, ослаблении роста опухолевых клеток, индуцировании экспрессии апоптотических сигнальных белков, подавлении миграции и инвазии раковых клеток [3, 5, 6].

В настоящее время кемпферол и его гликозиды считаются потенциально значимыми при разработке лекарственных препаратов с цитотоксической активностью.

Природные источники кемпферола [7–9] и астрагалина [5, 9–13] представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Природные источники кемпферола и астрагалина

Table 1. Natural sources of kaempferol and astragalín

Источник кемпферола	Семейство	Источник астрагалина
<i>Acorus gramineus</i> Sol. Aiton (аир злаковый)	<i>Acoraceae</i> (Аироцветные)	Нет данных
<i>Actinidia valvata</i> Dunn (вид актинидии)	<i>Actinidiaceae</i> (Актинидиевые)	Нет данных
<i>Alternanthera tenella</i> Colla (альтернантера фикусовидная)	<i>Amaranthaceae</i> (Амарантовые)	<i>Chenopodium album</i> L. (марь белая)
<i>Allium cepa</i> L. (лук репчатый), <i>Allium neapolitanum</i> Cirillo (лук неаполитанский), <i>Allium porrum</i> L. (лук-порей), <i>Allium triquetrum</i> L. (лук трехгранный)	<i>Amaryllidaceae</i> (Амариллисовые)	<i>Allium ampeloprasum</i> L. (лук виноградный), <i>Allium ursinum</i> L. (лук медвежий, черемша), <i>Allium victorialis</i> L. (лук победный)
<i>Pistacia vera</i> L. (фисташка настоящая), <i>Toxicodendron vernicifluum</i> (Stokes) F. A. Barkley (токсикодендрон лаконосный)	<i>Anacardiaceae</i> (Анакардиевые)	<i>Toxicodendron vernicifluum</i> (Stokes) F. A. Barkley (токсикодендрон лаконосный)
<i>Ammi majus</i> L. (амми большая), <i>Bupleurum chinense</i> DC. (володушка китайская), <i>Bunium persicum</i> (Boiss.) V. Fedtsch. (бунимум персидский), <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. (центелла азиатская), <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (фенхель обыкновенный)	<i>Apiaceae</i> (Зонтичные)	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. (центелла азиатская), <i>Ligusticum striatum</i> DC. (лигустикум полосатый), <i>Peucedanum alsaticum</i> L. (златогоричник эльзасский)

Продолжение табл. 1

Источник кемпферола	Семейство	Источник астрагалина
<i>Asclepias incarnata</i> L. (ваточник мясокрасный), <i>Asclepias syriaca</i> L. (ваточник сирийский), <i>Dipladenia martiana</i> (Stadelm.) A. DC. (дипладения мартиана)	<i>Apocynaceae</i> (Кутровые)	<i>Apocynum venetum</i> L. (кендырь синеватый), <i>Asclepias incarnata</i> L. (ваточник мясокрасный), <i>Asclepias syriaca</i> L. (ваточник сирийский), <i>Dipladenia martiana</i> (Stadelm.) A. DC. (дипладения мартиана), <i>Trachelospermum jasminoides</i> (Lindl.) Lem. (трахелоспермум жасминовидный)
Нет данных	<i>Araliaceae</i> (Аралиевые)	<i>Hedera helix</i> L. (плющ обыкновенный)
<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. (алоэ настоящее)	<i>Asphodelaceae</i> (Асфоделовые)	Нет данных
<i>Carthamus tinctorius</i> L. (сафлор красильный), <i>Echinops echinatus</i> Roxb. (чертополох индийский), <i>Grindelia robusta</i> Nutt. (гринделия мощная), <i>Heterotheca inuloides</i> Cass. (арника мексиканская), <i>Lactuca scariola</i> L. (салат дикий), <i>Silphium perfoliatum</i> L. (сильфия продырявленная), <i>Solidago virgaurea</i> L. (золотарник обыкновенный)	<i>Asteraceae</i> (Астровые)	<i>Carthamus lanatus</i> L. (чертополох шерстистый), <i>Cichorium endivia</i> L. (цикорий салатный), <i>Eupatorium cannabinum</i> L. (посконник коноплевый), <i>Gynura procumbens</i> (Lour.) Merr. (гинура распростертая), <i>Helichrysum arenarium</i> (L.) Moench (бессмертник песчаный), <i>Solidago canadensis</i> L. (золотарник канадский)
<i>Impatiens balsamina</i> L. (недотрога бальзаминная), <i>Impatiens textori</i> Miq. (недотрога Текстора)	<i>Balsaminaceae</i> (Бальзаминовые)	<i>Impatiens balsamina</i> L. (недотрога бальзаминная), <i>Impatiens textori</i> Miq. (недотрога Текстора)
<i>Dysosma versipellis</i> (Hance) M. Cheng (дисомна изменчивая)	<i>Berberidaceae</i> (Барбарисовые)	Нет данных
<i>Borago officinalis</i> L. (бурачник лекарственный)	<i>Boraginaceae</i> (Бурачниковые)	Нет данных
<i>Brassica campestris</i> L. (капуста полевая), <i>Brassica juncea</i> (L.) CZERN. (горчица сарептская), <i>Brassica oleracea</i> L. (капуста огородная), <i>Bunias orientalis</i> L. (свербига восточная), <i>Diploaxis erucoides</i> (L.) DC. (двурядка эруковидная), <i>Diploaxis tenuifolia</i> (L.) DC. (двурядка тонколистная), <i>Eruca sativa</i> Mill. (эрука посевная)	<i>Brassicaceae</i> (Капустные)	Нет данных
<i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Mill. (опунция индийская)	<i>Cactaceae</i> (Кактусовые)	Нет данных
Нет данных	<i>Campanulaceae</i> (Колокольчиковые)	<i>Campanula alliariifolia</i> Willd. (колокольчик чесночницелистный), <i>Campanula barbata</i> L. (колокольчик бородатый)
Нет данных	<i>Caryophyllaceae</i> (Гвоздичные)	<i>Dianthus barbatus</i> L. (гвоздика турецкая)
<i>Euonymus alatus</i> (Thunb.) Siebold (бересклет крылатый)	<i>Celastraceae</i> (Бересклетовые)	Нет данных
<i>Cuscuta australis</i> R.Br. (повилика австралийская), <i>Cuscuta chinensis</i> Lam. (повилика китайская)	<i>Convolvulaceae</i> (Вьюнковые)	<i>Cuscuta australis</i> R. Br. (повилика австралийская), <i>Cuscuta chinensis</i> Lam. (повилика китайская), <i>Ipomoea batatas</i> (L.) LAM. (батат)
<i>Alangium salviifolium</i> (L.f.) Wangerin (алангиум шалфейнолистный)	<i>Cornaceae</i> (Кизиловые)	<i>Alangium salviifolium</i> (L.f.) Wangerin (алангиум шалфейнолистный)
<i>Kalanchoe fedtschenkoii</i> Raym.-Hamet & H. Perrier (каланхое Федченко), <i>Rhodiola rosea</i> L. (родиола розовая), <i>Rhodiola sachalinensis</i> Boriss. (родиола сахалинская)	<i>Crassulaceae</i> (Толстянковые)	Нет данных

Продолжение табл. 1

Источник кемпферола	Семейство	Источник астрагалина
<i>Gynostemma cardiospermum</i> Cogn. ex Oliv. (гиностемма сердцеплодная)	<i>Cucurbitaceae</i> (Тыквенные)	Нет данных
Нет данных	<i>Cyatheaceae</i> (Циатеиные)	<i>Alsophila spinulosa</i> (Wall. ex Hook.) R. M. Tryon (альшофила шиповидная)
Нет данных	<i>Dennstaedtiaceae</i> (Деннштедтиевые)	<i>Pteridium aquilinum</i> (L.) Kuhn (орляк обыкновенный)
<i>Diospyros lotus</i> L. (хурма кавказская)	<i>Ebenaceae</i> (Эбеновые)	<i>Diospyros kaki</i> Thunb. (хурма восточная)
<i>Hippophae rhamnoides</i> L. (облепиха крушино- видная)	<i>Elaeagnaceae</i> (Лоховые)	<i>Hippophae rhamnoides</i> L. (облепиха крушиновидная)
<i>Equisetum arvense</i> L. (хвощ полевой)	<i>Equisetaceae</i> (Хвощовые)	<i>Equisetum arvense</i> L. (хвощ полевой)
<i>Euphorbia aleppica</i> L. (молочай алеппийский)	<i>Euphorbiaceae</i> (Молочайные)	<i>Cnidioscolus aconitifolius</i> (Mill.) I. M. Johnst. (книдосколус аконитолистный), <i>Triadica sebifera</i> (L.) Small (сальное дерево)
<i>Acacia nilotica</i> (L.) Delile (акация нильская), <i>Galega officinalis</i> L. (галега лекарственная), <i>Glycyrrhiza</i> spp. (солодка), <i>Indigofera suffruticosa</i> Mill. (индигофера полукустарниковая), <i>Pongamia pinnata</i> (L.) Pierr (понгамия перистая), <i>Senna alexandrina</i> Mill. (сенна александрийская), <i>Senna siamea</i> (Lam.) Irwin et Barneby (сенна сиамская), <i>Styphnolobium japonicum</i> (L.) Schott (софора японская), <i>Tadehagi triquetrum</i> (L.) H. Ohashi (гадехаги трехгранный), <i>Trifolium alexandrinum</i> L. (клевер александрийский)	<i>Fabaceae</i> (Бобовые)	<i>Astragalus hamosus</i> L. (европейская молоч- ная вика), <i>Astragalus mongholicus</i> Bunge (астрагал пе- репончатый), <i>Biancaea decapetala</i> (Roth) O. Deg. (маври- кийский шип), <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (солодка голая), <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch (солодка уральская), <i>Phaseolus vulgaris</i> L. (фасоль обыкновенная), <i>Pongamia pinnata</i> (L.) Pierr (понгамия пе- ристая), <i>Senna alata</i> (L.) Roxb. (сенна крылатая), <i>Tadehagi triquetrum</i> (L.) H. Ohashi (гадехаги трехгранный)
Нет данных	<i>Fagaceae</i> (Буковые)	<i>Quercus dentata</i> Thunb. (дуб зубчатый)
<i>Geranium carolinianum</i> L. (герань каролинская), <i>Geranium pretense</i> L. (герань луговая), <i>Pelargonium quercifolium</i> (L.f.) L'Hér. ex Aiton (пеларгония дуболистная)	<i>Geraniaceae</i> (Гераниевые)	Нет данных
<i>Ginkgo biloba</i> L. (гинкго Билоба)	<i>Ginkgoaceae</i> (Гинкговые)	<i>Ginkgo biloba</i> L. (гинкго Билоба)
<i>Hypericum brasiliense</i> Choisy (зверобой бразиль- ский), <i>Hypericum perforatum</i> L. (зверобой продыряв- ленный)	<i>Hypericaceae</i> (Зверобойные)	Нет данных
<i>Crocus sativus</i> L. (шафран посевной)	<i>Iridaceae</i> (Ирисовые)	Нет данных
<i>Origanum dictamnus</i> L. (душица критская)	<i>Lamiaceae</i> (Яснотковые)	<i>Dracocephalum peregrinum</i> L. (змееголовник иноземный), <i>Lamium album</i> L. (яснотка белая), <i>Phlomis caucasica</i> Rech.f. (зопник кавказский), <i>Phlomis spinidens</i> Nevski (зопник колючезубый)
Нет данных	<i>Lauraceae</i> (Лавровые)	<i>Lindera aggregata</i> (Sims) Kosterm. (линдера агрегата)
<i>Lilium candidum</i> L. (лилия белоснежная), <i>Lilium longiflorum</i> Thunb. (лилия длинноцветковая)	<i>Liliaceae</i> (Лилейные)	Нет данных
<i>Punica granatum</i> L. (гранат обыкновенный)	<i>Lythraceae</i> (Дербенниковые)	Нет данных
<i>Althaea rosea</i> L. (шток-роза розовая, мальва), <i>Tilia argentea</i> DESF. ex DC. (липа душистая), <i>Theobroma grandiflorum</i> (Willd. ex Spreng.) K. Schum. (теоброма крупноцветковая), <i>Tilia tomentosa</i> Moench. (липа пушистая)	<i>Malvaceae</i> (Мальвовые)	<i>Abutilon grandifolium</i> (Willd.) Sweet (абутилон крупноцветковый), <i>Abutilon theophrasti</i> Medik. (канатник Теофраста), <i>Corchorus olitorius</i> L. (джут длиннолистный)

Продолжение табл. 1

Источник кемпферола	Семейство	Источник астрагалина
Нет данных	<i>Meliaceae</i> (Мелиевые)	<i>Aglaia cucullata</i> (Roxb.) Pellegr. (тихоокеанский клен)
<i>Cudrania tricuspidata</i> L. (кудрания триостренна)	<i>Moraceae</i> (Тутовые)	<i>Morus alba</i> L. (шелковица белая)
<i>Moringa oleifera</i> Lam. (моринга масличная)	<i>Moringaceae</i> (Моринговые)	<i>Moringa oleifera</i> Lam. (моринга масличная)
<i>Eucalyptus</i> spp. (эвкалипт), <i>Psidium guajava</i> L. (гуайява), <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & Perry (гвоздичное дерево)	<i>Myrtaceae</i> (Миртовые)	Нет данных
<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn. (лотос орехоносный)	<i>Nelumbonaceae</i> (Лotosовые)	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn. (лотос орехоносный)
<i>Nepenthes gracilis</i> Korth. (непентес тонкий)	<i>Nepenthaceae</i> (Непентовые)	Нет данных
<i>Nymphaea candida</i> J.Presl et C.Presl (кувшинка снежно-белая)	<i>Nymphaeaceae</i> (Кувшинковые)	Нет данных
<i>Chionanthus retusus</i> Lindl. & Paxton (снежноцвет притупленный), <i>Olea europaea</i> L. (олива европейская)	<i>Oleaceae</i> (Маслиновые)	Нет данных
Нет данных	<i>Pinaceae</i> (Сосновые)	<i>Pinus densiflora</i> Siebold et Zucc. (сосна густоцветковая), <i>Pseudotsuga menziesii</i> (Mirb.) Franco (псевдотсуга мензиса)
<i>Phyllanthus acidus</i> (L.) Skeels (филлантус кислый)	<i>Phyllanthaceae</i> (Филлантовые)	Нет данных
Нет данных	<i>Phytolaccaceae</i> (Лаконосовые)	<i>Phytolacca americana</i> L. (лаконос американский)
<i>Pogonatherum crinitum</i> (Thunb.) Kunth (погонатерум косматый)	<i>Poaceae</i> (Злаки)	Нет данных
<i>Persicaria tinctoria</i> (Aiton) Spach (горец красильный)	<i>Polygonaceae</i> (Гречишные)	<i>Rumex japonicus</i> Houtt. (щавель японский)
Нет данных	<i>Ranunculaceae</i> (Лютиковые)	<i>Aconitum variegatum</i> L. (борец пестрый)
<i>Berchemia floribunda</i> Wall. ex Brongn. (крупнолистный метельчатый гибискус)	<i>Rhamnaceae</i> (Крушиновые)	Нет данных
<i>Prunus davidiana</i> (Carrière) Franch. (персик Давида), <i>Prunus spinosa</i> L. (слива колючая), <i>Prunus tomentosa</i> Thunb. (вишня войлочная), <i>Rosa</i> spp. (роза), <i>Rosa damascena</i> Mill. (роза дамасская), <i>Rosmarinus officinalis</i> L. (розмарин лекарственный), <i>Rubus idaeus</i> L. (малина обыкновенная)	<i>Rosaceae</i> (Розовые)	<i>Agrimonia pilosa</i> Ledeb. (репешок волосистый), <i>Prunus padus</i> L. (черемуха обыкновенная), <i>Prunus serotina</i> Ehrh. (черемуха поздняя), <i>Prunus serrulata</i> Lindl. (вишня мелкопиль- чатая), <i>Pyrus communis</i> L. (груша обыкновенная), <i>Rosa agrestis</i> Savi (шиповник полевой), <i>Rosa damascena</i> Mill. (роза дамасская), <i>Rosa soulieana</i> Crep. (роза Сулье), <i>Sorbus aria</i> (L.) Crantz (рябина круглолистная)
<i>Morinda citrifolia</i> L. (моринда цитрусолистная)	<i>Rubiaceae</i> (Мареновые)	Нет данных
Нет данных	<i>Rutaceae</i> (Рутовые)	<i>Phellodendron amurense</i> Rupr. (бархат амурский)
<i>Populus davidiana</i> Dode (тополь дрожащий)	<i>Salicaceae</i> (Ивовые)	<i>Salix raddeana</i> Lacksch. ex Nasarow (ива Радде)
<i>Thesium chinense</i> Turcz. (ленец китайский)	<i>Santalaceae</i> (Санталовые)	<i>Thesium chinense</i> Turcz. (ленец китайский)
Нет данных	<i>Sapindaceae</i> (Сапиндовые)	<i>Acer truncatum</i> Bunge (клен усеченный) <i>Koelreuteria paniculata</i> Laxm (кельрейтерия метельчатая)
Нет данных	<i>Saxifragaceae</i> (Камнеломковые)	<i>Mukdenia rossii</i> (Oliv.) Koidz (мукденция Росси)

Окончание табл. 1

Источник кемпферола	Семейство	Источник астрагалина
<i>Solanum lycopersicum</i> L. (томат), <i>Solanum nigrum</i> L. (паслен черный)	<i>Solanaceae</i> (Пасленовые)	Нет данных
<i>Taxus baccata</i> L. (тис ягодный)	<i>Taxaceae</i> (Тисовые)	Нет данных
Нет данных	<i>Theaceae</i> (Чайные)	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (чай)
Нет данных	<i>Urticaceae</i> (Крапивные)	<i>Urtica cannabina</i> L. (крапива коноплевая)
<i>Vahlia capensis</i> Thunb. (валия капская)	<i>Vahliaceae</i> (Валиевые)	<i>Vahlia capensis</i> Thunb. (валия капская)
<i>Sambucus nigra</i> L. (бузина черная)	<i>Viburnaceae</i> (Калиновые)	Нет данных
<i>Parthenocissus tricuspidata</i> (Siebold & Zucc.) Planch. (девичий виноград триостренный), <i>Vitis vinifera</i> L. (виноград культурный)	<i>Vitaceae</i> (Виноградовые)	<i>Vitis vinifera</i> L. (виноград культурный)

Примечание. Таблица составлена на основании [5, 7–13].

Кемпферол и астрагалин были обнаружены в 68 различных семействах растений. По количеству видов, содержащих данные соединения, лидируют семейства *Rosaceae* (14), *Asteraceae* (13), *Fabaceae* (13), *Amarylidaceae* (7), *Apiaceae* (7), *Malvaceae* (7), *Brassicaceae* (7), *Apocynaceae* (5) и *Lamiaceae* (5).

Из представленных в табл. 1 видов, содержащих кемпферол и астрагалин, в коллекции лаборатории биоразнообразия растительных ресурсов Центрального ботанического сада НАН Беларуси (ЦБС) культивируется 22 вида растений, принадлежащих к 12 различным семействам (*Asteraceae* – 5 видов, *Fabaceae* – 4 вида, *Apiaceae*, *Apocynaceae* и *Brassicaceae* – по 2 вида, *Boraginaceae*, *Equisetaceae*, *Crassulaceae*, *Geraniaceae*, *Hypericaceae*, *Phytolaccaceae* и *Viburnaceae* – по 1 виду).

Целью данной работы был скрининг растений из коллекции ЦБС по содержанию кемпферола и его гликозидов.

Объектами исследования являлись растения урожая 2024 г.: галега лекарственная (*Galega officinalis* L.), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.), солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC.), ваточник мясокрасный (*Asclepias incarnata* L.), ваточник сирийский (*Asclepias syriaca* L.), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare* Mill.), бурачник лекарственный (*Borago officinalis* L.), гринделия мощная (*Grindelia robusta* Nutt.), свербига восточная (*Bunias orientalis* L.), хвощ полевой (*Equisetum arvense* L.) и герань луговая (*Geranium pratense* L.).

Экстракцию биологически активных веществ (из листьев) проводили 70%-м этиловым спиртом в течение 30 мин при температуре 65 °С, соотношение сырья : экстрагент составляло 1 : 50. После завершения экстракции образцы пропускали через бумажные фильтры. Отфильтрованные экстракты упаривали на ротаторном испарителе до постоянной массы.

Экстракты исследуемых растений анализировали при помощи хромато-масс-спектрометра (Waters, США) с использованием колонки Symmetry C₁₈ 250 × 4,6 мм, 5мкм (Waters, США). Регистрацию хроматографического разделения осуществляли с помощью диодно-матричного детектора в диапазоне длин волн 200–700 нм и масс-детектора с электроспрей-ионизацией (ESI). Регистрацию масс-спектров осуществляли в области отрицательных (ES⁻) и положительных (ES⁺) ионов при следующих параметрах: напряжение на капилляре – 3 кВ, напряжение на конусе – 40 В для (ES⁻) и 30 В для (ES⁺), напряжение на экстракторе – 3 В для (ES⁻) и 4 В для (ES⁺), температура десольватации – 400 °С, температура источника – 130 °С, общий расход инертного газа (азот) – 400 л/час.

В качестве элюента использовали смесь ацетонитрила (А) и воды с 1%-м содержанием муравьиной кислоты (Б). Объем вводимой пробы – 20 мкл. Скорость элюирования составляла 1 мл/мин.

Обработку результатов осуществляли при помощи программного обеспечения Mass Lynx.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследований подбирали условия хроматографирования (режим элюирования, состав подвижной фазы), позволяющие проводить одновременную идентификацию кемпферола и астрагалина в растительных экстрактах (табл. 2).

Таблица 2. Режим элюирования и состав подвижной фазы

Table 2. Elution mode and composition of the mobile phase

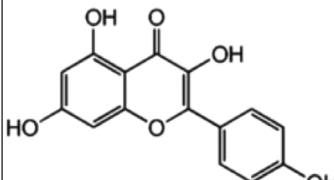
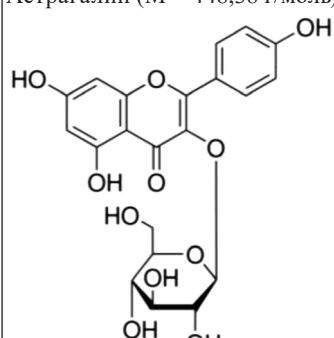
Режим	Режим элюирования и состав подвижной фазы
I – изократический	0–60 мин: 20 % А – 80 % Б
II – градиентный	0–10 мин: 30 % А – 70 % Б 10–40 мин: 50 % А – 50 % Б 40–60 мин: 70 % А – 30 % Б
III – градиентный	0–30 мин: 20 % А – 80 % Б 30–60 мин: 50 % А – 50 % Б
IV – градиентный	перед началом анализа колонка уравнивается в течение 15 мин: 20 % А – 80 % Б 0–12 мин: 30 % А – 70 % Б 12–60 мин: 50 % А – 50 % Б

При проведении анализа в изократическом режиме элюирования (I) удавалось за время анализа идентифицировать только гликозиды кемпферола. Хроматографирование при градиентных режимах (II–IV) позволяло проводить одновременное определение кемпферола и астрагалина, однако удовлетворительного разрешения между соответствующими им пиками и временами удерживания удалось достичь при режиме IV.

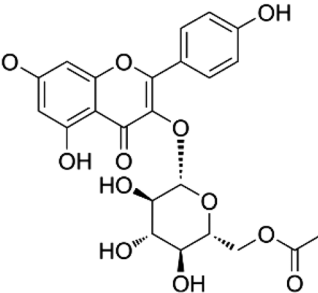
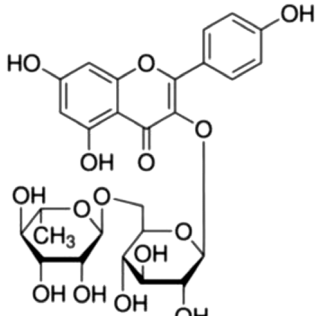
Анализ содержания кемпферола и астрагалина в экстрактах осуществляли на основании времен удерживания, спектроскопического и масс-спектрометрического анализов растворов их стандартных веществ (CAS № 520-18-3, CALBIOCHEM, Германия и CAS № 480-10-4, Sigma, Франция). Идентификацию остальных соединений проводили на основании масс- и электронных спектров, а также сравнением с литературными данными (табл. 3).

Таблица 3. Соединения, идентифицированные в экстрактах исследуемых растений

Table 3. Compounds identified in the extracts of the studied plants

№ п/п	Соединение	Время удерживания, мин	(ESI) ⁻ m/z	(ESI) ⁺ m/z	Максимум поглощения, нм
1	Кемпферол (M = 286,23 г/моль) 	23,02*	285,67 [M-H] ⁻	287,60 [M+H] ⁺	265; 365
2	Астрагалин (M = 448,38 г/моль) 	10,89	285,74 [M-глюкозид-H] ⁻ (агликон – кемпферол) 447,68 [M-H] ⁻	287,67 [M-глюкозид+H] ⁺ (агликон – кемпферол)	264; 345

Окончание табл. 2

№ п/п	Соединение	Время удерживания, мин	(ESI) ⁻ m/z	(ESI) ⁺ m/z	Максимум поглощения, нм
3	Кемпферол-3-О-ацетил- глюкозид (M = 490,41 г/моль) 	12,10	285,67 [M-глюкозид-Н] ⁻ (агликон – кемпферол) 429,80 [M-(C ₂ H ₄ O ₂)-Н] ⁻ , 489,70 [M-Н] ⁻	287,67 [M-глюкозид+Н] ⁺ (агликон – кемпферол)	265; 347
4	Кемпферол-3-О-рутинозид (M = 594,52 г/моль) 	9,90	285,67 [M-глюкозид-Н] ⁻ (агликон – кемпферол) 593,81 [M-Н] ⁻	287,67 [M-глюкозид+Н] ⁺ (агликон – кемпферол)	264; 345

Условные обозначения: * – в растворе стандартного вещества.

Анализируя электронные и масс-спектры и сравнивая их с литературными данными, предположили, что соединение 3 является кемпферол-3-О-ацетилглюкозидом. В масс-спектре в области положительных ионов наблюдается молекулярный ион с m/z 287,60, соответствующий [M-глюкозид+H]⁺ (агликон кемпферол-3-О-ацетилглюкозида – кемпферол), а в масс-спектре в области отрицательных ионов – молекулярные ионы с m/z 285,67, соответствующие [M-глюкозид-Н]⁻ (агликон), с m/z 429,80 и 489,70 – [M-(C₂H₄O₂)-Н]⁻ и [M-Н]⁻ соответственно [14].

Аналогичным образом допустили, что соединение 4 является кемпферол-3-О-рутинозидом [15]. В масс-спектре в области положительных ионов наблюдается молекулярный ион с m/z 287,67, соответствующий [M-глюкозид+H]⁺ (агликон кемпферол-3-О-рутинозида – кемпферол), а в области отрицательных ионов – молекулярные ионы с m/z 285,67, соответствующие [M-глюкозид-Н]⁻ (агликон), и с m/z 593,81 – [M-Н]⁻ [16].

Максимумы поглощения соединений 3 и 4 находятся при 265 (264) нм и 347 (345) нм, что соответствует флавонолам [17].

Ни в одном из исследуемых экстрактов кемпферол не был обнаружен.

Соединения 2–4 удалось идентифицировать в пяти из 11 исследованных видах сырья. Количественное содержание астрагалина в экстрактах проводили на основании калибровочного графика, построенного по стандартным растворам его коммерческого препарата с концентрациями 0,05, 0,1, 0,25 и 0,5 мг/мл (табл. 4).

Таким образом, экстракты *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. ex DC. и *Glycyrrhiza glabra* L. содержат три гликозида кемпферола, экстракты *Borago officinalis* L. – два и экстракты *Geranium pratense* L. и *Asclepias incarnata* L. содержат только астрагалин. Наибольшее содержание астрагалина наблюдается в экстракте, полученном из *Asclepias incarnata* L., наименьшее – *Borago officinalis* L. Следует отметить, что солодка уральская является потенциальным источником гликозидов кемпферола и может быть использована в дальнейших исследованиях, направленных на выделение обогащенной фракции данных соединений и изучение фармакологической активности.

Т а б л и ц а 4. Гликозиды кемпферола, обнаруженные в проанализированных экстрактах

T a b l e 4. Kaempferol glycosides found in the analyzed extracts

Растительное сырье	Содержание астрагалина, мг/г а. с. с.	Кемпферол-3-О-ацетилглюкозид*	Кемпферол-3-О-рутинозид*
Солодка уральская (<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. ex DC.)	2,21 ± 0,06	+	+
Солодка голая (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	1,88 ± 0,03	+	+
Герань луговая (<i>Geranium pratense</i> L.)	2,26 ± 0,06	–	–
Ваточник мясокрасный (<i>Asclepias incarnata</i> L.)	2,51 ± 0,06	–	–
Бурачник лекарственный (<i>Borago officinalis</i> L.)	0,92 ± 0,03	+	–

Условные обозначения: * – количественное определение не проводили в виду отсутствия стандартного вещества; + – обнаружен; – – не обнаружен.

Заключение. Проведенные исследования позволили оптимизировать условия хроматографического разделения и масс-детекции кемпферола и его гликозидов в многокомпонентных растительных экстрактах. Наиболее эффективного разделения биологически активных веществ удалось добиться в градиентном режиме элюирования (режим IV, см. табл. 2). Подобранные режимы ионизации позволили получить четкие масс-спектры молекул кемпферола, а также фрагментов его гликозидов. На основании проведенных исследований удалось идентифицировать гликозиды кемпферола в экстрактах солодки уральской, солодки голой, ваточника мясокрасного, герани луговой и бурачника лекарственного.

Список использованных источников

1. Astragalin: A bioactive phytochemical with potential therapeutic activities / A. Riaz, A. Rasul, G. Hussain [et al.] // *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 108. – P. 105769. <https://doi.org/10.1155/2018/9794625>
2. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases (Review) / J. Ren, Y. Lu, Y. Qian [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2019. – Vol. 18. – P. 2759–2776. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7886>
3. Therapeutic importance of kaempferol in the treatment of cancer through the modulation of cell signalling pathways / M. Y. Qattan, M. I. Khan, S. H. Alharbi [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 24. – P. 8864. <https://doi.org/10.3390/molecules27248864>
4. The anticancer potential of kaempferol: a systematic review based on *in vitro* studies / E. F. de Moraes, L. Q. R. de Oliveira, H. G. Farias Moraes [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, № 3. – P. 585. <https://doi.org/10.3390/cancers16030585>
5. Astragalin: a food-origin flavonoid with therapeutic effect for multiple diseases / J. Chen, K. Zhong, S. Qin [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1265960. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265960>
6. The flavonoid astragalin shows anti-tumor activity and inhibits PI3K/AKT signaling in gastric cancer / Z. Wang, J. Lv, X. Li, Q. Lin // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2021. – Vol. 98, № 5. – P. 779–786. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13933>
7. Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications / A. Periferakis, K. Periferakis, I. A. Badarau [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 15054. <https://doi.org/10.3390/ijms232315054>
8. Kaempferol: review on natural sources and bioavailability / M. J. Hossen, M. B. Uddin, S. S. U. Ahmed [et al.] // *Kaempferol: Biosynthesis, Food Sources and Therapeutic Uses* / eds: T. Garde-Cerdán, A. Gonzalo-Diago. – New York, NY, USA : Nova Science Publishers, 2016. – P. 101–150.
9. A review on the dietary flavonoid kaempferol / J. M. Calderón-Montaño, E. Burgos-Morón, C. Pérez-Guerrero, M. A. López-Lázaro // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 11. – P. 298–344.
10. Astragalin inhibits nuclear factor-κB signaling in human colonic epithelial cells and attenuates experimental colitis in mice / Y. M. Han, J. Koh, J. H. Kim [et al.] // *Gut and Liver*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 100–108. <https://doi.org/10.5009/gnl19268>
11. Temporospacial flavonoids metabolism variation in *Ginkgo biloba* leaves / Y. Guo, T. Wang, F. F. Fu [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 11. – P. 589326. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.589326>
12. Mehdi, A. Isolation of astragalin from Iraqi *Chenopodium album* / A. Mehdi, M. K. Al-ani Widad, A. Rauf // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2018. – Vol. 11, № 12. – P. 530–535. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i12.27958>
13. Выделение флавоноидов из цветков бессмертника песчаного / Н. Ю. Адамцевич, Е. В. Феськова, В. С. Болтовский [и др.] // *Вестник Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта*. – 2021. – № 4. – С. 23–30.
14. Predicted LC-MS/MS Spectrum – 20V, Negative (HMDB0301694) // The human metabolome database (HMDB). – URL: https://hmdb.ca/spectra/ms_ms/177781 (accessed: 04.04.2025).

15. [Glycosides of phenolic acid and flavonoids from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch] / S. S. Jia, C. M. Ma, Y. H. Li [et al.] // Yao Xue Xue Bao = Acta pharmaceutica Sinica. – 1992. – Vol. 27, № 6. – P. 441–444.
16. Predicted LC-MS/MS Spectrum – 20V, Negative (HMDB0302426) // The human metabolome database (HMDB). – URL: https://hmdb.ca/spectra/ms_ms/170734 (accessed: 04.04.2025).
17. Фитохимический анализ растительного сырья, содержащего флавоноиды / Г. М. Федосеева, В. М. Минович, Е. Г. Горячкина, М. В. Переломова. – Иркутск : ИГМУ, 2009. – 67 с.

References

1. Riaz A., Rasul A., Hussain G., Zahoor M. K., Jabeen F., Subhani Z., Younis T., Ali M., Sarfraz I., Selamoglu Z. Astragalín: a bioactive phytochemical with potential therapeutic activities. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2018, vol. 108, p. 105769. <https://doi.org/10.1155/2018/9794625>
2. Ren J., Lu Y., Qian Y., Chen B., Wu T., Ji G. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, vol. 18, pp. 2759–2776. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7886>
3. Qattan M. Y., Khan M. I., Alharbi S. H., Verma A. K., Al-Saeed F. A., Abdullaha A. M., Al Areefy A. A. Therapeutic importance of kaempferol in the treatment of cancer through the modulation of cell signalling pathways. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 24, p. 8864. <https://doi.org/10.3390/molecules27248864>
4. De Moraes E. F., de Oliveira L. Q. R., Farias Moraes H. G., Souto Medeiros M. R., Freitas R. A., Rodini C. O., Coletta R. D. The anticancer potential of kaempferol: a systematic review based on *in vitro* studies. *Cancers (Basel)*, 2024, vol. 16, no. 3, p. 585. <https://doi.org/10.3390/cancers16030585>.
5. Chen J., Zhong K., Qin S., Jing Y., Liu S., Li D., Peng C. Astragalín: a food-origin flavonoid with therapeutic effect for multiple diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, vol. 14, p. 1265960. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265960>
6. Wang Z., Lv J., Li X., Lin Q. The flavonoid astragalín shows anti-tumor activity and inhibits PI3K/AKT signaling in gastric cancer. *Chemical Biology & Drug Design*, 2021, vol. 98, no. 5, pp. 779–786. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13933>
7. Periferakis A., Periferakis K., Badarau I. A., Petran E. M., Popa D. C., Caruntu A., Costache R. S., Scheau C., Caruntu C., Costache D. O. Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23, no. 23, p. 15054. <https://doi.org/10.3390/ijms232315054>
8. Hossen M. J., Uddin M. B., Ahmed S. S. U., Yu Z. L., Cho J. Y. Kaempferol: review on natural sources and bioavailability. *Biosynthesis, Food Sources and Therapeutic Uses*. Nova Science Publishers, New York, NY, USA, 2016, pp. 101–150.
9. Calderón-Montaño J. M., Burgos-Morón E., Pérez-Guerrero C., López-Lázaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 11, pp. 298–344.
10. Han Y. M., Koh J., Kim J. H., Lee J., Im J. P., Kim J. S. Astragalín inhibits nuclear factor- κ B signaling in human colonic epithelial cells and attenuates experimental colitis in mice. *Gut and Liver*, 2021, vol. 15, no. 1, pp. 100–108. <https://doi.org/10.5009/gnl19268>
11. Guo Y., Wang T., Fu F. F., El-Kassaby Y. A., Wang G. Temporospatial flavonoids metabolism variation in *Ginkgo biloba* leaves. *Frontiers in Genetics*, 2020, vol. 11, p. 589326. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.589326>
12. Mehdi A., Al-ani Widad M. K., Raouf A. Isolation of astragalín from Iraqi *Chenopodium album*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2018, vol. 11, no. 12, pp. 530–535.
13. Adamtsevich N. Yu., Feskova A. V., Boltovskiy V. S., Titok V. V., Leontiev V. N. Isolation of flavonoids from *Helichrysum arenarium* flowers. *Vesnik Vitebskaga dzyarzhaynaga yuniversiteta = Vesnik of Vitebsk State University*, 2021, no. 4, pp. 23–30 (in Russian).
14. Predicted LC-MS/MS Spectrum – 20V, Negative (HMDB0301694). *The human metabolome database (HMDB)*. Available at: https://hmdb.ca/spectra/ms_ms/177781 (accessed 04 april 2025).
15. Jia S. S., Ma C. M., Li Y. H., Hao J. H. [Glycosides of phenolic acid and flavonoids from the leaves of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch]. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*, 1992, vol. 27, no. 6, pp. 441–444 (in Chinese).
16. Predicted LC-MS/MS Spectrum – 20V, Negative (HMDB0302426). *The human metabolome database (HMDB)*. Available at: https://hmdb.ca/spectra/ms_ms/170734 (accessed 04 april 2025).
17. Fedoseeva G. M., Mirovich V. M., Goryachkina E. G., Perelomova M. V. *Phytochemical analysis of plant materials containing flavonoids*. Irkutsk, Irkutsk State Medical University, 2009. 67 p. (in Russian).

Информация об авторах

Феськова Елена Владимировна – кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lena.feskova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4798-6925>

Сычик Карина Александровна – студент. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: karinasy4ik.com@gmail.com.

Information about the authors

Feskova Alena U. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor, Leading Researcher. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lena.feskova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4798-6925>

Sychyk Karina S. – Student. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: karinasy4ik.com@gmail.com

Ignatovets Olga S. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Associate Professor of the Department. Belarusian State

Игнатовец Ольга Степановна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ignatovets@belstu.by; <https://orcid.org/0009-0009-1376-1777>

Леонтьев Виктор Николаевич – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: leontiev@belstu.by; <https://orcid.org/0000-0001-5348-4350>

Титок Владимир Владимирович – член-корреспондент, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник. Центральный ботанический сад НАН Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, Минск, Республика Беларусь). E-mail: V.Titok@cbg.org.by; <https://orcid.org/0009-0001-7484-3460>

Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ignatovets@belstu.by; <https://orcid.org/0009-0009-1376-1777>

Leontiev Viktor N. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: leontiev@belstu.by; <https://orcid.org/0000-0001-5348-4350>

Titok Vladimir V. – Corresponding Member, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Chief Researcher. Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: V.Titok@cbg.org.by; <https://orcid.org/0009-0001-7484-3460>

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
ORGANIC CHEMISTRYУДК 547.94+004.942
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-45-56>Поступила в редакцию 29.05.2025
Received 29.05.2025**S. Shahab^{1,2}, M. Sheikhi³, H. A. Almodarresiyeh⁴, G. K. Mukusheva⁵, N. N. Toigambekova⁵,
E. A. Dikumar², E. A. Akishina², V. I. Potkin², S. R. Albasri¹, M. A. Atroshko¹**¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus,²Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus³Young Researchers and Elite Club, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran⁴Department of materials Science and Engineering, school of Engineering, Meybod University,
Meybod, Yazd, Iran⁵Karaganda Buketov University, Karaganda, Kazakhstan**DESIGN, DFT, DOCKING AND *IN SILICO* ANALYSIS
OF ALKALOIDS ACYL DERIVATIVES AS POTENTIAL INHIBITORS
OF SARS-CoV-2 MAIN PROTEASE M^{PRO}**

Abstract. In the present work, at first, density functional theory calculations were performed to investigate the molecular structure anabasine, cytosine, quinine alkaloids acyl derivatives by CAM-B3LYP/MidiX level of theory. A detail of quantum molecular descriptors of the title compounds such as Ionization Potential (IP) and Electron Affinities (EA), Hardness (η), Softness (S), Electronegativity (μ), Electrophilic Index (ω), Electron Donating Power (ω^-), Electron Accepting Power (ω^+) and Energy Gap (E_g) have been calculated. Pharmacokinetic properties of the title compounds and their bioactivity were investigated. In the following, a molecular docking study was carried out to screen for effective available compound which may work as a strong inhibitor for the SARS-CoV-2 main protease M^{PRO}. The binding energy between SARS-CoV-2 main protease M^{PRO} and derivatives of natural alkaloids showed a good binding affinity. Therefore, studied derivatives of natural alkaloids can be used for potential application against the SARS-CoV-2 main protease M^{PRO}.

Keywords: SARS-CoV-2 main protease M^{PRO}, DFT, molecular docking, derivatives of natural alkaloids, pharmacokinetic properties

For citation. Shahab S., Sheikhi M., Almodarresiyeh H. A., Mukusheva G. K., Toigambekova N. N., Dikumar E. A., Akishina E. A., Potkin V. I., Albasri S. R., Atroshko M. A. Design, DFT, docking and *in silico* analysis of alkaloids acyl derivatives as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease M^{PRO}. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 45–56 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-45-56>

**С. Шахаб^{1,2}, М. Шейхи³, Х. А. Альмодарресие⁴, Г. К. Мукушева⁵, Н. Н. Тойгамбекова⁵,
Е. А. Дикусар², Е. А. Акишина², В. И. Поткин², С. Р. Альбасри¹, М. А. Атрошко¹**¹Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь²Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь³Клуб молодых исследователей и элиты, Отделение Исламского университета Азад, Горган, Иран⁴Кафедра материаловедения и инженерии, Университет Мейбод, Мейбод, Йезд, Иран⁵Карагандинский университет им. Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан**ДИЗАЙН, DFT, ДОКИНГ И *IN SILICO* АНАЛИЗ АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ
КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ SARS-CoV-2 M^{PRO}**

Аннотация. Выполнены квантово-химические расчеты с применением метода теории функционала плотности (DFT) для исследования молекулярной структуры ацилпроизводных анабазина, цитизина и хининовых алкалоидов с применением уровня теории CAM-B3LYP/MidiX. Были вычислены индексы квантовых молекулярных дескрипторов этих соединений, таких как потенциал ионизации (IP) и сродство к электрону (EA), твердость (η), мягкость (S), электроотрицательность (μ), электрофильный индекс (ω), электронодонорная способность (ω^-), электроноприемная способность (ω^+) и энергетическая щель (E_g). Исследованы фармакокинетические свойства названных со-

единений и их биологическая активность, проведено исследование молекулярного докинга для выявления наиболее эффективного соединения, которое может действовать как сильный ингибитор основной протеазы M^{Pro} SARS-CoV-2. Энергия связи между основной протеазой SARS-CoV-2 M^{Pro} и производными природных алкалоидов показала хорошее средство связывания. Таким образом, изученные производные природных алкалоидов могут быть использованы для потенциального применения против основной протеазы M^{Pro} SARS-CoV-2.

Ключевые слова: основная протеаза SARS-Cov-2 M^{Pro}, DFT, молекулярный докинг, производные природных алкалоидов, фармакокинетические свойства

Для цитирования. Дизайн, DFT, докинг и *in silico* анализ ацильных производных алкалоидов как потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 M^{Pro}/ С. Шахаб, М. Шейхи, Х. А. Альмодарресие [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 45–56. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-45-56>

Introduction. The appearance of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) created a pandemic in the Wuhan city and more than 212 countries, resulting in the over 27 million infections and about 900,000 deaths worldwide [1–4]. SARS-CoV-2 falls into category of RNA viruses, which causes disorders in hepatic, pulmonary, central nervous and gastrointestinal systems [5, 6]. SARS-CoV-2 has the capability to encode cysteine proteases, including the chymotrypsin-like cysteine (3CL^{Pro}) or main protease (M^{Pro}) and the papain-like cysteine protease (PL^{Pro}), which are responsible for catalyzing the proteolysis of polyproteins translated from the genome of virus into nonstructural proteins required for packaging the nascent virion and virus replication [7–10]. Therefore, inhibition of the activity of these proteases would prevent virus replication. M^{Pro} hydrolyzes the Gln-Ser peptide bond in the Leu-Gln-Ser-Ala-Gly sequence, which is different from peptide sequence identified by other human cysteine proteases [11]. Therefore, M^{Pro} is considered as a promising site for designing the anti-SARS-CoV-2 drugs.

In silico and computational approaches are low-cost methods for prediction of pharmacokinetic properties of various natural and artificial compounds before experimental procedures, which give us basic data in the bioinformatics research [12–16]. In this study, computational/*in silico* methods are utilized to screen the potential inhibitors of derivatives of natural alkaloids for SARS-CoV-2 main protease M^{Pro}. ADMET characteristics are evaluated to assess the compatibility of selected inhibitors for human administration, whereas molecular docking and DFT investigations are utilized to analyze their reactivity and binding with SARS-CoV-2 main protease M^{Pro}.

Materials and Methods. *ADME analysis.* We used Swiss ADME online software (<http://www.swissadme.ch>) in our toxicity discovery to predict parameters related to “absorption, distribution, metabolism, and excretion” (ADME) such as medicinal chemistry, druglike nature, friendliness of one or multiple small molecules as well as to compute parameters related to their physicochemistry. Swiss ADME enables assessment of ADME parameters of drug candidates and small molecules, providing information for early risk assessment in the drug development process. Notably, Swiss ADME provides a platform to assess the druglikeness of oral bioavailability through Lipinski’s rule of five. Lipinski’s Rule of Five was used to investigate derivatives of natural alkaloids that were selected for this study. Filters such as Molecular weight of the ligand (< 500 Da), high lipophilicity (LogP < 5), Number of hydrogen bonds donors (< 5), Number of hydrogen bond acceptors (< 10) and Molar refractivity (40–130) (Ghose Rule) were used to carry out the further selection of the title derivatives of natural alkaloids. Violation of more than 2 of the above stated parameters debarred further analysis of particular molecule. Parameter details were calculated from using Molinspiration Cheminformatics and Swiss ADME online software [17, 18]. This was done by uploading the respective compounds SMILES into the software.

Bioactivity Score. Bioactivity of the investigated acids was predicted by calculating the activity score toward G protein coupled receptors (GPCR ligand), ion channel modulator, nuclear receptor ligand, kinase inhibitor, protease inhibitor and enzyme inhibitor with the help of online software Molinspiration (www.molinspiration.com). These bioactivity scores for organic molecules can be interpreted as active (when the bioactivity score is > 0), moderately active (when the bioactivity score lies between – 5.0 and 0.0) and inactive (when the bioactivity score < –5.0).

Bioavailability radar. A more comprehensible analysis of physicochemical properties was used to continue the filtration of potent ligand molecule. Bioavailability radars of ligands having better results than control compound was obtained using SwissADME web-based tool. A total of 6 parameters were used to scrutinize the compounds: solubility, size, polarity, lipophilicity, flexibility and saturation.

Ligands deviating from the standardized values suggested non oral bioavailability and hence were debarred from further testing.

DFT investigation. A Pentium IV personal computer (CPU at 4.80 GHz) with the Windows 10 operating system was used. The initial geometry optimization of title compounds was performed with HyperChem (Version 8.0 Hypercube, Inc., Alberta, Canada). For all the *ab initio* calculations, Gaussian 16 was employed. The molecular properties of the compounds were calculated by CAM-B3LYP/MidiX level of theory [19, 20]. Lowest energy structures of the species were computed by conformational analysis. Geometry optimization was performed at the CAM-B3LYP level with the same basis set. The highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) are known as the frontier molecular orbitals (FMOs) that participate in electronic properties, optical properties, UV/Vis spectrum and chemical reactions [21]. We used FMO analysis and the electronic properties of the title organic acids by CAM-B3LYP/MidiX level of theory. A detail of quantum molecular descriptors of the title compounds such as Ionization Potential (IP) and Electron Affinities (EA), Hardness (η), Softness (S), Electronegativity (μ), Electrophilic Index (ω), Electron Donating Power (ω^-), Electron Accepting Power (ω^+) and Energy Gap (E_g) have been calculated. The energy of HOMO is directly related to the ionization potential (IP), while the energy of LUMO is related to the electron affinity (EA) [22]. The nucleophilicity of the studied organic acids can be expressed by the ionization potential value, which is calculated as the necessary energy for the abstractions of an electron in the molecule. IP shows the easiness of the electron donating of the title molecules due to electron abstraction is the first antioxidant mechanism. The following formulas were applied to calculate electronic properties of the title molecules [23]:

$$\text{IP} = -E_{\text{HOMO}}, \text{ (eV)}, \quad (1)$$

$$\text{EA} = -E_{\text{LUMO}}, \text{ (eV)}, \quad (2)$$

$$\eta = (\text{IP} - \text{EA}) / 2, \text{ (eV)}, \quad (3)$$

$$S = 1 / (2\eta), \quad (4)$$

$$\mu = -(\text{IP} + \text{EA}) / 2, \text{ (eV)}, \quad (5)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta, \text{ (eV)}, \quad (6)$$

$$\omega^+ = (\text{IP} + 3\text{EA})^2 / 16(\text{IP} - \text{EA}), \text{ (eV)}, \quad (7)$$

$$\omega^- = (3\text{IP} + \text{EA})^2 / 16(\text{IP} - \text{EA}), \text{ (eV)}, \quad (8)$$

$$E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}, \text{ (eV)}. \quad (9)$$

The geometry optimization was performed in water environmental. The optimized molecular structures, HOMO and LUMO surfaces were visualized using GaussView 06 program. Marvin version 16.2.29 (ChemAxon, 2016) was applied for pKa prediction of the derivatives of natural alkaloids. Based on empirically determined partial charges, Marvin provides micro- and macro-ionization constants, along with the ionic species distribution diagram. In this investigation, the chemical structure of these compounds was analyzed at room temperature and zero ionic strength. Marvin was run in macro mode, and ACD/Percepta was used in GALAS algorithm mode, which provides more details about macro-ionization compared with the Classic mode.

Molecular docking. Recent developments in drug discovery have led to a renewed interest in the computational study which involves the use of algorithms and programs for predictions of therapeutic interventions in biological processes. Molecular docking is a structure-based drug design approach that predicts binding interactions between ligand and target receptor at the binding site. It is an important virtual screening technique which can screen several thousand ligands against the target, as well as identify potential inhibitors of the target receptor with speed and accuracy.

The molecular docking studies were performed by using AutoDock/Vina tool (Trott and Olson 2010) [24]. It is a reliable protein-ligand docking tool that uses the Broyden-Goldfarb-Shanno algorithm which significantly improves the average accuracy of the binding mode prediction. The crystal structure of target protein (PDB ID: 7DGG) was downloaded from the Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) in PDB format and were prepared by AutoDock tools. Visualization of the docked pose has been done

by using USCF-Chimera (version 1.13) and Molegro Molecular Viewer 2.5. Water molecules and amino acid that does not belong to the protein were removed by deleting the lines that start with “HETATM” and “CONNECT”. The file structure was saved and ready for docking analysis. Manually, initialized the protein molecule by adding hydrogen atoms and Kollman charges using the edit option and saved the protein molecule as write PDB. A grid box of 62.0, 74.0, 39.0 Å centered at 24.1 · 10.6 · 11.4 Å for the SARS-CoV-2 main protease was used in the docking experiments. Biovia Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 was used to view the docking results and to convert the structures into pdb format. Binding energies (ΔG , kcal/mol) of the docked ligands were obtained by Binding energy $\Delta G = RT \ln K_i$, where R = Gas constant ($1.987 \cdot 10^{-3}$ kcal/mol); $T = 298.15$ K; K_i – Inhibition constant. PubChem repository (“PubChem”) was used to obtain the structure of the title organic compounds required for the analysis in pdb format.

Results and Discussion. The objects under study were acyl derivatives of anabasine, cytosine and quinine, previously synthesized using the methods described in [25, 26] (Fig. 1).

Pharmacokinetic properties. Drug-likeness evaluated by the Lipinski rule of five that deals four simple physicochemical parameter ranges (MWT ≤ 500 , LogP ≤ 5 , H-bond donors ≤ 5 , H-bond acceptors ≤ 10) associated with 90% of orally active drugs that have passed phase II clinical status. MiLogP values of 1–3 were observed to be < 5 (from 2.99 to 3.27), indicating their good permeability across the cell membrane. All compounds were observed to have TPSA below 160 Å, molecular weight < 500 (except 5), number of hydrogen bond donors ≤ 5 , number of hydrogen acceptor ≤ 10 , n violations 0 except 4, 5, number of rotatable flexible bonds > 5 (except 1–3). Solubility (LogS) of a drug in aqueous solution affects its absorption and distribution characteristics. The solubility of a compound was predicted using ChemOffice Bio 18 software to identify the low solubility behavior and eliminate from the study based on LogS value. The optimal solubility value is greater than -4 . Solubility in water can be considered as the number of hydrogen donors in molecules. Higher amount of hydrogen bond donor translates higher water solubility, which in turn leads to high absorption into the blood and action. Molecular weight of all compounds was found to be less than five hundred, indicating that they are likely to be easily transported, diffused, and absorbed compared to larger molecules. Numbers of rotatable bands are important for conformational changes of the molecules. According to the oral bioavailability criteria, number of rotatable bonds should be less or equal to ten. All studied structures have between 1 and 7 rotatable bonds, indicating large conformational flexibility. Topological polar surface area (TPSA) is correlated with hydrogen bonding of a drug molecule. Topological polar surface area is very good indicator of the bioavailability of the drug molecules. TPSA of the derivatives of natural alkaloids ranged from 42.31 to 77.70 Å (Table 1).

The perfect space of six physicochemical parameters for oral bioavailability – size, polarity, lipophilicity, solubility, saturation and flexibility are located within the pink colored area (Fig. 2).

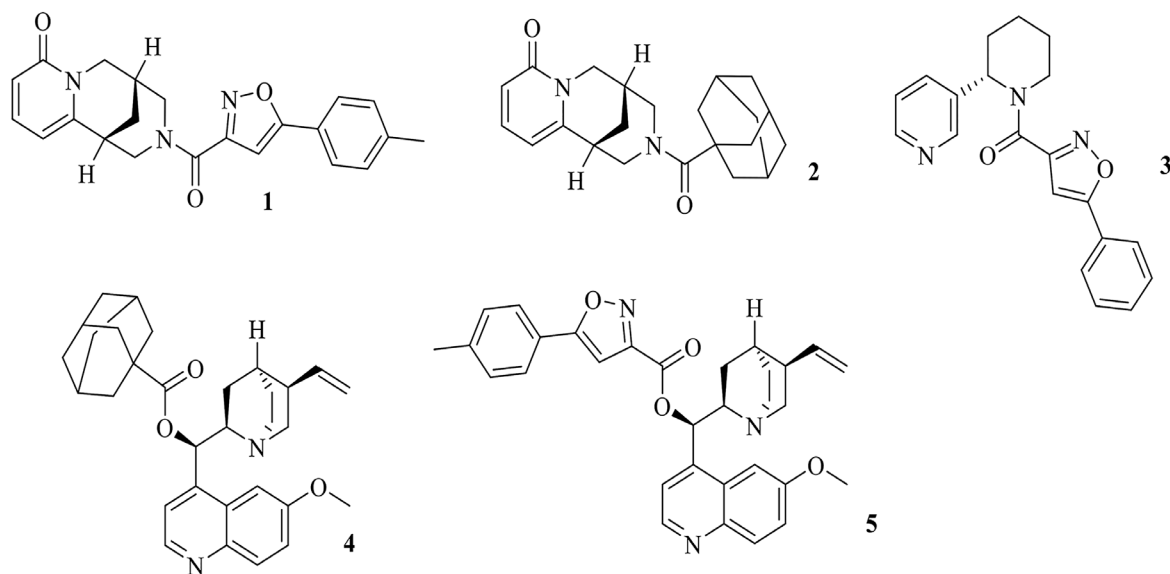


Fig. 1. Structural formulas of the studied compounds 1–5

Table 1. Pharmacokinetic properties of the title compounds

Compound	miLogP	TPSA	natoms	MW	nHBA	nHBD	nviolations	nrotb	LogS
1	2.99	68.35	28	375.43	6	0	0	2	-4.72
2	3.12	42.31	26	352.48	4	0	0	1	-4.15
3	3.27	59.23	25	333.39	5	0	0	3	-4.89
4	6.63	51.67	36	486.66	5	0	1	7	-7.21
5	6.38	77.70	38	509.61	7	0	2	8	-6.43

* – miLogP: lipophilicity; TPSA: Total Polar Surface Area; MW: Molecular Weight; nHBA: number of hydrogen bond acceptors; nHBD: number of hydrogen bond donors; nviolations: number of violated drug-likeness rules; nrotb: number of rotating bonds; LogS: solubility

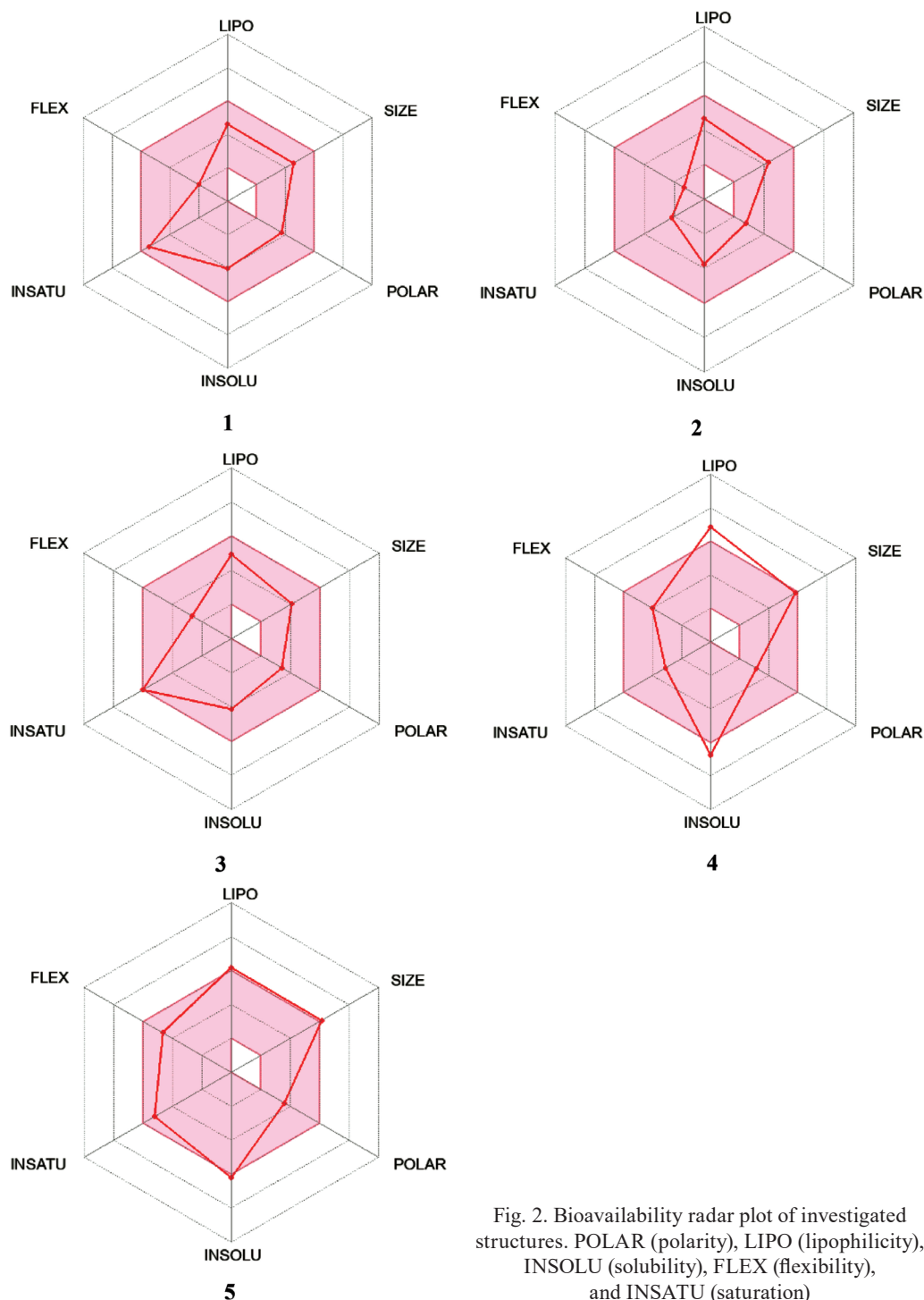


Fig. 2. Bioavailability radar plot of investigated structures. POLAR (polarity), LIPO (lipophilicity), INSOLU (solubility), FLEX (flexibility), and INSATU (saturation)

Bioactivity. These bioactivity scores for organic molecules can be interpreted as *active* (when the bioactivity score is > 0), *moderately active* (when the bioactivity score lies between -5.0 and 0.0) and *inactive* (when the bioactivity score < -5.0). That means that **1** can be considered a moderately active as a GPCR ligand, ion channel modulator, kinase inhibitor, nuclear receptor ligand, protease inhibitor and enzyme inhibitor. The **3** can be considered a bioactive as a GPCR ligand and moderately active as an Ion channel modulator, nuclear receptor ligand, kinase inhibitor, protease inhibitor and enzyme inhibitor. The **4** can be considered a bioactive as a GPCR ligand, Ion channel modulator, nuclear receptor ligand, protease inhibitor, enzyme inhibitor and moderately active as a kinase inhibitor. **2** can be considered a bioactive as a GPCR ligand and Ion channel modulator and moderately active as a kinase inhibitor, protease inhibitor, nuclear receptor ligand and Enzyme inhibitor. **5** can be considered a bioactive as a GPCR ligand, protease inhibitor and Enzyme inhibitor and moderately active as an Ion channel modulator, kinase inhibitor and nuclear receptor ligand (Table 2).

Table 2. Bioactivity scores against different drug targets of the title compounds

Compound	GPCR ligand	Ion channel modulator	Kinase inhibitor	Nuclear receptor ligand	Protease inhibitor	Enzyme inhibitor
1	-0.11	-0.02	-0.27	-0.52	-0.27	-0.39
2	0.05	0.01	-0.37	-0.49	-0.08	-0.24
3	0.09	-0.02	-0.28	-0.30	-0.18	-0.10
4	0.25	0.11	-0.07	0.13	0.17	0.19
5	0.09	-0.10	-0.17	-0.14	0.08	0.00

DFT calculations. The structures with low IP values can undergo oxidation more easily (**4** with IP = 3.880 eV). The Electron Affinity (EA) of the **4** is the lowest (1.165 eV). The global hardness (η) corresponds to the energy gap between the LUMO and HOMO (Fig. 3). A molecule with a small energy gap has high chemical reactivity, low kinetic stability and is a soft molecule, while a hard molecule has a large energy

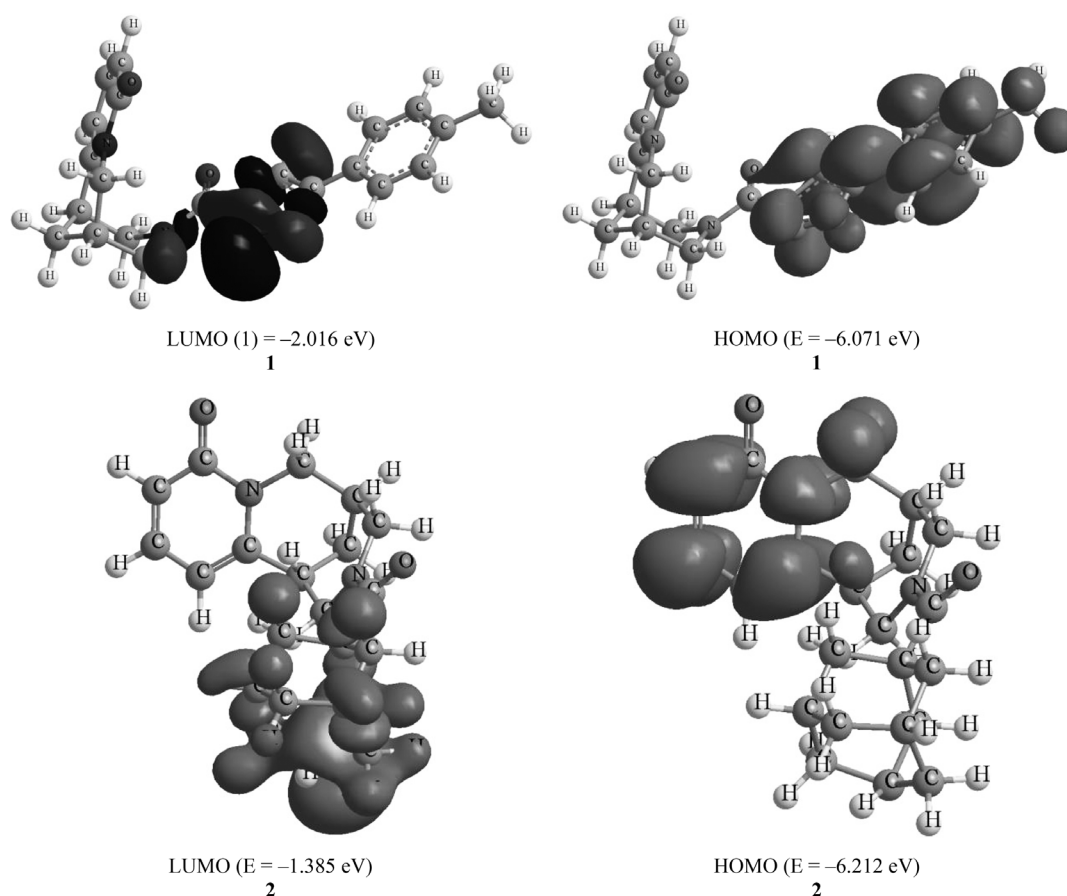


Fig. 3. Calculated frontier molecule orbitals (FMOs) of the title compounds by CAM-B3LYP/MidiX level of theory

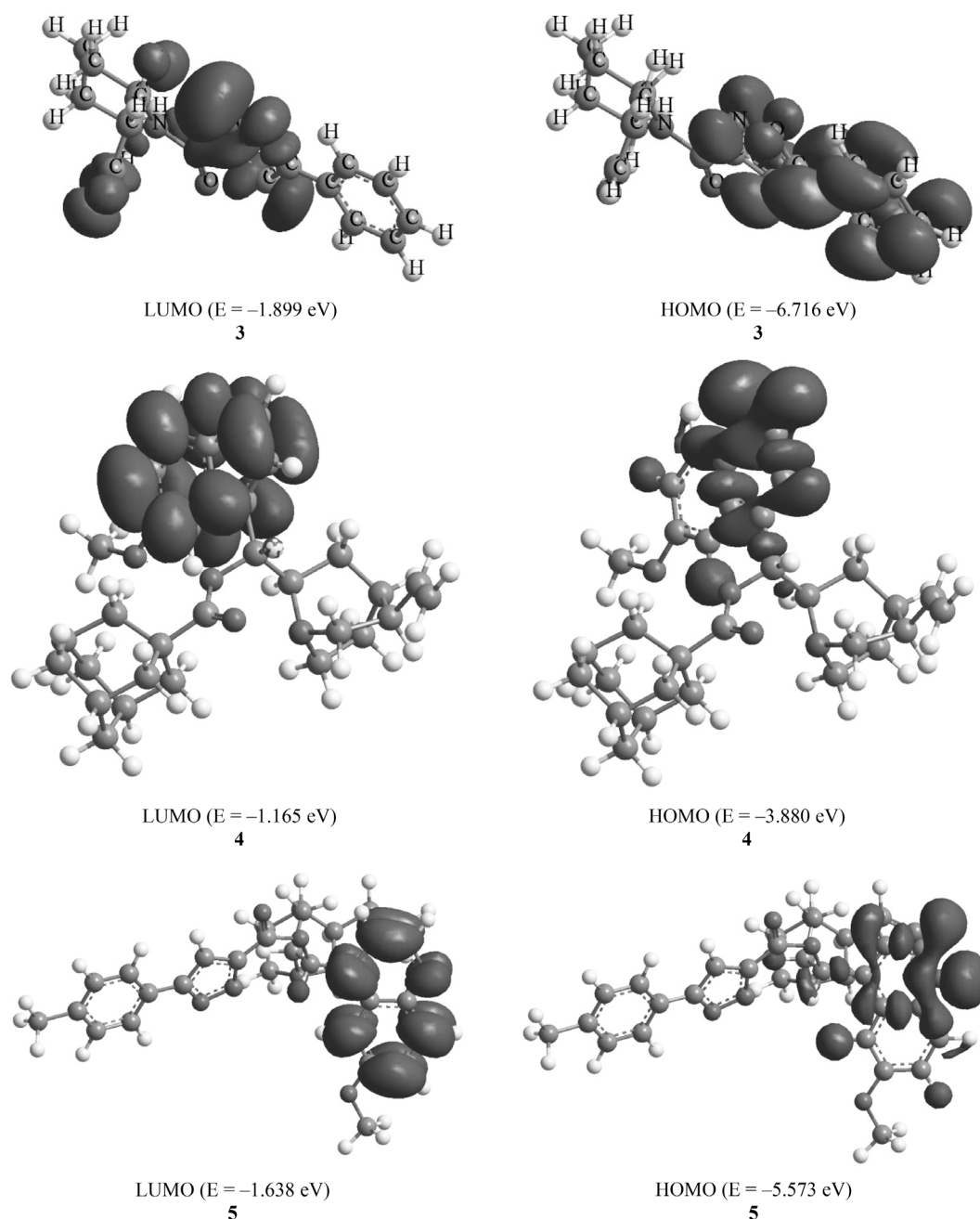


Fig. 3. Calculated frontier molecule orbitals (FMOs) of the title compounds by CAM-B3LYP/MidiX level of theory

gap [27–29]. The **2** has higher global hardness and is a hard molecule (2.414 eV). Electronegativity (μ) is a measure of the power of an atom or a group of atoms to attract electrons, and the chemical softness (S). It describes the capacity of an atom or a group of atoms to receive electrons. The Electrophilic Index (ω) represents the stabilization energy of the systems when it becomes saturated with electrons. The results show that **4** has the lowest value $\omega = 2.345 \text{ eV}$ and is nucleophilic in nature, whereas the **1** has the highest value $\omega = 4.033 \text{ eV}$ and is strongly electrophilic in nature. In addition, among the set of compounds, the **1** has the highest Electron Accepting Power (ω^+) and Electron Donating Power (ω^-) values (2.264 and 6.307 eV, respectively). As can be seen from Table 3, the E_g value for the **4** (2.715 eV) is the lowest. Thus, this structure can act better as an antioxidant.

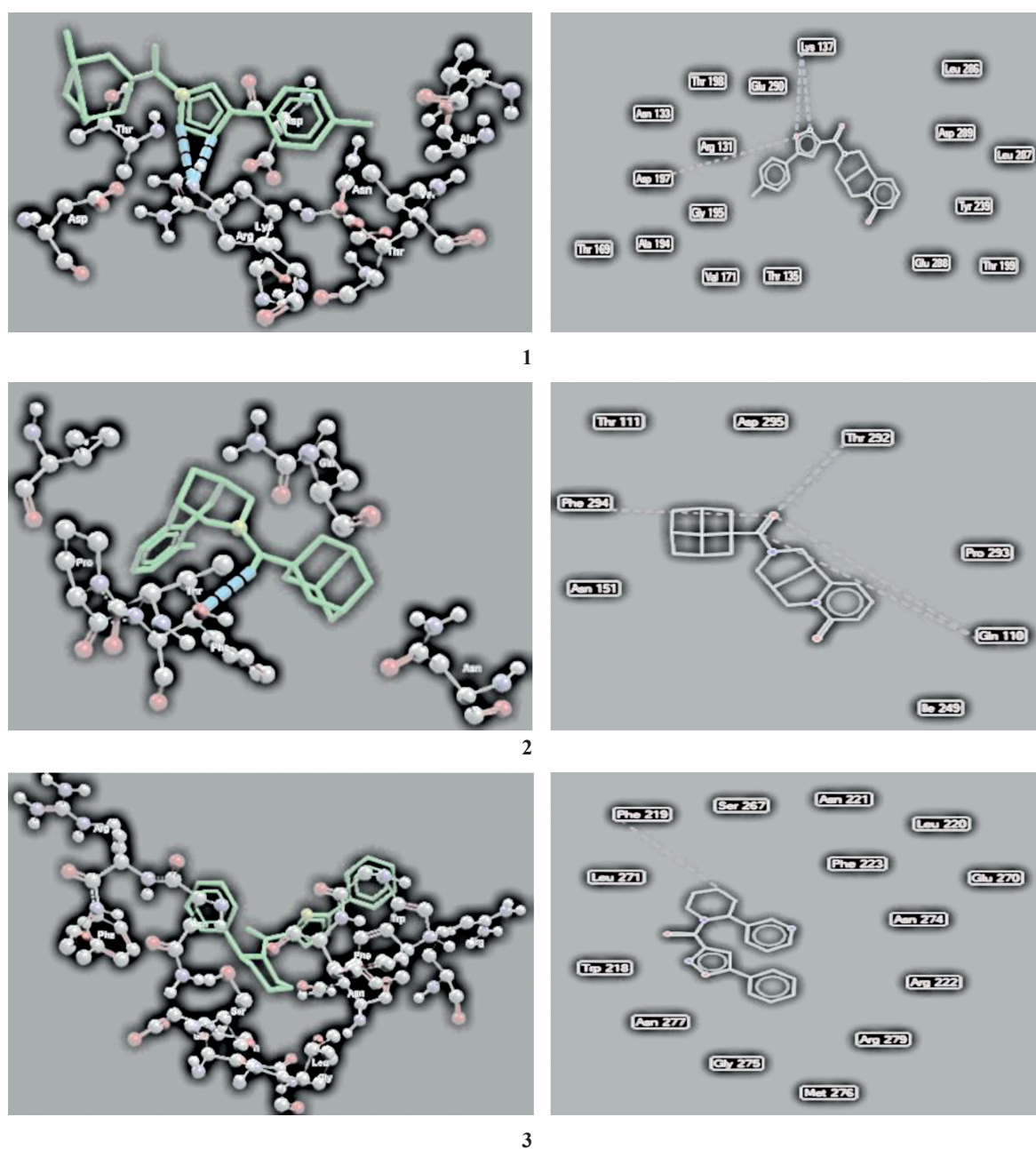
Molecular docking analysis. In order to study potential inhibitor of SARS-CoV-2 M^{Pro}, AutoDock/Vina (MGL tools – 1.5.6), CHIMERA (www.cgl.ucsf.edu/chimera), Molegro Molecular Viewer 2.5, and Biovia Discovery Studio 4.5 were applied. The ligands were docked to the active site of the receptor protein molecule (Fig. 4). The docking and glide scores of the title compounds are presented in Table 4,

Table 3. The calculated electronic properties in eV of the title compounds

Structure	IP	EA	η	S	μ	ω	ω^+	ω^-	E_g
1	6.071	2.016	2.028	0.247	-4.044	4.033	2,264	6,307	4.055
2	6.212	1.385	2.414	0.207	-3.799	2.990	1,392	5,190	4.827
3	6.716	1.899	2.409	0.208	-4.308	3.853	1,999	6,307	4.817
4	3.880	1.165	1.358	0.368	-2.523	2.345	1,252	3,775	2.715
5	5.573	1.638	1.968	0.254	-3.606	3.305	1,747	5,352	3.935

which has binding energy, glide score, number of hydrogen bonds and steric interactions formed. The maximum number of hydrogen bonds and steric interactions validates the strong binding energy.

It is seen from Table 4 that the binding energies of the 1–5 with SARS-CoV-2 main protease M^{pro} are -8.8, -8.1, -8.4, -10.2, and -9.6 kcal/mol with inhibition constants of 0.36, 1.16, 0.71, 0.03, and 0.09 μ M, respectively. It is observed that the studied compounds are taken for the investigations exhibit better

Fig. 4. 1–5 binding interactions with SARS-CoV-2 main protease M^{pro}

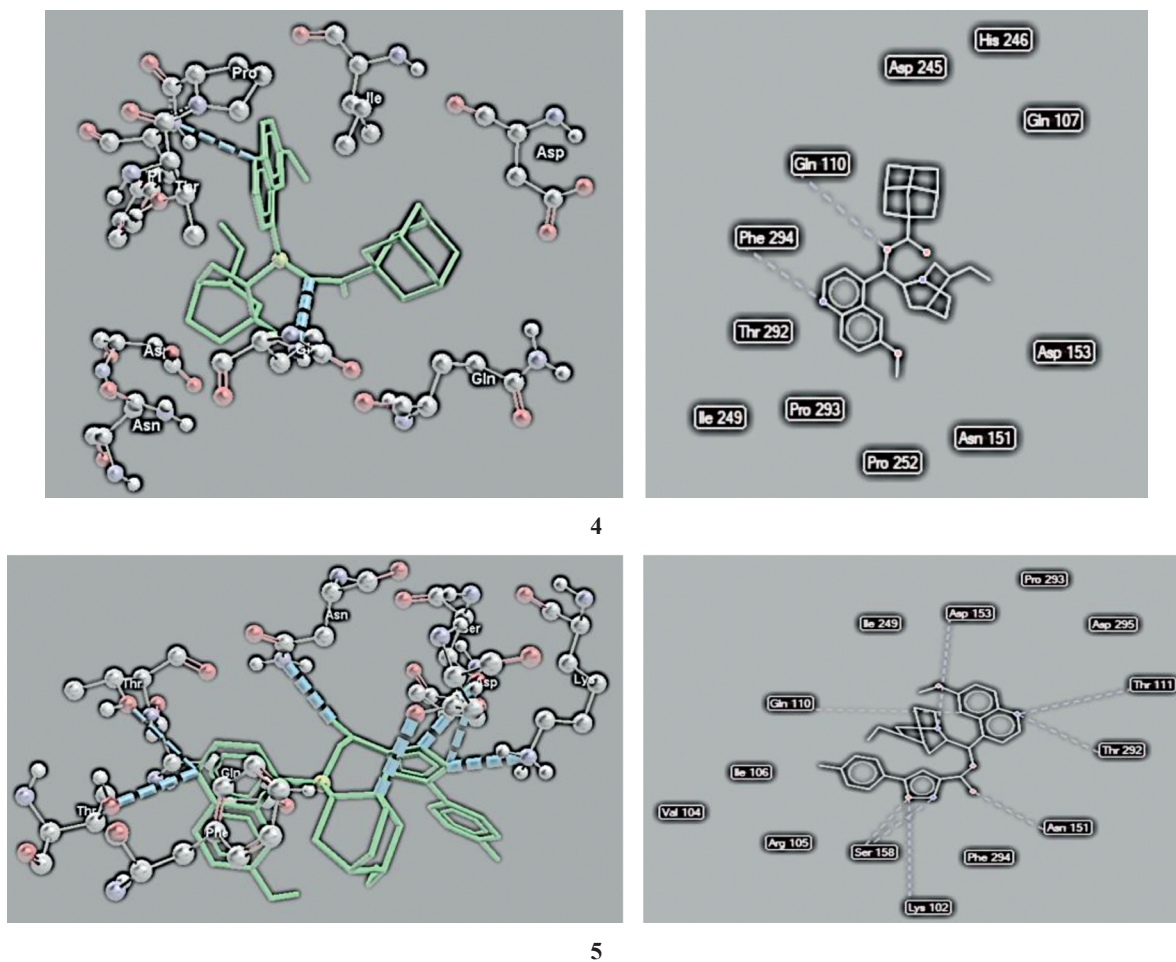

 Fig. 4. 1–5 binding interactions with SARS-CoV-2 main protease M^{Pro}

 Table 4. Molecular docking analysis of the 1-5 with SARS- CoV-2 main protease M^{Pro}

Ligands	Binding Energy, kcal/mol	Inhibition constant (K_i), μM	Glide Score, kcal/mol	Number of H-bonds	Number of Steric Interactions
1	-8.8	0.36	-92.423	2	6
2	-8.1	1.16	-88.304	1	6
3	-8.4	0.71	-83.957	0	5
4	-10.2	0.03	-86.903	2	8
5	-9.6	0.09	-136.080	7	14

binding energy and various interactions involving hydrogen bonds and steric interactions with the SARS-CoV-2 main protease M^{Pro}. The scoring function is a mathematical method predicting the strength of binding affinity between protein and ligand complex.

Conclusion. Density functional theory calculations were performed to investigate the molecular structure of the alkaloids anabasine, cytosine and quinine acyl derivatives **1–5** by CAM-B3LYP/MidiX level of theory. Ionization Potential (IP) of the **4** is 3.880 eV and this structure can act as an antioxidant. The **2** has higher global hardness and it is a hard molecule (2.414 eV). The results show that **4** has the lowest value $\omega = 2.345$ eV and is nucleophilic in nature, whereas the **1** has the highest value $\omega = 4.033$ eV and is strongly electrophilic in nature. In addition, among the set of compounds, the **1** has the highest Electron Accepting Power (ω^+) and Electron Donating Power (ω^-) values (2.264 and 6.307 eV, respectively). In addition, the value of E_g for the **4** (2.715 eV) is the lowest. Thus, this structure can act better as an antioxidant. miLogP values of **1–3** were observed to be < 5 (from 2.99 to 3.27), demonstrating their good permeability across the cell membrane. All compounds were observed to have TPSA below 160 Å, molecular weight < 500 except **5**, number of hydrogen bond donors ≤ 5 , number of hydrogen acceptor ≤ 10 , n violations 0 ex-

cept **4**, **5**, number of rotatable flexible bonds > 5 except **1–3**. The **3** can be considered a bioactive as a GPCR ligand and moderately active as an Ion channel modulator, nuclear receptor ligand, kinase inhibitor, protease inhibitor and enzyme inhibitor. The **4** can be considered a bioactive as a GPCR ligand, Ion channel modulator, nuclear receptor ligand, protease inhibitor, enzyme inhibitor and moderately active as a kinase inhibitor **2** can be considered a bioactive as a GPCR ligand and Ion channel modulator and moderately active as a kinase inhibitor, protease inhibitor, nuclear receptor ligand and enzyme inhibitor **5** can be considered a bioactive as a GPCR ligand, protease inhibitor and enzyme inhibitor and moderately active as an Ion channel modulator, kinase inhibitor and nuclear receptor ligand. It was found that the investigated ligands show good affinity towards of the SARS-CoV-2 main protease M^{Pro}. The binding energies for SARS-CoV-2 main protease M^{Pro} and the **1–5** are –8.8, –8.1, –8.4, –10.2, and –9.6 kcal/mol with inhibition constant 0.36, 1.16, 0.71, 0.03, and 0.09 μM , respectively in which show good binding affinity between them and SARS-CoV-2 main protease M^{Pro}.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of project AP19674667 with grant financing from the Science Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan.

Благодарности. Работа выполнена при финансировании Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (проект AP19674667).

References

1. Sepay N., Sekar A., Halder U.C., Alarifi A., Afzal M. Anti-COVID-19 terpenoid from marine sources: A docking, admet and molecular dynamics study. *Journal of Molecular Structure*, 2021, vol. 1228, art. 129433. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129433>
2. Gioia M., Ciaccio C., Calligari P., De Simone G., Sbardella D., Tundo G., Francesco, Fasciglione G., Di Masi A., Di Pierro D., Bocedi A., Ascenzi P., Coletta M. Role of proteolytic enzymes in the COVID-19 infection and promising therapeutic approaches. *Biochemical Pharmacology*, 2020, vol. 182, art. 114225. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114225>
3. Zhu H., Wei L., Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Global health research and policy*, 2020, vol. 5, art. no. 6. <https://doi.org/10.1186/s41256-020-00135-6>
4. Choudhary J., Dheeman S., Sharma V., Katiyar P., Karn S. K., Sarangi M. K., Chauhan A. K., Verma G., Baliyan N. Insights of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic: a current review. *Biological procedures online*, 2021, vol. 23, art. no. 5. <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00141-5>
5. da Silva S., Jefferson R., Silva C. T. A., Guarines K. M., Mendes R. P. G., Pardee K., Kohl A., Pena L. Clinical and laboratory diagnosis of SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19. *ACS Infectious Diseases*, 2020, vol. 6, no. 9, pp. 2319–2336. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00274>
6. Marinho E. M., de Andrade Neto J. B., Silva J., da Silva C. R., Cavalcanti B. C., Marinho E. S., Junior H. V. N. Virtual screening based on molecular docking of possible inhibitors of Covid-19 main protease. *Microbial Pathogenesis*, 2020, vol. 148, art. no. 104365. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104365>
7. Osipiuk J., Azizi S. A., Dvorkin S., Endres M., Jedrzejczak R., Jones K. A., Kang S., Kathayat R. S., Kim Y., Lisnyak V. G. Structure of papain-like protease from SARS-CoV-2 and its complexes with non-covalent inhibitors. *Nature Communications*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 743. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104365>
8. Wang H., He S., Deng W., Zhang Y., Li G., Sun J., Zhao W., Yu G., Yin Z., Li D. Comprehensive insights into the catalytic mechanism of middle east respiratory syndrome 3C-Like protease and severe acute respiratory syndrome 3C-Like protease. *ACS Catalysis*, 2020, vol. 10, pp. 5871–5890. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c00110>
9. Amin S. A., Banerjee S., Ghosh K., Gayen S., Jha T. Protease targeted COVID-19 drug discovery and its challenges: Insight into viral main protease (M^{Pro}) and papain-like protease (PL^{pro}) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 29, art. no. 115860. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115860>
10. Jin Z., Zhaom Y., Sun Y., Zhang B., Wang H., Wu Y., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Du X. Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug carmofur. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2020, vol. 27, pp. 529–532. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0440-6>
11. Zhang L., Lin D, Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 2020, vol. 368, pp. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
12. Rasool N., Akhtar A., Hussain W. Insights into the inhibitory potential of selective phytochemicals against M^{Pro} of 2019-nCoV: a computer-aided study. *Structural Chemistry*, 2020, vol. 31, pp. 1777–1783. <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01536-6>
13. Shahab S., Sheikhi M., Alnajjar R., Al Saud S., Khancheuski M., Strogova A. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease. *Journal of Molecular Structure*, 2020, vol. 1228, art. no. 129461. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129461>
14. Agamah F. E., Mazandu G. K., Hassan R., Bope C. D., Thomford N. E., Ghansah A., Chimusa E. R. Computational/*in silico* methods in drug target and lead prediction. *Briefings in Bioinformatics*, 2020, vol. 21, pp. 1663–1675. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz103>

15. Rognan D. The impact of in silico screening in the discovery of novel and safer drug candidate. *Pharmacology & Therapeutics*, 2017, vol. 175, pp. 47–66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.034>
16. Sachdev K., Gupta M. K. A comprehensive review of feature based methods for drug target interaction prediction. *Journal of Biomedical Informatics*, 2019, vol. 93, art. no. 103159. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103159>
17. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997, vol. 23, pp. 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
18. Husain A., Ahmad A., Khan S. A., Asif M., Bhutani R., Al-Abbasi F. A. Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2016, vol. 24, pp. 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.008>
19. Yanai T., Tew D. P., Handy N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*, 2004, vol. 393, pp. 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>
20. Lynch B. J., Truhlar D. G. Small basis sets for calculations of barrier heights, energies of reaction, electron affinities, geometries, and dipole moments. *Theoretical Chemistry Accounts*, 2004, vol. 111, pp. 335–344. <https://doi.org/10.1007/s00214-003-0518-3>
21. Bitzer M., Schaeffel F. Effects of quisqualic acid on retinal ZENK expression induced by imposed defocus in the chick eye. *Optometry and Vision Science*, 2004, vol. 81, pp. 127–136. <https://doi.org/10.1097/00006324-200402000-00011>
22. Amati M., Stoia S., Baerends E. J. The Electron Affinity as the Highest Occupied Anion Orbital Energy with a Sufficiently Accurate Approximation of the Exact Kohn–Sham Potential. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2019, vol. 16, pp. 443–452. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00981>
23. Shahab S., Sheikhi M. Antioxidant Properties of the Phorbol: A DFT Approach. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2020, vol. 14, pp. 15–18. <https://doi.org/10.1134/S1990793120010145>
24. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 2009, vol. 31, pp. 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
25. Mukusheva G. K., Zhasymbekova A. R., Seidakhmetova R. B., Nurkenov O. A., Akishina E. A., Petkevich S. K., Dikusar E. A., Potkin V. I. Quinine Esters with 1,2-Azole, Pyridine and Adamantane Fragments. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 11, pp. 3476. <https://doi.org/10.3390/molecules27113476>
26. Mukusheva G. K., Zhasymbekova A. R., Zhumagalieva Z. Z., Seidakhmetova R. B., Nurkenov O. A., Akishina E. A., Petkevich S. K., Dikusar E. A., Potkin V. I. Synthesis and Biological Activity of N-acyl Anabasine and Cytisine Derivatives with Adamantane, Pyridine and 1,2-Azole Fragments. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 21, pp. 7387. <https://doi.org/10.3390/molecules27217387>
27. Sheikhi M., Shahab S., Khaleghian M., Hajkolae F. H., Balakhanava I., Alnajjar R. Adsorption properties of the molecule resveratrol on CNT (8, 0-10) nanotube: geometry optimization, molecular structure, spectroscopic (NMR, UV/Vis, excited state), FMO, MEP and HOMO-LUMO investigations. *Journal of Molecular Structure*, 2018, vol. 1160, pp. 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.01.005>
28. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Dikusar E., Yahyaei H. Quantum chemical modeling of new derivatives of (E, E)-azomethines: synthesis, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) and thermophysical investigations. *Journal of Molecular Structure*, 2017, vol. 1137, pp. 335–348. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.056>
29. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Alnajjar R., Ichnatovich Z., Laznev K., Strogova A., Atroshko M., Drachilovskaya M. Quantum-chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, excited states, UV/Vis, polarization, and Dichroism) studies of two new benzo [d] oxazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 2020, vol. 1202, art. no. 127352. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127352>

Информация об авторах

Шахаб Сиямак – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой. МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь). E-mail: siyamakshahab@mail.ru

Шейхи Масоме – кандидат химических наук. Клуб молодых исследователей и элиты, Отделение Исламского университета Азад (Горган, Иран). E-mail: m.sheikhi2@gmail.com

Алмодарресие Хора Алхоссейни – кандидат химических наук. Университет Мейбод (89616-99557, Мейбод, Йезд, Иран). E-mail: h_all1994@yahoo.com

Мукушева Гулим Кенесбековна – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой. Карагандинский университет им. Е. А. Букетова (ул. Университетская, 28, 100024, Караганда, Казахстан). E-mail: mukusheva1977@mail.ru

Information about the authors

Shahab Siyamak – Dr. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State University, ISEI BSU (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: siyamakshahab@mail.ru

Sheikhi Masoome – Ph. D. (Chemistry). Young Researchers and Elite Club, Gorgan Branch, Islamic Azad University (Gorgan, Iran). E-mail: m.sheikhi2@gmail.com

Almodarresiyeh Hora Alhosseini – Ph. D. (Chemistry). Meybod University (8961699557, Meybod, Yazd, Iran). E-mail: h_all1994@yahoo.com

Mukusheva Gulim K. – Dr. Sci. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Karaganda Buketov University (28, Universitetskaya Str., 100024, Karaganda, Kazakhstan). E-mail: mukusheva1977@mail.ru

Toigambekova Nurizat N. – Ph. D. (Chemistry), Karaganda Buketov University (28, Universitetskaya Str., 100024, Karaganda, Kazakhstan). E-mail: nukonti92@mail.ru

Тойгамбекова Нуришат Нуржановна – кандидат химических наук. Карагандинский университет им. Е. А. Букетова (ул. Университетская, 28, 100024, Караганда, Казахстан). E-mail: nukonti92@mail.ru

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

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

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

Альбасри Саджад Рад – аспирант. МГЭИ им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yuridragonv@gmail.com

Атрошко Михаил Александрович – преподаватель. МГЭИ им. А. Д. Сахарова Белорусского государственного университета (ул. Долгобродская, 23/1, 220070, Минск, Республика Беларусь). E-mail: atroshkomikhail@gmail.com

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

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

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

Albasri Sajjad Raad – Postgraduate Student. Belarusian State University, ISEI BSU (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yuridragonv@gmail.com

Atroshko Mikhail A. – Teacher. Belarusian State University, ISEI BSU (23/1, Dolgobrodskaya Str., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: atroshkomikhail@gmail.com

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

БИЯРГАНИЧНАЯ ХИМИЯ
BIOORGANIC CHEMISTRY

УДК 615.371;579.8
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-57-70>

Поступила в редакцию 25.02.2025
Received 25.02.2025

А. Б. Саченко, Е. А. Попичева, В. В. Щур, С. А. Усанов, А. В. Янцевич

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

**КОНСТРУИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО СТИМУЛЯТОРА АНГИОГЕНЕЗА
НА ОСНОВЕ ГИБРИДНОГО БЕЛКА ANGPT1_VEGF165**

Аннотация. Белки VEGF165 и ANGPT1 являются ключевыми регуляторами ангиогенеза, что лежит в основе терапевтических подходов к лечению хронической ишемии нижних конечностей. Конструирование гибридного белка на их основе потенциально способно значительно усилить терапевтический эффект. Для определения оптимального расположения функциональных доменов гибридного белка (VEGF165_ANGPT1 или ANGPT1_VEGF165), а также для установления оптимальной длины и аминокислотного состава пептидного линкера между двумя белками проведен анализ траекторий молекулярной динамики и пространственных структур 134 гибридных белков. Определены оптимальные линкеры для ANGPT1_VEGF165: GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, PAPAPAP и для VEGF165_ANGPT1: GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, которые способствуют повышению стабильности гибридных белков. По результатам исследования отобран вариант ANGPT1_VEGF165 с линкером GGGSGGGSGGGSGGGGS для анализа его функциональной активности.

Ключевые слова: гибридный белок, хроническая ишемия нижних конечностей, молекулярная динамика, ANGPT1, VEGF165

Для цитирования. Конструирование комплексного стимулятора ангиогенеза на основе гибридного белка ANGPT1_VEGF165 / А. Б. Саченко, Е. А. Попичева, В. В. Щур [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 57–70. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-57-70>

A. B. Sachanka, E. A. Popicheva, V. V. Shchur, S. A. Usanov, A. V. Yantsevich

Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Belarus, Minsk, Belarus

**CONSTRUCTION OF A COMPLEX STIMULATOR OF ANGIOGENESIS BASED
ON THE FUSION PROTEIN ANGPT1_VEGF165**

Abstract. The proteins VEGF165 and ANGPT1 are key regulators of angiogenesis, which underpins therapeutic approaches for chronic lower-extremity ischemia. Designing a fusion protein based on these molecules has the potential to significantly enhance the therapeutic effect. To determine the optimal arrangement of functional domains of the fusion protein (VEGF165_ANGPT1 or ANGPT1_VEGF165) and establish the ideal length and sequence of the peptide linker between the two proteins, we performed an analysis of molecular dynamics trajectories and spatial structures of 134 fusion proteins. The optimal linkers that contribute to the increased stability of the fusion proteins were identified as follows: for ANGPT1_VEGF165, the optimal linkers are GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGGS, and PAPAPAP; for VEGF165_ANGPT1, the optimal linkers are GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, and GGGSGGGSGGGSGGGGS. Based on the results, we selected the variant of the ANGPT1_VEGF165 protein with the GGGSGGGSGGGSGGGGS linker to analyze its functional activity.

Keywords: ANGPT1, VEGF165, fusion protein, molecular dynamic, chronic lower limb ischemia

For citation. Sachanka A. B., Popicheva E. A., Shchur V. V., Usanov S. A., Yantsevich A. V. Construction of a complex stimulator of angiogenesis based on the fusion protein ANGPT1_VEGF165. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 57–70 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-57-70>

Введение. Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) в настоящее время является одной из наиболее распространенных и серьезных патологий сердечно-сосудистой системы человека [1]. Ишемия конечностей чаще всего вызвана атеросклерозом и окклюзией периферических артерий. Снижение кровоснабжения нижних конечностей представляет собой основной па-

тогенетический механизм, часто сопровождающийся хроническими инфекциями и трофическими нарушениями тканей.

Лечение ХИНК является прерогативой эндоваскулярной и реконструктивной хирургии. Однако у определенной группы пациентов (от 20 до 40 %) существуют ограничения как в отношении хирургического подхода, так и терапевтического лечения, что приводит к неудовлетворительным последствиям не только в раннем, но и в отдаленном периоде наблюдения. В связи с этим существует явная необходимость в новых эффективных методах лечения пациентов, страдающих от ишемии конечностей по всему миру [2].

Перспективным методом лечения ишемии нижних конечностей является терапевтический ангиогенез, основанный на введении в ишемизированные ткани генетических конструкций, содержащих гены факторов роста, а также стволовые или прогениторные клетки. Препараты на основе кольцевой ДНК представляют собой привлекательную альтернативу препаратам на основе белков или пептидов, которые при введении в организм могут вызывать нежелательные побочные эффекты [3].

Зарегистрированный в Российской Федерации препарат «Неоваскулген» представляет собой рекомбинантную плазмидную ДНК, кодирующую ген активатора ангиогенеза VEGF165. При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка белка VEGF165 *in situ*, что приводит к росту кровеносных сосудов в области введения [4]. Эндотелиальные клетки участвуют в процессах вазоконстрикции и вазодилатации, а также служат крайне важными элементами всех кровеносных сосудов: капилляров, вен и артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF165 играет центральную роль в процессе ангиогенеза [5]. Рецепторы VEGF165 расположены на поверхности эндотелиальных клеток сосудов и представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые после связывания с VEGF165 образуют димеры и активируются трансфосфорилированием. Активация этих рецепторов ведет к включению многочисленных внутриклеточных пострецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез. Препараты на основе плазмидной ДНК с генами VEGF165 продемонстрировали высокую эффективность при лечении хронической ишемии IIА и IIБ степени [6] как в комплексе с хирургическим лечением, так и с классической консервативной терапией [7].

Однако использование одного гена VEGF165 приводит только к образованию незрелой неоваскулярной сети, которая в конечном итоге регрессирует. Для полноценного процесса ангиогенеза важно участие двух белков VEGF165 и ANGPT1: VEGF165 необходим для формирования первичного сосудистого сплетения, а ANGPT1 – для стабилизации и созревания эндотелиальных клеток сосудистой стенки. ANGPT1 способствует ассоциации перицитов и эндотелия, уменьшает проницаемость сосудов и стабилизирует новообразованные кровеносные сосуды [8]. Увеличенная стабильность сосудов, жизнеспособность клеток и их пролиферация и миграция связаны с активацией ANGPT1 протеинкиназы В посредством сигнального пути PI3K. ANGPT1 является лигандом для эндотелий-специфического рецептора тирозинкиназы Tie-2, связывание с которым приводит к димеризации рецептора и активации посредством фосфорилирования остатков тирозина, что обуславливает свойства эндотелиальных клеток как в физиологических, так и в патологических условиях [9]. У больных ХИНК часто уровень белка ANGPT1 снижен, что сопровождается повышенной смертностью и вероятностью ампутации конечностей [10].

Комбинированное применение препаратов на основе генов VEGF165 и ANGPT1 позволяет с большей эффективностью формировать новые сосуды для устойчивой неоваскуляризации, чем введение их по отдельности [11]. Сконструированный бицистронный вектор, экспрессирующий оба белка ANGPT1 и VEGF165, также продемонстрировал высокие показатели неоваскуляризации и без проявления образования раковых опухолей во внутренних органах [12]. Исходя из всего вышесказанного, мы предполагаем, что создание генетической конструкции, кодирующей гибридный белок ANGPT1_VEGF165 или VEGF165_ANGPT1, может существенно увеличить терапевтический эффект, расширить спектр действия препарата и увеличить пролонгированность действия за счет увеличения периода полувыведения белков из плазмы крови.

В данной работе проведен анализ траекторий молекулярной динамики и пространственных структур гомологичных моделей гибридных белков ANGPT1_VEGF165 с различными линкерами. Получен ряд генетических конструкций и проведены исследования плазмидной ДНК.

Материалы и методики исследования. Реагенты. В работе использовались: набор для ПЦР BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и набор для очистки ПЦР-продукта BigDye X Terminator Purification Kit (Applied Biosystems, США); Q5 Hot Start High Fidelity ДНК-полимераза, компетентные клетки *E. coli* DH5 α , Gel Loading Dye, Purple (6X) с SDS, рестриктазы NheI HF, HindIII HF, щелочная фосфатаза (rSAP), стандарт молекулярных масс 1 kb Plus DNA Ladder (NEB, Великобритания); T4 ДНК лигаза, РНКазы А, дНТФ (Thermo Scientific, США), силикагель (Serva, Германия); гидроксид натрия, хлорид натрия (ЗАО «Пять океанов», Беларусь); этидиум бромид, агароза, ацетонитрил, метанол (Sigma, США); ампициллин (ОАО «Синтез», Россия); глицерин, этиловый спирт, гуанидин тиоцианат, додецилсульфат натрия (Acrosorganic, Германия); N-трис-(гидроксиэтил)-аминометан – Tris (Melford, США), LB и TB-среда (Conda, Испания), ЭДТА (PanReac AppliChem, Германия), изопропанол, соляная кислота, уксусная кислота (АО «База № 1 Химреактивов», Россия). Для очистки продуктов ПЦР из агарозного геля использовали набор NucleoSpin Gel kit (Macherey-Nage, США).

Моделирование и молекулярная динамика. Модели гибридных белков созданы методом гомологичного моделирования (комбинация онлайн-сервиса Robetta и программы Modeller 10.0) [13, 14]. В качестве шаблонов для ANGPT1 и VEGF165 использовали гомологичные модели белков, представленные в базе данных Protein Data Bank (PDB): 1DEQ, 1EI3, 1LWU, 1M1J, 1Z3U, 3GHD, 4EPU, 4JYO, 4JZC, 4ZFG, 1FZV, 1MJV, 1MKG, 1RV6, 1WQ8, 1WQ9, 3P9W, 3V2A, 3V6B, 4DEQ, 5FV1, 5O4E, 6T9D, 6ZFI. Оптимизированные аминокислотные последовательности ANGPT1 и VEGF165 синтезированы нами ранее, а использованные в работе линкеры выбраны, опираясь на данные литературных источников, где они применялись для создания гибридных белков и генотерапевтических препаратов [15, 16].

Полученные модели проверяли на правильное формирование доменов (ChimeraX v 1.6) [17] по карте распределения двугранных углов и показателю QMEANDisCo, описывающему согласованность парных расстояний между α -атомами на основе гомологичных структур (SWISS-Model Structure Assessment) [18].

Далее отобранные модели белков подготавливали для проведения молекулярной динамики (МД) в силовом поле Amber (набор параметров ff14) в программах pdb4amber и LEaP: удаление атомов водорода и молекул воды, добавление ионов Na^+ и Cl^- , размеры области моделирования – 5,0 Å от поверхности белка и «растворение» модели в воде (TIP3P).

Перед проведением МД в AMBER16 систему подвергали процедуре оптимизации: минимизация полной энергии, включающая в себя 20 000 шагов с использованием метода сопряженных градиентов без ограничений на движение атомов. Нагрев осуществляли в течение 1 нс до температуры 310,15 К (NVT-ансамбль). Моделирование свободной динамики проводили в течение 50 нс (NPT-ансамбль) при температуре в 310,15 К (термостат Ланжевена) и постоянном давлении в 1 атм (баростат Берендсена).

Расчеты осуществляли на вычислительном комплексе ИБОХ НАН Беларуси (2 × NVIDIA GeForce GTX TITAN; 256 GB RAM; 2 × Opteron 6378 2,4 GHz (32 ядра)). Полученные результаты МД анализировали с использованием функционала библиотек Python3: NumPy (численные расчеты), PyTraj (анализ траекторий МД), Matplotlib (графическое отображение).

Дизайн генных конструкций и плазмидной ДНК. Дизайн сборки гена осуществляли в программе SnapGene по методике OE-PCR (полимеразная цепная реакция продлением перекрытия). Для сборки генов проводили ПЦР с Q5 ДНК-полимеразой в реакционной смеси – 1-кратный реакционный буфер, 0,2 мМ дНТФ, 20 ед. акт./мл Q5 ДНК-полимеразы, 50 пг ДНК матрицы (векторы pcDNA3.1(-)-VEGF165 и pcDNA3.1(-)-Ang-1, гены белков ранее были синтезированы *de novo* из 65-звенных олигонуклеотидов, используя полимеразную цепную сборку [19]), 1,25 мкМ концевых праймеров, вода – до конечного объема в 20 мкл. Использовали следующую программу амплификации: начальная денатурация (98 °С, 30 с); 30 циклов (денатурация – 98 °С, 10 с; отжиг – 61 °С, 30 с; экстинкция – 72 °С, 20 с); последняя экстинкция (72 °С, 2 мин).

ПЦР-продукты амплификации очистили на центрифужных колонках с суспензией силикагеля. Далее перекрывающиеся фрагменты объединили методом OE-PCR, включающим в себя две реакции: объединение и амплификацию с праймерами, добавляющими сайты рестрикции.

Реакцию проводили в смеси, как описано выше, с 0,05 пмоль/мкл каждого фрагмента амплификации в качестве матрицы без праймеров. ПЦР-цикл для стадии объединения: инициирование денатурации (98 °С, 30 с); 15 циклов (денатурация – 98 °С, 5 с; отжиг – 64 °С, 10 с; элонгация – 72 °С, 10 с); последняя элонгация (72 °С, 2 мин).

Амплификацию продуктов объединения генов проводили в реакционной смеси: 1-кратный реакционный буфер, 0,2 мМ дНТФ, 20 ед. акт./мл Q5 ДНК-полимеразы, 2 мкл ПЦР-продукта после объединения генов, 1,25 мкМ каждого из 2 праймеров с сайтами рестрикции, вода – до конечного объема в 20 мкл. ПЦР-цикл для стадии: инициирование денатурации (98 °С, 30 с); 35 циклов (денатурация – 98 °С, 5 с; отжиг – 68–72 °С, 20 с; элонгация – 72 °С, 30 с); последняя элонгация (72 °С, 2 мин).

ДНК, кодирующую гибридный белок, очистили на спин-колонках с суспензией силикагеля и обработали рестриктазами NheI и HindIII. Вектор pcDNA3.1(-) обрабатывали аналогичным образом, но с последующим дефосфорилированием rSAP. После рестрикции провели очистку ДНК в 1%-м агарозном геле и лигировали в вектор pcDNA3.1(-) по соответствующим сайтам. Созданные ДНК плазмиды pcDNA3.1(-)_Ang_3G4G3G3G_VEGF, pcDNA3.1(-)_Ang_4G4G4G_VEGF; pcDNA3.1(-)_Ang_3G4G_VEGF, pcDNA3.1(-)_VEGF165_3G4G4G3G_Ang, pcDNA3.1(-)_VEGF-165_3PA_Ang, pcDNA3.1(-)_VEGF165_4G4G4G4G_Ang, pcDNA3.1(-)_VEGF165_4G5G_Ang проверяли рестрикционным картированием, используя ферменты NheI и HindIII (2 120–2 170 п. н.) и методом ПЦР (2 320–2 380 п. н.) с праймерами для секвенирования вектора pcDNA3.1(-), визуализировали методом электрофореза в 1%-м агарозном геле. Соответствие генной последовательности проверяли секвенированием по Сэнгеру.

Культивирование клеток. Созданные рекомбинантные плазмиды с генами гибридных белков трансформировали в компетентные клетки *E. coli* штамма NEB5alpha (DH5alpha). Выросшие на агаре с ампициллином колонии пересеивали в среду LB (5 мл), содержащую ампициллин (100 мкг/мл), и культивировали при 37 °С в течение 16 ч. Затем 25 мкл культуры переносили в планшет с 5 мл среды TB с ампициллином (100 мкг/мл) и культивировали при 37 °С в течение 16 ч. Собирали клетки центрифугированием при 3 500 g в течение 10 мин. Клетки ресуспендировали в буфер P1 (50 мМ Трис-НСl, 10 мМ ЭДТА, 80 мкг/мл РНКазы А, рН 8,0).

Выделение плазмидной ДНК. К суспензии клеток добавляли буфер P2 (200 мМ NaOH, 1%-й додецилсульфат натрия), через 5 мин при комнатной температуре вносили буфер N3 (16 мМ NaCl, 1,6 мМ Трис-НСl, 80%-й этанол, рН 7,5) и центрифугировали (19 000 g, 10 мин). К надосадочной жидкости добавляли 30 мкл суспензии силикагеля (0,25 г/мл), перемешивали 5 мин, центрифугировали и переносили силикагель в спин-колонку. Центрифугировали (10 000 g, 3 мин) и промывали силикагель в спин-колонке 3 раза промывочным буфером (16 мМ NaCl, 1,6 мМ Трис-НСl, 80%-й этанол, рН 7,5). Плазмидную ДНК элюировали 10 мМ Трис-НСl, рН 8,0. Концентрацию плазмидной ДНК определяли на спектрофотометре DeNovix DS 11 FX + UV-Vis (США).

Содержание суперскрученной формы плазмидной ДНК проверяли в 1%-м агарозном геле при напряжении в 150 В, используя Model H4 (Gibco BRL, США). Результаты визуализировали с помощью гель-документирующей системы GelDoc Go (BioRad, США). Соотношение количества суперскрученной (11 тыс. п. о.) к релаксированной (5,5 тыс. п. о.) форме плазмидной ДНК определяли в программе Image Lab v6.1 (BioRad, США).

Результаты и их обсуждение. *Дизайн и молекулярная динамика.* При разработке нового препарата, основанного на гибридном белке, важную роль играет его дизайн: оптимальное положение присоединенных доменов, обеспечивающее стабильность и доступность интерфейса взаимодействия с соответствующими рецепторами. В отличие от однодоменных белков у рекомбинантных гибридных белков чаще наблюдается нарушение фолдинга доменов или их неправильная трехмерная структура из-за несовместимости доменов. Выбор линкера и положения для его присоединения влияет на экспрессию, стабильность и функциональную активность белков вплоть до полной ее потери. Оценка влияния линкеров на структуру и фолдинг гибридных белков посредством рационального проектирования специфических линкеров и проведения молекулярной динамики считается важнейшей, но недостаточно изученной стратегией в биофармацевтике при разработке новых лекарственных препаратов.

Известно об успешном создании и выделении гибридных белков VEGF165 с присоединением как по N-концу, что существенно повысило его растворимость, экспрессию и количество выделенного белка [20], так и по C-концу белка с сохранением его функциональной активности и повышением активности добавленного домена [21]. В то же время гибридные белки, основанные на ANGPT1, продемонстрировали более высокую эффективность при присоединении по обоим концам белка. Однако при присоединении на N-конец белка ANGPT1 гибридный белок обладал более высоким уровнем экспрессии и активности [22]. Изоэлектрическая точка обоих нативных белков находится в районе 5,8–5,9. Следовательно, у гибридного белка она тоже будет находиться в том же диапазоне. Можно предположить, что агрегационная способность гибридных белков не должна существенно измениться по сравнению с нативными белками.

Для поиска оптимального полипептидного линкера и порядка объединения доменов в работе создано 316 моделей методом гомологичного моделирования с гибкими, негибкими и расщепляемыми линкерами. Предварительный анализ моделей показал, что лучшее значение QMEANDisCo и расположение доменов при присоединении белка VEGF165 к N-концу белка ANGPT1 наблюдалось у гибких линкеров длиной не менее 10 аминокислот, что соответствует результатам, полученным ранее [21]. Это обусловлено нахождением N-конца белка ANGPT1 внутри белковой глобулы (рис. 1, *a*), что существенно усложняет фолдинг гибридного белка. C-конец белка ANGPT1 более доступен (рис. 1, *b*), что позволяет использовать линкеры длиной от 5 аминокислот.

На данном этапе были исключены линкеры длиной менее 4 аминокислот (кроме GGS и GGG), которые не позволяли осуществить правильный фолдинг доменов белка. Линкеры смешенного состава, состоящие из гибких и жестких участков полипептидной цепи (GGGGSEAAAK, PAPAPGGSGSGGS, GGSPAPAPGGSGGS и др.), почти не исследовались МД из-за существенного увеличения размеров белка, нарушений фолдинга белка и низких показателей QMEANDisCo ($< 0,70$), что могло привести к низкой экспрессии и активности белков. По аналогичному принципу не рассматривали варианты с негибкими линкерами длиной более 20 аминокислот, за исключением нескольких вариантов для проверки гипотезы. В остальных случаях на данном этапе анализа при одинаковой длине линкеров существенной разницы между различными типами линкеров не наблюдалось. В результате первичного анализа моделей выбраны 66 линкеров (табл. 1) для дальнейшей их проверки методом МД.

Для определения стабильности и конформационных колебаний белков проводили МД в течение 50 нс. Для выявления оптимального линкера рассчитывали: среднеквадратическое отклонение относительно начального положения (СКО), среднеквадратичную флуктуацию атомов (СКФ), радиус гирации (ГР), расстояние между доменами (РМД) и количество образованных и разрушенных водородных связей (ВС).

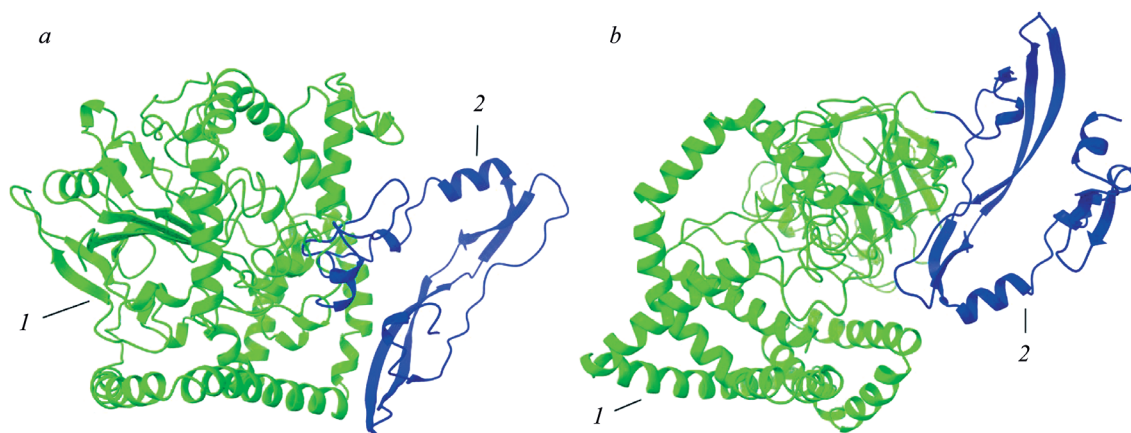


Рис. 1. Модели гибридных белков: *a* – с присоединением VEGF165 (1) по N-концу ANGPT1 (2) и *b* – с присоединением VEGF165 (1) по C-концу ANGPT1 (2)

Fig. 1. Models of fusion proteins: *a* – with VEGF165 (1) attached to the N-terminus of ANGPT1 (2) and *b* – with VEGF165 (1) attached to the C-terminus of ANGPT1 (2)

Таблица 1. Модели гибридных белков и результаты молекулярной динамики

Table 1. Fusion proteins models and results of molecular dynamic calculation

Номер модели	Аминокислотная последовательность линкера	Среднее количество образованных и разрушенных водородных связей		Среднеквадратическое отклонение относительно начального положения, Å		Среднеквадратичная флуктуация атомов, Å	
		ANGPT1_VEGF165	VEGF165_ANGPT1	ANGPT1_VEGF165	VEGF165_ANGPT1	ANGPT1_VEGF165	VEGF165_ANGPT1
1	Без линкера	12	13	3,86	4,20	4,34	5,26
2	(EAAAK) ₂	14	12	5,12	4,83	5,14	5,42
3	(PA) ₂	16	17	4,02	5,81	5,16	5,02
4	(EAAAK) ₃	16	16	5,13	4,69	6,27	4,53
5	(GGGS) ₄	13	15	4,01	4,06	6,66	4,86
6	GGSGGGGS(GGGS) ₂	13	15	3,51	4,32	4,10	4,78
7	GGGS(GGGGS) ₂ GGGS	14	14	5,21	3,77	6,73	5,11
8	(PA) ₃	13	15	4,37	3,10	4,38	5,05
9	GGGSGGSGGGGS	15	14	4,69	4,10	5,21	4,50
10	(GGGGS) ₃	13	14	3,79	4,26	3,53	5,06
11	(GGGGS) ₄	17	15	5,31	4,07	5,42	3,88
12	(PA) ₄	16	15	3,34	3,88	5,80	6,96
13	(PA) ₅	15	15	5,84	3,27	4,84	4,40
14	(PA) ₆	14	14	4,50	3,25	4,28	4,90
15	(EAAAK) ₈	16	15	4,98	4,55	5,35	4,88
16	(PA) ₇	17	16	5,02	3,53	4,30	4,33
17	AGNRVRRSVG	16	13	5,50	3,90	5,92	4,31
18	EAAAK	14	19	4,22	6,10	5,27	6,23
19	EDVVCCSMSY	15	12	5,71	4,42	5,44	4,73
20	GGIEGRGS	14	14	3,83	6,06	4,63	4,94
21	GSSGVD	14	14	4,42	5,37	4,32	4,82
22	GTGSGT	15	15	3,97	6,45	4,54	5,00
23	PLGLWA	13	14	3,53	5,91	4,36	4,67
24	RVLAEA	13	17	5,16	5,36	5,84	5,99
25	TRHRQPRGWE	13	16	4,97	4,48	5,93	5,21
26	VSQTSKLTRAETVFPDV	15	16	5,57	5,32	5,80	4,28
27	GGSGGSGGS	13	15	4,08	5,78	5,24	4,92
28	GGSGGSGGGGS	15	14	4,11	4,22	5,78	6,48
29	GGSGGSGGGGS	16	13	5,27	4,26	4,91	5,21
30	GGS	15	15	4,28	5,96	6,01	5,52
31	GGG	14	14	3,92	5,46	5,81	5,13
32	GGGSGGSGGS	14	14	4,24	4,28	4,23	5,25
33	(GGGS) ₃	15	17	4,15	4,30	4,33	4,29
34	GGGS	16	15	3,93	6,07	4,21	4,86
35	GGGG	15	15	4,68	5,33	5,41	4,93
36	GGGGS	13	13	3,97	4,69	5,22	4,71
37	GGGGG	13	15	4,93	5,99	4,25	6,11
38	GGGGGS	15	14	4,48	5,69	4,98	5,30
39	GGGGGG	16	15	4,57	5,21	3,81	5,31
40	GGGGGGS	13	14	4,38	5,95	5,41	5,21
41	GGGGGGG	15	13	3,85	6,29	6,17	5,64
42	GGGGGGGG	15	20	5,70	4,33	4,09	6,35
43	GGSGGS	16	16	5,99	5,88	4,28	5,45
44	GGSGGGS	14	15	5,64	5,98	5,77	5,26
45	GGSGGGGS	14	17	5,04	6,43	5,26	5,85
46	GGGSGGS	15	16	3,78	6,15	6,26	5,95

Окончание табл. 1

Номер модели	Аминокислотная последовательность линкера	Среднее количество образованных и разрушенных водородных связей		Среднеквадратическое отклонение относительно начального положения, Å		Среднеквадратичная флуктуация атомов, Å	
		ANGPT1_VEGF165	VEGF165_ANGPT1	ANGPT1_VEGF165	VEGF165_ANGPT1	ANGPT1_VEGF165	VEGF165_ANGPT1
47	GGGSGGGS	13	13	4,20	5,06	5,50	5,52
48	GGGSGGGGS	15	15	3,56	5,47	3,97	4,70
49	GGGSGGGGGS	16	17	5,18	5,73	4,87	4,80
50	GGGSGGGGS	15	15	4,34	4,56	4,46	6,40
51	GGGSGGGGGS	17	14	3,98	3,43	4,62	7,09
52	GGGSGGGGGGS	17	14	4,95	3,75	5,55	5,21
53	GGGGSGGGGGS	15	13	3,79	3,80	4,17	4,71
54	GGGGSGGGGS	15	14	3,84	4,94	5,31	4,00
55	(GGGGGS) ₃	16	14	4,50	4,81	4,17	5,99
56	GGGGSGGGGG	15	15	4,84	4,54	5,76	4,75
57	(GGGGGS) ₂	16	17	5,21	3,87	5,63	4,77
58	(GGGGGS) ₂	18	17	4,88	3,67	6,67	4,49
59	(GGGS) ₅	19	19	4,43	6,35	7,35	4,21
60	GGGGS(GGGGS) ₄	19	19	4,70	3,79	6,12	5,56
61	(GGGS) ₅	20	21	5,18	3,44	6,78	4,96
62	(GGGS) ₆	21	19	3,87	4,46	6,15	5,05
63	(GGGGGS) ₄ GGGGS	21	20	5,14	3,45	6,31	5,64
64	(GGGGGS) ₆	22	23	4,21	6,20	6,23	6,40
65	(GGGS) ₇	21	18	4,91	4,58	6,16	6,31
66	(GGGGGS) ₆	20	19	4,46	3,90	6,67	5,99
67	(GGGS) ₈	18	22	5,11	3,56	6,02	5,64

Результаты МД (рис. 2) подтвердили предположение о влиянии длины линкеров (GGGGSEAAAK и GGSPAPAPGGSGGS) на структуру белка и его стабильность. Линкеры длиной менее 5 аминокислот приводили не только к нарушению пространственной структуры белков, но и к низкой стабильности структуры белка (колебание СКФ > 2 Å, СКО не выходило на плато) при присоединении домена по обоим концам белка ANGPT1. Модели с линкером длиной более 20 аминокислот проявляли низкую стабильность (существенное колебание СКО и невыход на плато) и высокую подвижность как полипептидной цепи (СКФ > 5 Å), так и между доменами белков, что обуславливало резкое изменение количества ВС. У линкеров смешанного состава наблюдалось высокое значение ГР (около 5 Å), а также его флуктуации, что указывает на низкую стабильность белковой структуры.

Анализ моделей с присоединением по С-концу белка ANGPT1. Гибкие линкеры длиной от 5 до 10 аминокислотных остатков (GGGGGS, GGSAGGS, GGGGGGGG, GGSAGGSAGGS и др.) в большинстве случаев существенно снижали время, необходимое для выхода на плато СКО, а также его колебание и СКФ, но при этом в ряде случаев (GGSAGGS, GGGGGGGG и GGSAGGSAGGS) они приводили к потере пространственной структуры белка (рис. 3, а). Линкеры GGGGGGS, GGGGGGGG, GGSAGGSAGGS повышали подвижность полипептидной цепи, что способствовало резким изменениям ГР белка и негативно сказывалось на общей стабильности белка. Частое чередование аминокислот в линкере (например, GGSAGGSAGGS) способствует увеличению ГР и СКФ. Несмотря на одно из самых низких значений СКО (3,8 Å) у линкеров GGGSGGGGS и GGGSGGGGS, они не достигли плато. Это связано с повышенной подвижностью между доменами, что приводит к значительной амплитуде ГР. Среди всех линкеров длиной от 5 до 10 аминокислот самые высокие показатели стабильности (СКО $2,56 \pm 0,83$ нс и ГР $4,03 \pm 0,14$ Å) наблюдались у линкера GGSAGGSAGGS.

Увеличение длины гибких линкеров до 15 аминокислот сопровождалось быстрым выходом на плато СКО в диапазоне 2–4 нс, при этом минимальные размеры белка сохранялись (ГР 4–4,2 Å) и амплитуда СКФ оставалась умеренной в большинстве случаев (4,3–4,5 Å). Для ряда линкеров (GGGGSGGSAGGS и GGGSGGGGGGS) характерна высокая неравномерная подвижность

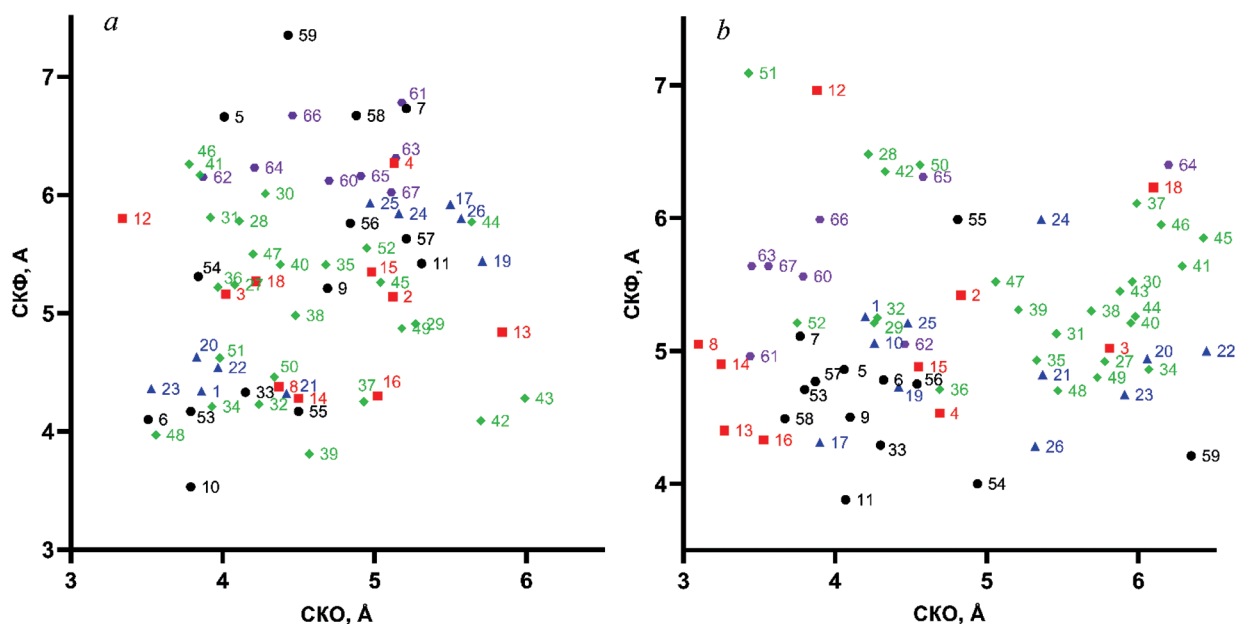


Рис. 2. Результаты расчета средневквдратического отклонения относительно начального положения и средневквдратичной флуктуации атомов для ANGPT1_VEGF165 (а) и VEGF165_ANGPT1 (б) с линкерами: гибкими длиной 10–20 аминокислот (точка), жесткими (квадрат), расщепляемыми (треугольник), гибкими длиной до 10 аминокислот (ромб) и гибкими длиной более 20 аминокислот (шестиугольник) (номера точек соответствуют номерам моделей табл. 1)

Fig. 2. Results of calculating the root-mean-square deviation relative to the initial position and root-mean-square fluctuation of atoms for ANGPT1_VEGF165 (a) and VEGF165_ANGPT1 (b) with linkers: flexible 10–20 amino acids long (dot), rigid (square), cleavable (triangle), flexible up to 10 amino acids long (rhombus) and flexible more than 20 amino acids long (hexagon) (point numbers correspond to model numbers in table 1)

пептидной цепи ДНК ($СКФ > 5 \text{ \AA}$) при относительно небольшом ГР ($4,2\text{--}4,3 \text{ \AA}$) и выходе на плато СКО в районе $3,5\text{--}4 \text{ нс}$. При этом для последующего создания гибридного белка использовали линкер GGGSGGGSGGGGS (рис. 3, b), который позволяет получить наиболее компактный белок (ГР 4 \AA) с низким колебанием СКО ($3,79 \pm 0,79 \text{ \AA}$) и СКФ ($3,5 \text{ \AA}$).

Гибкие линкеры длиной до 20 аминокислот позволяли максимально быстро выйти на плато СКО ($1,5\text{--}3 \text{ нс}$) при сохранении компактности структуры белка (ГР $4,1\text{--}4,3 \text{ \AA}$) и низком колебании СКФ ($4,4\text{--}4,6 \text{ \AA}$). Однако линкеры GGGGGSGGGGGGS, GGGGGSGGGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS и GGGSGGGSGGGSGGGGS, наоборот, существенно дестабилизировали белок, увеличивая СКФ до $6\text{--}7 \text{ \AA}$, что сопровождалось увеличением ГР до 5 \AA .

Линкеры с негибкой структурой (PAPAPAP, EAAAKEAAAK) длиной от 5 до 10 аминокислот обеспечивали большее РМД по сравнению с гибкими линкерами, а также наименьшее время для выхода на плато СКО ($0,5\text{--}2 \text{ нс}$) среди всех линкеров. Однако они отличались высоким значением ГР ($4,5 \text{ \AA}$ и более) и резким ростом СКО после $20\text{--}30 \text{ нс}$ расчетов, что делает их неподходящими для создания гибридного белка. Дальнейшее увеличение длины негибкого линкера ($10\text{--}35$ аминокислот) сопровождалось резким снижением стабильности (невыход на плато и резкое изменение СКО) белка, при этом флуктуация СКФ и ГР оставались низкими, а РМД была максимальной по сравнению с другими типами линкеров при одинаковой длине. При этом линкеры состава PAP, PAPAP демонстрировали более высокую стабильность (ниже значения СКО и СКФ) по сравнению с линкерами состава EAAAK, EAAAKEAAAK при сходной длине и РМД.

Стабильность моделей белка с расщепляемыми линкерами оказалась ниже, чем у гибких и негибких линкеров и существенно зависела от их аминокислотного состава. Ни один из исследованных линкеров не позволял СКО выйти на плато, а для линкеров AGNRVRRSVG, RVLAEA, TRHRQPRGWE, VSQTSKLTRAETVFPDV и EDVVCCSMSY значения СКО и СКФ превышали 5 \AA . В то же время для линкеров PLGLWA, GTGSGT и GGIEGRGS значения СКО и СКФ не превышали 4 \AA , а их колебания были незначительными, что почти позволило выйти на плато СКО к концу расчетов.

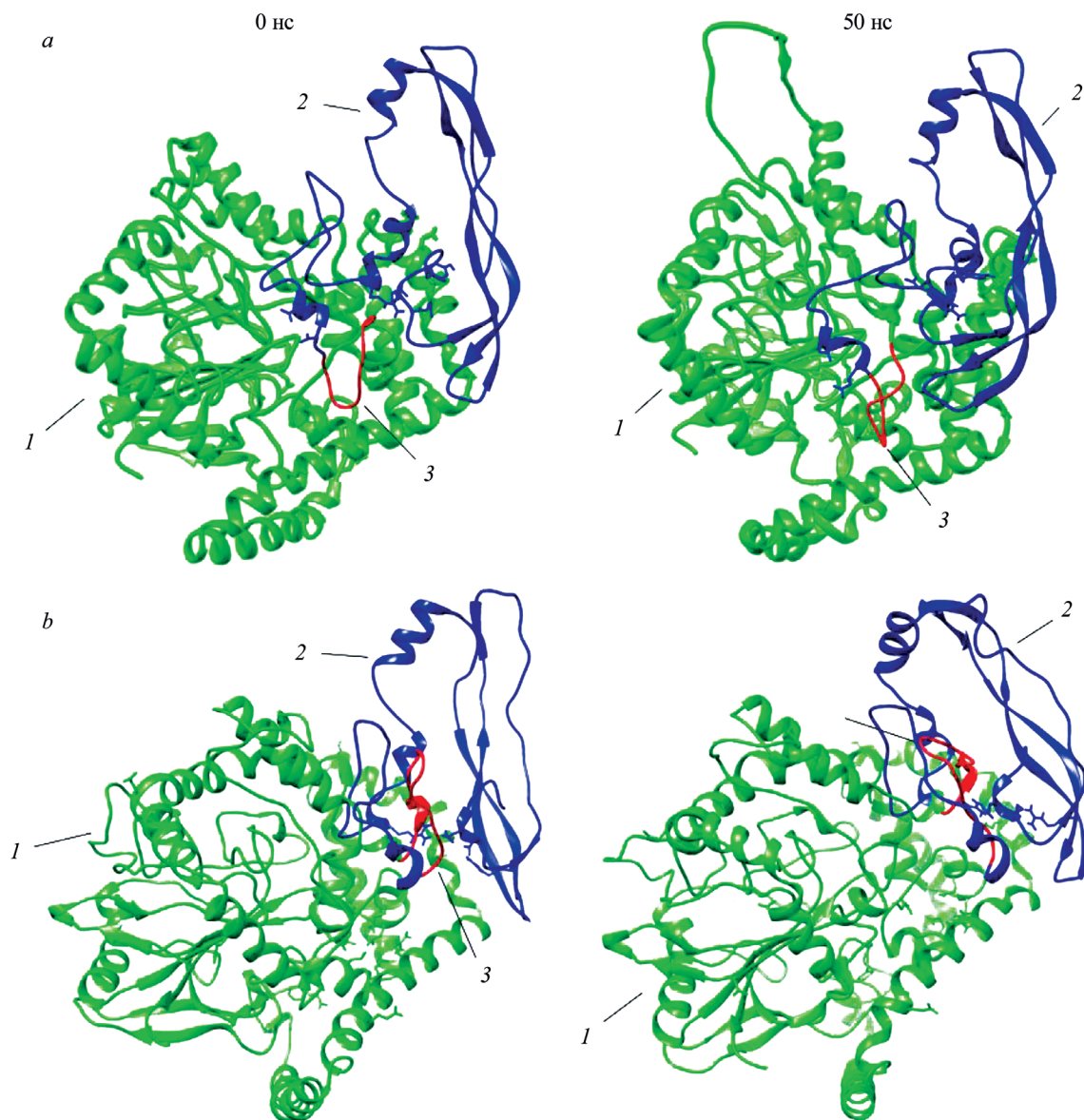


Рис. 4. Модели гибридных белков с присоединением VEGF165 (1) по N-концу ANGPT1 (2) и линкерами (3) GGS SGG SGG S (a) и GGG SGG SGG SGG SGG S (b)

Fig. 4. Models of fusion proteins with VEGF165 (1) attached to the N-terminus of ANGPT1 (2) and linkers (3) GGS SGG SGG S (a) and GGG SGG SGG SGG SGG S (b)

Слияние по N-концу белка ANGPT1 (VEGF165_ANGPT1) менее предпочтительно для создания гибридного белка, что связано с низкой доступностью аминоконцевой последовательности, которая находится в глубине белковой глобулы.

В результате анализа траекторий МД и пространственных структур полученных моделей определены оптимальные, обеспечивающие высокую стабильность гибридного белка, гибкие линкеры GGG SGG SGG SGG SGG S (3G4G3G3G), GGG SGG SGG SGG SGG S (4G4G4G), GGS SGG SGG S (3G4G) для ANGPT1_ VEGF165 гибридного белка и PAPAPAP (3PA, негибкий линкер), GGG SGG SGG SGG S (4G5G), GGG SGG SGG SGG SGG S (3G4G4G3G), GGG SGG SGG SGG SGG SGG S (4G4G4G4G) для VEGF165_ANGPT1 гибридного белка.

Количественный анализ генетических конструкций. Гены гибридных белков с различными линкерами были получены методом OE-PCR, при этом каждый этап контролировался с помощью электрофореза в 1%-м агарозном геле. Полученные гены лигировали в вектор pcDNA3.1(-) с CMV-промотором-энхансером, который благодаря своей высокой эффективности позволяет

экспрессировать целевой белок в больших количествах в клетках млекопитающих. Вектор pсDNA3.1(-) успешно использовался нами ранее для наработки и трансфекции в клетки млекопитающих плазмид с нативными белками VEGF165 и ANGPT1 [23], встроенными по тем же сайтам рестрикции (NheI и HindIII), что и гибридные белки. Все полученные плазмидные конструкции одновременно трансформировали при одинаковых условиях в одинаковые компетентные клетки DH5α.

Для валидации полученных вариантов и условий культивирования клеток проводили тестовое выделение плазмидных ДНК в малых объемах. Колонии из агаризованной среды переносили в среду LB, культивировали в воспроизводимых условиях и инокулировали в трех повторах в среду ТВ. Культивирование в среде ТВ и выделение ДНК проводили в одинаковых условиях.

Как и ожидалось, все варианты плазмидной ДНК были успешно выделены с высоким выходом. Небольшие различия в размерах вставки и последовательности не оказали значительного влияния (в пределах погрешности) на общее количество выделенной ДНК, однако отразились на содержании сверхспирализованной формы ДНК, что может свидетельствовать об изменении топологии плазмидной ДНК (табл. 2) [24]. Исходя из полученных данных можно предположить, что более высокое содержание сверхспирализованной формы для белка ANGPT1_VEGF165 может быть связано с изменением средства плазмидной ДНК к топоизомеразам. Различие в линкерах в 12 аминокислот не оказывает влияния на количество выделенной ДНК и содержание сверхспирализованной формы.

Содержание сверхспирализованной формы плазмидной ДНК в генотерапевтическом препарате имеет огромное значение, так как она обладает более высокой стабильностью и обуславливает сроки хранения препарата [25]. На основе анализа пространственных структур и траекторий МД для дальнейшего крупномасштабного синтеза опытного генотерапевтического препарата выбран вариант ANGPT1_VEGF165 с гибким линкером GGGSGGGSGGGGS.

Таблица 2. Выход плазмидной ДНК

Table 2. Plasmid DNA yield

Белок	ANGPT1_VEGF165			VEGF165_ANGPT1			
	3G4G 3G3G	4G4G4G	3G4G	3G4G 4G3G	3PA	4G4G 4G4G	4G5G
Выход плазмидной ДНК с литра среды ТВ, мг	18,3 ± 1,5	20,4 ± 0,7	17,8 ± 1,2	18,2 ± 0,6	18,7 ± 0,4	17,4 ± 1,3	18,0 ± 0,8
Содержание сверхспирализованной формы, %	89,5 ± 0,2	90,8 ± 1,6	88,4 ± 0,3	82,8 ± 2,4	84,0 ± 1,4	84,3 ± 0,6	82,7 ± 1,3

Заключение. Низкая расчетная стабильность гибридного белка VEGF165_ANGPT1, связанная с положением аминоконцевой последовательности ANGPT1 внутри белка, может быть компенсирована использованием гибкого линкера длиной более 10 аминокислот. Линкеры длиной менее 5 и более 20 аминокислот приводят не только к низкой расчетной стабильности структуры белка, но и к нарушению его пространственной организации, что делает их неподходящими для создания гибридных белков. Гибкие линкеры длиной 10–20 аминокислот способствуют снижению СКФ и флуктуации СКО, а оптимальными среди них являются линкеры GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGGS для ANGPT1_VEGF165 и GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS, GGGSGGGSGGGSGGGGS для VEGF165_ANGPT1. Негибкие и расщепляемые линкеры в меньшей степени стабилизируют домены белков и в ряде случаев могут приводить к потере третичной структуры белка.

Небольшие различия в размерах вставки и последовательности не оказывают значительного влияния на выход ДНК, однако это отражается на содержании сверхспирализованной формы ДНК и может свидетельствовать об измененной топологии плазмидной ДНК.

Таким образом, основываясь на полученных результатах, для дальнейшего *in vivo* исследования и синтеза опытного образца стимулятора ангиогенеза выбран вариант ANGPT1_VEGF165 с линкером GGGSGGGSGGGSGGGGS.

Благодарности. Работа выполнена в рамках отдельного проекта НАН Беларуси НИР «Разработка новых модуляторов ангиогенеза на основе кольцевых ДНК с целью создания перспективных генотерапевтических средств для лечения ишемии конечностей» (2022–2024 гг.).

Acknowledgements. The study was financially supported by the National Academy of Sciences of Belarus, as part of a separate project “Development of new angiogenesis modulators based on circular DNA in order to create promising gene therapy agents for the treatment of limb ischemia” (2022–2024).

Список использованных источников

- ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) / T. J. Ryan, J. L. Anderson, E. M. Antman [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94, № 9. – P. 2341–2350. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9.2341>
- Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response / D. C. Tang, M. DeVit, S. A. J. N. Johnston // *Nature*. – 1992. – Vol. 356, № 6365. – P. 152–154. <https://doi.org/10.1038/356152a0>
- DNA vaccines approach: from concepts to applications / V. B. Pereira, M. Zurita-Turk, T. D. L. Saraiva [et al.] // *World Journal of Vaccines*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 50–71. <https://doi.org/10.4236/wjv.2014.42008>
- Local intramuscular administration of ANG1 and VEGF genes using plasmid vectors mobilizes CD34+ cells to peripheral tissues and promotes angiogenesis in an animal model / J. P. Skóra, M. Antkiewicz, D. Kupczyńska [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 143. – P. 112–186. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112186>
- Червяков, Ю. В. Эффективность генной терапии и стандартного консервативного лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / Ю. В. Червяков, О. Н. Власенко // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. – 2018. – Т. 177, № 2. – С. 64–71. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-2-64-69>
- Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial / R. J. Lederman, F. O. Mendelsohn, R. D. Anderson [et al.] // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9323. – P. 2053–2058. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08937-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08937-7)
- Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза / М. В. Мнихович, Д. Гершон, М. Брикман [и др.] // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2012. – Т. 1, № 3. – С. 53–65.
- Yoder, M. C. Human Endothelial Progenitor Cells / M. C. Yoder // *Journal Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006692>
- Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis / H. Nosrati, R. A. Khoyu, A. Nosrati [et al.] // *Journal of Nanobiotechnology*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00755-7>
- Plasma angiopoietin-1 is lower after ischemic stroke and associated with major disability but not stroke incidence / J. Golledge, P. Clancy, J. Maguire [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 4. – P. 1064–1068. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004339>
- Combination of VEGF(165)/Angiopoietin-1 gene and endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization / F. Chen, Z. Tan, Ch. Yu. Dong [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2007. – Vol. 568, № 1. – P. 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.047>
- A combination of VEGF 165 / HGF genes is more effective in blood vessels formation than ANGPT 1 / VEGF 165 genes in an in vivo rat model / P. Barc, T. Plonek, D. Baczynska [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol. 9, № 7. – P. 12737–12744.
- Kim, D. E. Protein structure prediction and analysis using the Robetta server / D. E. Kim, D. Chivian, D. Baker // *Nucleic Acids Research*. – 2004. – Vol. 32. – P. 526–531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh468>
- Šali, A. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints / A. Šali, T. L. Blundell // *Journal of Molecular Biology*. – 1993. – Vol. 234, № 3. – P. 779–815. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1626>
- Shamriz, S. Effect of linker length and residues on the structure and stability of a fusion protein with vaccine application / S. Shamriz, H. Ofoghi, N. Moazami // *Computers in Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 76, № 1. – P. 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2016.06.015>
- Peptide linker increased the stability of pneumococcal fusion protein vaccine candidate / L. Zane, St. Kraschowetz, M. M. Trentini [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1–18. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1108300>
- UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers / E. F. Pettersen, Th. D. Goddard, C. C. Huang [et al.] // *Protein Science*. – 2021. – Vol. 30, № 1. – P. 70–82. <https://doi.org/10.1002/pro.3943>
- QMEANDisCo-distance constraints applied on model quality estimation / G. Studer, C. Rempfer, A. M. Waterhouse [et al.] // *Bioinformatics*. – 2020. – Vol. 36, № 8. – P. 1765–1771. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz828>
- Yantsevich, A. V. Oligonucleotide Preparation Approach for Assembly of DNA Synthons / A. V. Yantsevich, V. V. Shchur, S. A. Usanov // *SLAS Tech*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 556–568. <https://doi.org/10.1177/2472630319850534>
- Effective production of human growth factors in *Escherichia coli* by fusing with small protein 6HFh8 / Y. S. Kim, H.-J. Lee, M.-H. Han [et al.] // *Microbial Cell Factories*. – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01502-1>
- Preparation and functional characterization of human vascular endothelial growth factor-melittin fusion protein with analysis of the antitumor activity in vitro and in vivo / D. Wang, L. Hu, M. Su [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 1160–1168. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3078>

22. New soluble angiopoietin analog of Hepta-ANG1 prevents pathological vascular leakage / P. Liu, M. Ryczko, X. Xie [et al.] // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2021. – Vol. 118, № 1. – P. 423–432. <https://doi.org/10.1002/bit.27580>
23. Ангиогенные и антиноцицептивные эффекты генотерапевтической конструкции pcDNA_VEGF165 в условиях хронической ишемии конечности в эксперименте *in vivo* / В. Г. Богдан, А. С. Доронькина, И. П. Жаворонок [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 2. – С. 138–147. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-138-147>
24. Higgins, N. P. Topological Behavior of Plasmid DNA / N. P. Higgins, A. V. Vologodskii // *Microbiology Spectrum*. – 2015. – Vol. 3, № 2. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PLAS-0036-2014>
25. Influence of plasmid DNA topology on the transfection properties of DOTAP/DOPE lipoplexes / K. Remaut, N. N. Sanders, F. Fayazpour [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2006. – Vol. 115, № 3. – P. 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.08.009>

Reference

1. Ryan T. J., Anderson J. L., Antman E. M., Braniff B. A., Brooks N. H., Califf R. M., Hillis L. D., Hiratzka L. F., Rapaport E., Riegel B. J., Russell R. O., Smith E. E., Weaver W. D. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 1996, vol. 94, no. 9, pp. 2341–2350. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.9>
2. Tang D. C., DeVit M., Johnston S. A. J. N. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*, 1992, vol. 356, no. 6365, pp. 152–154. <https://doi.org/10.1038/356152a0>
3. Pereira V. B., Zurita-Turk M., Saraiva T. D. L., Castro C. P. De, Souza B. M., Agresti P. M., Lima F. A., Pfeiffer V. N., Azevedo M. S. P., Rocha C. S., Pontes D. S., Azevedo V., Miyoshi A. DNA vaccines approach: from concepts to applications. *World Journal of Vaccines*, 2014, vol. 4, no. 2, pp. 50–71. <https://doi.org/10.4236/wjv.2014.42008>
4. Skóra J. P., Antkiewicz M., Kuńczyńska D., Kulikowska K., Strzelec B., Janczak D., Baré P. Local intramuscular administration of ANG1 and VEGF genes using plasmid vectors mobilizes CD34+ cells to peripheral tissues and promotes angiogenesis in an animal model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2021, vol. 143, pp. 112–186. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112186>
5. Chervyakov Yu. V., Vlasenko O. N. Efficiency of gene therapy and standard conservative treatment of chronic lower limb ischemia of atherosclerotic genesis. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 2018, vol. 177, no. 2, pp. 64–71 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-2-64-69>
6. Lederman R. J., Mendelsohn F. O., Anderson R. D., Saucedo J. F., Tenaglia A. N., Hermiller J. B., Hillegass W. B., Rocha-Singh K., Moon T. E., Whitehouse M. J., Annex B. H. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomised trial. *The Lancet*, 2002, vol. 359, no. 9323, pp. 2053–2058. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08937-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08937-7)
7. Mnikhovich M. V., Gershzon D., Brickman M., Davidzon Ya., Gavrilyuk A. A., Fomina L. V., Guminsky Yu. I., Vernigorodsky S. V., Miglas V. G. Morphogenetic mechanisms of cellular interactions during angiogenesis. *Journal of Anatomy and Histopathology*, 2012, vol. 1, no. 3, pp. 53–65 (in Russian).
8. Yoder M. C. Human Endothelial Progenitor Cells. *Journal Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, vol. 9, no. 2, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006692>
9. Nosrati H., Khoury R. A., Nosrati A., Khodaei M., Banitalebi-Dehkordi M., Ashrafi-Dehkordi K., Sanami S., Alizadeh Z. Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, vol. 19, no. 1, pp. 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00755-7>
10. Golledge J., Clancy P., Maguire J., Lincz L., Koblar S., McEvoy M., Attia J., Levi Chr., Sturm J., Almeida O. P., Yeap B. B., Flicker L., Norman P. E., Hankey Gr. J. Plasma angiopoietin-1 is lower after ischemic stroke and associated with major disability but not stroke incidence. *Stroke*, 2014, vol. 45, no. 4, pp. 1064–1068. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004339>
11. Chen F., Tan Z., Dong Ch.Yu., Li X., Xie You., Wu Yu., Chen X., Guo Sh. Combination of VEGF(165)/Angiopoietin-1 gene and endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *European Journal of Pharmacology*, 2007, vol. 568, no. 1, pp. 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.047>
12. Barc P., Plonek T., Baczynska D., Radwanska A., Witkiewicz W., Halon A., Kupczynska-Markiewicz D., Strozec-ki L., Korta Krz., Skora Ja. A combination of VEGF 165 / HGF genes is more effective in blood vessels formation than ANGPT 1 / VEGF 165 genes in an in vivo rat model. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2016, vol. 9, no. 7, pp. 12737–12744.
13. Kim D. E., Chivian D., Baker D. Protein structure prediction and analysis using the Robetta server. *Nucleic Acids Research*, 2004, vol. 32, pp. 526–531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh468>
14. Šali A., Blundell T. L. Comparative protein modelling by satisfaction of spatial restraints. *Journal of Molecular Biology*, 1993, vol. 234, no. 3, pp. 779–815. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.162610.1006/jmbi.1993>
15. Shamriz S., Ofoghi H., Moazami N. Effect of linker length and residues on the structure and stability of a fusion protein with vaccine application. *Computers in Biology and Medicine*, 2016, vol. 76, no. 1, pp. 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2016.06.015>
16. Zane L., Kraschowetz St., Trentini M. M., Alves V. D. S., Araujo S. C., Goulart C., De Cerqueira Leite L. C., Gonçalves V. M. Peptide linker increased the stability of pneumococcal fusion protein vaccine candidate. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023, vol. 11, pp. 1–18. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1108300>

17. Pettersen E. F., Goddard Th. D., Huang C. C., Meng E. C., Couch Gr. S., Croll Tr. I., Morris J. H., Ferrin Th. E. UCSF ChimeraX: Structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Science*, 2021, vol. 30, no. 1, pp. 70–82. <https://doi.org/10.1002/pro.3943>
18. Studer G., Rempfer C., Waterhouse A. M., Gumienny R., Haas J., Schwede T. QMEANDisCo-distance constraints applied on model quality estimation. *Bioinformatics*, 2020, vol. 36, no. 8, pp. 1765–1771. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz828>
19. Yantsevich A. V., Shchur V. V., Usanov S. A. Oligonucleotide Preparation Approach for Assembly of DNA Synthons. *SLAS Technology*, 2019, vol. 24, no. 6, pp. 556–568. <https://doi.org/10.1177/2472630319850534>
20. Kim Y. S., Lee H.-J., Han M.-H., Yoon N.-K., Kim Yeu-Ch., Ahn J. Effective production of human growth factors in *Escherichia coli* by fusing with small protein 6HFh8. *Microbial Cell Factories*, 2021, vol. 20, no. 9, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01502-1>
21. Wang D., Hu L., Su M., Wang Ju, Xu T. Preparation and functional characterization of human vascular endothelial growth factor-melittin fusion protein with analysis of the antitumor activity in vitro and in vivo. *International Journal of Oncology*, 2015, vol. 47, no. 3, pp. 1160–1168. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3078>
22. Liu P., Ryczko M., Xie X., Baardsnes J., Lord-Dufour S., Duroche Y., Hicks E. A., Taiyab A., Sheardown H., Quaggin S. E., Jin J. New soluble angiopoietin analog of Hepta-ANG1 prevents pathological vascular leakage. *Biotechnology and Bioengineering*, 2021, vol. 118, no. 1, pp. 423–432. <https://doi.org/10.1002/bit.27580>
23. Bogdan V. G., Doronkina A. S., Zhavoronok I. P., Fedorova E. V., Filippovich T. A., Lepeshko S. G., Mankovskaya S. V. Angiogenic and antinociceptive effects of the gene therapy construct pcDNA_VEGF165 under conditions of chronic limb ischemia in vivo experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 2, pp. 138–147 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-2-138-147>
24. Higgins N. P., Vologodskii A. V. Topological Behavior of Plasmid DNA. *Microbiology Spectrum*, 2015, vol. 3, no. 2. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PLAS-0036-2014>
25. Remaut K., Sanders N. N., Fayazpour F., Demeester J., De Smedt S. C. Influence of plasmid DNA topology on the transfection properties of DOTAP/DOPE lipoplexes. *Journal of Controlled Release*, 2006, vol. 115, no. 3, pp. 335–343. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jconrel.2006.08.009>

Информация об авторах

Саченко Антон Борисович – научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: antosuk@yandex.ru

Попичева Екатерина Александровна – аспирант. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ekaterinapopicheva@mail.ru

Щур Вероника Владимировна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shchur931@gmail.com

Усанов Сергей Александрович – член-корреспондент, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: usanov@iboch.by

Янцевич Алексей Викторович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: al.yantsevich@gmail.com

Information about the authors

Sachanka Antos B. – 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: antosuk@yandex.ru

Popicheva Ekaterina A. – Postgraduate Student. 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: ekaterinapopicheva@mail.ru

Shchur Veronika V. – Ph. D. (Chemistry), Senior 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: shchur931@gmail.com

Usanov Sergei A. – Corresponding Member, Dr. Sci. (Chemistry), Professor, Chief 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: usanov@iboch.by

Yantsevich Aliaksei V. – Ph. D. (Chemistry), 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: al.yantsevich@gmail.com

ТЭХНІЧНАЯ ХІМІЯ І ХІМІЧНАЯ ТЭХНАЛОГІЯ
TECHNICAL CHEMISTRY AND CHEMICAL ENGINEERINGУДК 676.22.017
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-71-77>Поступила в редакцию 17.10.2023
Received 17.10.2023**Х. А. Бабаханова¹, Д. И. Абдирахманова¹, З. К. Галимова¹, И. Г. Громько²**¹*Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности, Ташкент, Узбекистан*²*Белорусский государственный технологический университет, Минск, Беларусь***ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОСКОПИИ
В ИССЛЕДОВАНИИ СОСТАВА КРАСКИ ДЛЯ ОФСЕТНОЙ ПЕЧАТИ**

Аннотация. Исследованы состав и свойства металлизированной краски на основе канифоли из смолы черешневого дерева с целью уменьшения процента импортной составляющей и расширения номенклатуры металлизированных красок. Состав металлизированной краски на основе канифоли из смолы черешневого дерева изучен методом ИК-спектроскопии. Анализ ИК-спектров краски на основе канифоли из смолы черешневого дерева и краски китайского производства позволил определить наличие метиленовых и метильных групп фенантренового скелета смоляных кислот канифоли. Стабильность краски определяли по стандартной методике с учетом времени ее высыхания на невпитывающей поверхности. Выявлено, что краска из альтернативного сырья обладает меньшим временем высыхания, что является одним из необходимых условий офсетного печатного процесса. Перспективность применения метода ИК-спектроскопии при производстве печатной краски объясняется оперативностью и качественным определением химического состава и сравнением соответствия метиленовых и метильных функциональных групп. Использование краски на основе канифоли из смолы черешневого дерева способствует частичному решению сырьевой проблемы и увеличению номенклатуры печатных красок.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, металлизированная бумага, состав краски, канифоль из смолы черешневого дерева, оптическая плотность

Для цитирования. Применение метода ИК-спектроскопии в исследовании состава краски для офсетной печати / Х. А. Бабаханова, Д. И. Абдирахманова, З. К. Галимова, И. Г. Громько // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 71–77. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-71-77>

Kh. A. Babakhanova¹, D. I. Abdiraxmanova¹, Z. K. Galimova¹, I. G. Gromiko²¹*Tashkent Institute of Textile and Light Industry, Tashkent, Uzbekistan*²*Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus***APPLICATION OF IR SPECTROSCOPY METHOD IN STUDYING THE COMPOSITION
OF INK FOR OFFSET PRINTING**

Abstract. The main component of the printing ink binder is pine resin rosin. This work examines the composition and properties of metallized paint based on rosin derived from cherry tree resin in order to reduce the percentage of imported components and expand the range of metallized paints. The composition of metallized paint based on rosin from cherry tree resin was studied by IR spectroscopy. A comparative analysis of the infrared spectra of paints based on rosin from cherry tree resin and those made in China, taken for comparison, showed their chemical identity. The stability of the paint was determined using standard methods and was characterized by its drying time on a non-absorbent surface. It was revealed that paint made from alternative raw materials has a shorter drying time, which is one of the necessary conditions for the offset printing process. The potential of IR spectroscopy as a method in printing ink production is demonstrated by its efficiency and ability to accurately determine the chemical composition and degree of similarity to reference samples. Using a paint with an identical composition based on cherry tree resin rosin can help address raw material shortages and expand the range of printing inks.

Keywords: IR spectroscopy, metallized paper, paint composition, cherry tree resin rosin, optical density

For citation. Babakhanova Kh. A., Abdiraxmanova D. I., Galimova Z. K., Gromiko I. G. Application of ir spectroscopy method in studying the composition of ink for offset printing. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 71–77 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-71-77>

Введение. Для придания специального и защитного эффекта этикеточно-упаковочной продукции используются современные способы печати и соответствующие их требованиям запечатываемые материалы. К эффективным и экономичным способам относится производство продукции при использовании декоративной металлизированной бумаги, отпечатанной глубокой печатью красками с алюминиевыми и цветными прозрачными пигментами¹.

Часто в качестве запечатываемого материала используется чистая алюминиевая фольга, полученная путем напыления металлического порошка на поверхность [1]. Для производства металлизированной бумаги применяют три основных способа: вакуумную металлизацию, ламинирование и металлизацию переносом². Часто применяются «вакуумные» металлизированные бумаги, полученные в результате технологического процесса путем осаждения паров алюминия на поверхность предварительно лакированной бумаги, способствующие приданию декоративных и защитных свойств [2]. Однако сложность и многоступенчатость технологических процессов являются их недостатками, так как напрямую влияют на трудоемкость и себестоимость выпускаемой продукции. Альтернативным и наиболее дешевым способом является производство с использованием матовых или блестящих металлизированных печатных красок, удачно имитирующих благородные металлы и не требующих специальных операций, дополнительных настроек печатной машины при подготовке к печати тиража. Кроме того, использование современных офсетных металлизированных красок на основе растительных масел³ позволяет качественно печатать без добавления спирта в увлажняющий раствор. Минимальная подача увлажняющего раствора способствует более быстрому высыханию оттисков и получению наилучшего эффекта металлического блеска [3, 4].

Металлизированные краски в различных оттенках, от классических золотых и серебряных до более необычных, например медных или бронзовых, используются в производстве этикеточно-упаковочной продукции для косметики, парфюмерии, всевозможных напитков и других пищевых продуктов⁴. Основой металлизированных красок являются алюминиевые порошки, пудры и пасты, придающие красивый металлический эффект и защищающие их от воздействия влаги, тепла и света. Используемые в качестве связующего компонента растительные масла (льняное, тунговое, дегидратированное касторовое, талловое, сафлоровое, соевое и др.) отвечают за склеивание пигментов, от чего зависят печатные свойства краски (раскат, нанесение тонкого слоя, переход с поверхности на поверхность, закрепление на бумаге) [5, 6]. При введении минерального масла в краску происходит значительное возрастание глянца оттиска, так как растворенная смола остается на поверхности оттиска, выравнивая его поверхность путем изменения микрогеометрии. Введение в состав краски льняного масла также увеличивает глянец, за счет улучшения растекания выравнивается микрогеометрия поверхности оттиска. Повышению глянца оттисков способствует также окислительная полимеризация льняного масла, которое участвует в процессе пленкообразования. В зависимости от свойств растительных масел меняется поверхностная активность краски, то есть характер взаимодействия с запечатываемыми поверхностями, ее поведение в процессе печатания и способность закрепляться на оттиске [7, 8]. Отсюда следует, что для обеспечения в конкретных производственных условиях стабильного качества печати надо правильно выбирать и использовать краску, что достаточно сложно. Это объясняется прежде всего разнообразием используемых компонентов и случайным составлением красочных композиций без учета межмолекулярных взаимодействий компонентов красок, определяющих их поведение в печатном процессе и условия переноса краски на бумагу, что сказывается на качестве оттиска.

¹ См.: Author's certificate USA 4233195. Metallic printing inks and metallized papers printed therewith : 26.02.1979 : 11.11.1980 / W. Ralph Mills. – URL: <https://patents.google.com/patent/US4233195A/en> (дата обращения: 07.10.2023).

² См.: Патент RU 2481953, кл. B31D1/02. Способ изготовления металлизированной этикеточной бумаги : № 2003133220 : заявлено 27.10.2011 : опубл. 20.05.2013 / Колодкин С. В., Петров А. А. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2481953C1/ru> (дата обращения: 07.10.2023).

³ См.: Работа с металлизированными красками для офсетной печати. – URL: <https://compuart.-ru/article/18398> (дата обращения: 07.10.2023).

⁴ См.: Металлизированные краски в современном дизайне интерьеров. – URL: <https://an-d.asia/metallizirovannyye-kraski-v-sovremennom-dizajneintererov.html> (дата обращения: 07.10.2023).

Одним из решений этой проблемы является разработка состава и рецептуры краски в зависимости от вида связующего компонента и поверхностных характеристик запечатываемого материала. Разработан состав металлизированных красок на основе смешивания пентаэритритовых эфиров канифольно-малеинового аддукта и канифоли с добавлением бронзовых порошков для печати на мелованных бумагах, при этом обеспечена достаточная скорость высыхания и закрепления, блеск на поверхности оттисков¹. Кроме этого, в состав краски введены эфиры низшего спирта и органической кислоты для увеличения процента переноса краски с формы на тиражные оттиски². Для красок на основе канифольно-малеиновой смолы, этерифицированной пентаэритритом, предложена металлическая пудра в качестве красящего пигмента, добавляемая непосредственно перед печатью тиража. Как видно, в различном составе металлизированных красок больший процент составляют смолы с высоким содержанием канифоли [9].

Цель настоящей работы – изучение возможности применения ИК-спектроскопии для идентификации состава металлизированной краски из альтернативного сырья – канифоли из смолы черешневого дерева вместо канифоли из сосновой живицы, который является дефицитом для Республики Узбекистан. Для этого необходимо решить следующие задачи: выполнить идентификацию состава металлизированной краски, полученной из смолы черешневого дерева, а также провести сравнительный анализ его спектра со спектром используемого образца методом ИК-спектроскопии; исследовать влияние состава краски на ее интенсивность и стабильность, предложить рекомендации по ее применению.

Экспериментальная часть. ИК-спектроскопия успешно применяется для идентификации различных по структуре веществ. ИК-методики для анализа металлизированных красок включают ИК-Фурье-спектроскопию (FTIR) и ИК-микроскопию, позволяющие определить качественный и количественный состав компонентов краски (связующих, пигментов, добавок) и их структурные особенности. Эти методы подходят для жидких и твердых образцов, давая информацию о химических связях, что влияет на физические свойства (например, адгезию) и химическую стойкость [10]. В работе [11] применен метод ИК-Фурье-спектрометром Nicolet iS50 от Thermo Scientific для идентификации клея на канифольной основе из живицы черешневого дерева при производстве бумаги.

Объекты и методы исследования. Используемый в данной работе ИК-Фурье-спектрометр NICOLET iS50 является компактным и универсальным прибором для исследований на высоком уровне research grade. Внешний вид и оптическая схема спектрометра приведена на рис. 1.

Преимуществом является безграничный аналитический потенциал, вплоть до интеграции с другими ATR-, Raman- и NIR-методами. Например, FT-рамановский спектрометр NICOLET iS50 FTIR позволяет анализировать полимеры и добавки в сыром виде и до готового продукта. Встроенное устройство с алмазным кристаллом универсального и компактного ИК-спектрометра от Thermo Scientific позволяет зарегистрировать спектры в ближних, средних и дальних ИК-диапазонах вплоть до 100 см^{-1} . Поглощение излучения описывается законом Бугера–Ламберта–Бера, который определяет ослабление параллельного монохроматического пучка света при распространении его в поглощающей среде. При построении получается спектр в зависимости от пропускания, оптической плотности, длины волны, частоты или волнового числа.

Объектом исследования является металлизированная краска, в составе которой смола из черешневого дерева, смесь льняного и соевого масел. Для улучшения цвета использован микрокальцит, алюминиевая пудра, для быстрого высыхания добавлен сиккатив (алкидный лак). Краска китайского производства взята для сравнения.

Для проведения тестов качества печати получены пробные оттиски (плашки) металлизированными красками на пробопечатном устройстве IGT CB 100-E Zhongshan Nuobang color equipment. По оттискам определили интенсивность и стабильность краски.

¹ См.: Авторское свидетельство № 318609, МПК С 09d 11/00, С09D 11/10. Печатная краска : заявлено 10.11.1968 : опубл. 28.10.1971 / Тремут В. М., Левченко В. Т., Фиалкова Г. А., Луговой И. А. – URL: <https://patentdb.ru/patent/318609> (дата обращения: 07.10.2023).

² См.: Авторское свидетельство № 556168, М. кл. 2, С 09D 11/10. Печатная краска : заявлено 03.07.1975 : опубл. 30.04.1977 / Фишбейн П. С., Ерофеева С. А., Гольдштейн Д. Д., Гожельник В. Я., Зайцева Л. А. – URL: <https://patentdb.ru/patent/556168> (дата обращения: 07.10.2023).

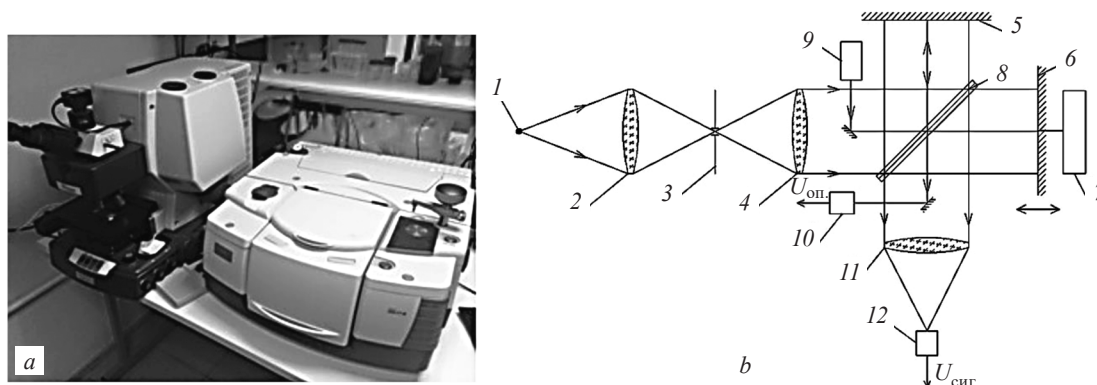


Рис. 1. ИК-Фурье-спектрометр NICOLET iS50: внешний вид (а) и оптическая схема (b): 1 – источник излучения, 2, 4 – коллимирующая оптика, 3 – входная диафрагма, 5 – неподвижное зеркало, 6 – подвижное зеркало, 7 – привод зеркала, 8 – светоделительная пластинка, 9 – лазер опорного канала, 10 – фотоприемник опорного канала, 11 – фокусирующая оптика, 12 – фотоприемник сигнала

Fig. 1. IR-Fourier spectrometer NICOLET iS50: appearance (a) and optical design (b): 1 – radiation source, 2, 4 – collimating optics, 3 – input diaphragm, 5 – fixed mirror, 6 – movable mirror, 7 – mirror drive, 8 – beam splitter plate, 9 – reference channel laser, 10 – reference channel photodetector, 11 – focusing optics, 12 – signal photodetector

Результаты и их обсуждение. В результате анализа получены ИК-спектры образцов, которые представлены на рис. 2. ИК-спектры скорректированы с использованием алгоритма коррекции приставки НВПЮ, входящего в программный пакет OMNIC. Сравнение ИК-спектров металлизированной краски из смолы черешневого дерева (рис. 2, а) и готовой краски китайского производства, взятой для сравнения (рис. 2, б), показывает, что химический состав их близок.

В сравниваемых спектрах присутствуют характеристические полосы поглощения С–О-связи циклической ангидридной группы с максимумом при $1\ 731$ ($1\ 501$) и $2\ 207$ ($2\ 193$) см^{-1} . Кроме того, в обоих спектрах имеются полосы $2\ 853$ и $2\ 954$ см^{-1} , отвечающие за симметричные и асимметричные валентные колебания С–Н-связей метиленовых и метильных групп фенантренового скелета смоляных кислот канифоли; $1\ 731$ см^{-1} – характеристическая полоса валентных колебаний С=О-группы в карбоксильной группе СООН для ненасыщенных кислот; $1\ 457$, $1\ 377$, $1\ 363$ см^{-1} – группа полос поглощения, характеризующая деформационные (плоские ножничные) колебания С–Н-связи метиленовых и метильных групп фенантренового скелета смоляных кислот канифоли; $1\ 259$ см^{-1} – валентные колебания С–О-связи в карбоксильной группе. Как следует из анализа результатов обработки спектров, качественный и частично количественный состав совпадают в обоих образцах.

Интенсивность краски оценивали по значениям оптической плотности, определенным с помощью портативного спектроденситометра ET 120 HD в отраженном свете. По результатам измерений, представленных в таблице, выявлена идентичная интенсивность.

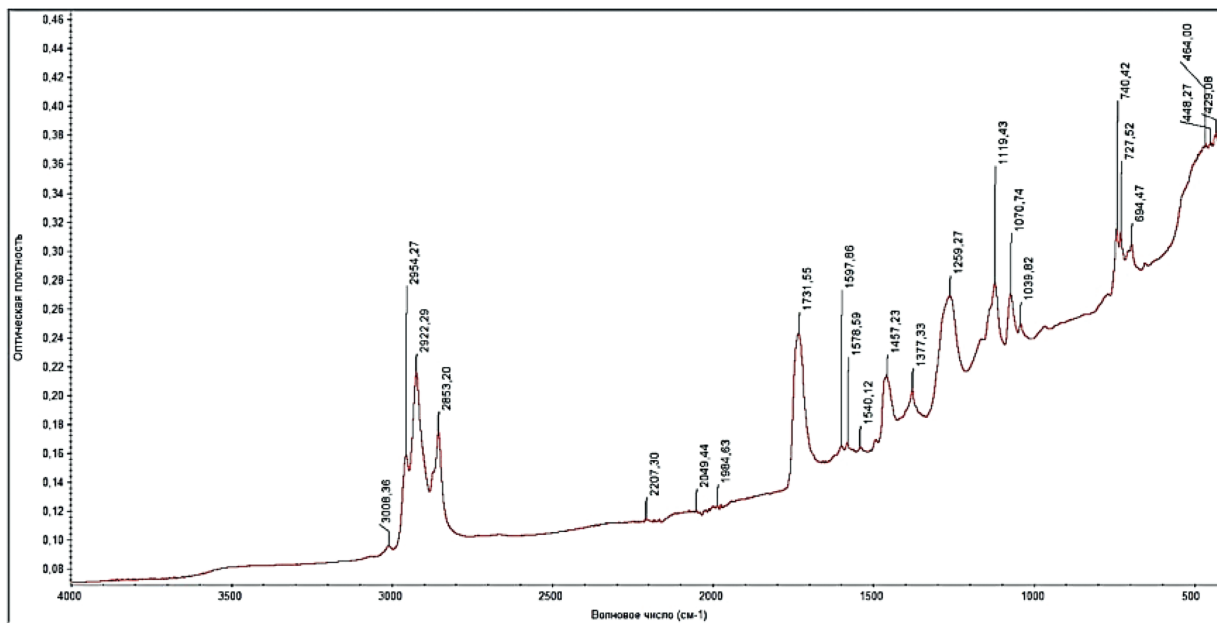
В процессе печатания характеристикой стабильности краски является время ее высыхания на невпитывающей поверхности. Стабильность металлизированных красок оценивали по стандартной методике ГОСТ 6591¹, основанной на прокатывании металлического шарика по тонкому слою печатной краски, нанесенной на невпитывающую поверхность. Из таблицы видно, что краска, изготовленная из альтернативного сырья, обладает меньшим временем высыхания, что является одним из необходимых условий для офсетной печати.

Печатные свойства красок

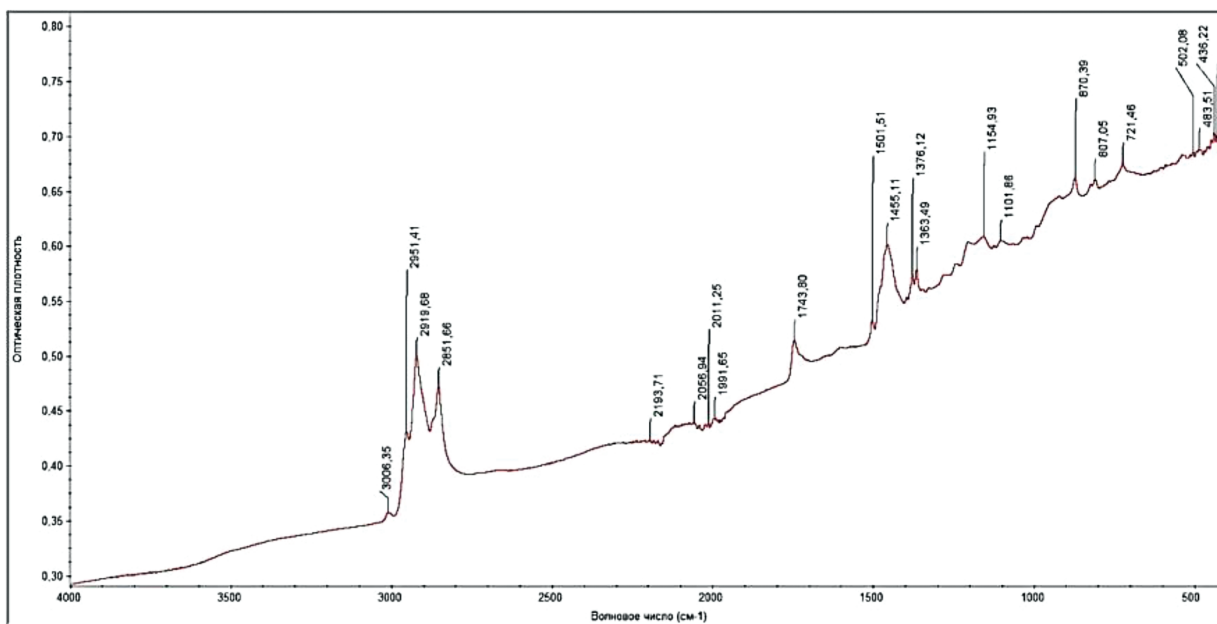
Printing properties of inks

Показатели	Краски	
	Китайского производства	Из альтернативного сырья
Время высыхания при 20 °С, час	2–3	2–2,5
Оптическая плотность, Δ	0,40–0,45	0,43–0,48

¹ См.: Краски печатные. Метод определения времени высыхания или пленкообразования : ГОСТ 6591. – Введен 01.01.1975. – М. : Изд-во стандартов, 1973. – 4 с.



a



b

Рис. 2. Инфракрасные спектры металлизированной краски из смолы черешневого дерева (a) и краски китайского производства сравнения (b)

Fig. 2. Infrared spectra of metallized paint made from cherry tree resin (a) and Chinese-made paint taken for comparison (b)

Заклучение. Полученные с помощью метода ИК-спектроскопии результаты исследования состава краски подтвердили перспективность данного метода, позволили оперативно и качественно определить химический состав. Использование смолы черешневого дерева при производстве печатной краски частично решит сырьевую проблему и будет служить развитию полиграфической промышленности.

Список использованных источников

1. Лаковые композиции в производстве металлизированной бумаги / И. В. Любавина, А. Н. Зарубина, А. Н. Иванкин [и др.] // Лесной вестник. – 2016. – № 6. – С. 102–106.
2. Композиционные материалы из отходов металлизированной бумаги на термопластичном связующем / А. Ю. Гранкин, А. Н. Зарубина, А. С. Савицкий, А. А. Шевляков // Лесной вестник. – 2017. – Т. 21. № 4. – С. 83–88. <https://doi.org/10.18698/2542-1468-2017-4-83-88>
3. Медяк, Д. М. Исследование стойкостных свойств специальных печатных красок / Д. М. Медяк, Н. Э. Трусевич // Труды БГТУ. Сер. 4. Принт- и медиатехнологии. – 2020. – № 1. – С. 11–16.
4. Нечипоренко, Н. А. Выбор концентрата и определение его оптимального содержания в увлажняющем растворе для листовой офсетной печати / Н. А. Нечипоренко, А. В. Бердовщикова, М. А. Бозоян // Известия высших учебных заведений. Проблемы полиграфии и издательского дела. – 2013. – № 6. – С. 30–42.
5. Исследование влияния краски на качество офсетной печати / Х. А. Бабаханова, З. К. Галимова, Д. И. Абдирахманова, А. А. Садриддинов // *Universum: технические науки*. – 2024. – № 11 (128). – URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/18620> (дата обращения: 02.10.2025).
6. Бабаханова, Х. А. Исследование влияния свойств металлизированных красок на качество печати / Х. А. Бабаханова, З. К. Галимова, Д. И. Абдирахманова // *Universum: технические науки*. – 2023. – № 10 (115). – URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/16145> (дата обращения: 02.10.2025).
7. Казарцев, Е. С. Разработка рекомендаций по введению вспомогательных материалов в современные краски для печати на листовых офсетных машинах : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.02.13 / Казарцев Егор Сергеевич ; Моск. гос. ун-т печати. – М., 2007. – 18 с.
8. Особенности работы с металлизированными красками // *Label World*. – 2007. – № 10. – URL: <https://labelworld.ru/oktyabr2007/osobennosti-raboty-s-metallizirovannymi-kraskami> (дата обращения: 02.10.2025).
9. Пискарев, В. В. Современные алкидные краски, их свойства, состав, использование в дизайне и спектр применения / В. В. Пискарев, Е. А. Викторова // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2014. – Т. 17, № 17. – С. 89–91.
10. Перспективы использования ИК-Фурье-спектроскопии в целях идентификации лакокрасочных покрытий / П. Е. Юдин, С. С. Петров, Е. В. Александров, А. А. Акулинин // *Территория Нефтегаз*. – 2013. – № 3. – С. 26–32.
11. Применение методов инфракрасной спектроскопии в исследовании составов для проклейки бумаги / Х. А. Бабаханова, А. А. Садриддинов, М. М. Абдуназаров [и др.] // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. – 2022. – Т. 22, № 6. – С. 1048–1054. <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2022-22-6-1048-1054>

References

1. Lyubavina I. V., Zarubina A. N., Ivankin A. N., Serdyukova Yu. V., Proshina O. P. Varnish compositions in the production of metallized paper. *Lesnoy Vestnik = Forestry Bulletin*, 2016, no. 6, pp. 102–106 (in Russian).
2. Grankin A. Yu., Zarubina A. N., Savitsky A. S., Shevlyakov A. A. Composite materials from metallized paper waste with a thermoplastic binder. *Lesnoy Vestnik = Forestry Bulletin*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 83–88 (in Russian). <https://doi.org/10.18698/2542-1468-2017-4-83-88>
3. Medyak D. M., Trusevich N. E. Research of special print inks sustainable properties. *Trudy BGTU. Ser. 4. Print i mediatekhnologii = Proceedings of BSTU. Issue 4, Print and Media Technologies*, 2020, no. 1, pp. 11–16 (in Russian).
4. Nechiporenko N. A., Berdovshchikova A. V., Bozoyan M. A. Selecting a concentrate and determining its optimal content in a moisturizing solution for sheet-fed offset printing. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Problemy poligrafii i izdatel'skogo dela = Proceedings of the institutions of higher education. Issues of the graphic arts and publishing*, 2013, no. 6, pp. 30–42 (in Russian).
5. Babakhanova Kh. A., Galimova Z. K., Abdirahmanova D. I., Sadriddinov A. A. Study of the influence of paint on the quality of offset printing. *Universum: technical sciences*, 2024, no. 11 (128). Available at: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/18620> (accessed 2 October 2025) (in Russian).
6. Babakhanova Kh. A., Galimova Z. K., Abdirahmanova D. I. Study of the influence of the properties of metallized inks on print quality. *Universum: technical sciences*, 2023, no. 10 (115). Available at: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/16145> (accessed 2 October 2025) (in Russian).
7. Kazartsev E. S. *Development of recommendations for the introduction of auxiliary materials into modern inks for printing on sheet-fed offset machines* [dissertation abstract]. Moscow, 2007. 19 p. (in Russian).
8. Features of working with metallized paints. *Label World*, 2007, no. 10. Available at: <https://labelworld.ru/oktyabr2007/osobennosti-raboty-s-metallizirovannymi-kraskami> (accessed 2 October 2025) (in Russian).
9. Piskarev V. V., Viktorova E. A. Modern alkyd paints, their properties, composition, use in design and range of applications. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of the Kazan Technological University], 2014 vol. 17, no. 17, pp. 89–91 (in Russian).
10. Yudin P. E., Petrov S. S., Aleksandrov E. V., Akulinin A. A. Prospects for the use of Fourier transform infrared spectroscopy for the identification of coated paints. *Territoriya Neftegaz* [Territory Oil and Gas], 2013, no. 3, pp. 26–32 (in Russian).
11. Babakhanova Kh. A., Sadriddinov A. A., Abdunazarov M. M., Babakhanova M. A., Gromyko I. G. Application of infrared spectroscopy methods in studying compositions for paper sizing. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2022, vol. 22, no. 6, pp. 1048–1054 (in Russian). <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2022-22-6-1048-1054>

Информация об авторах

Бабаханова Халима Абишевна – доктор технических наук, профессор. Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности (ул. Шохжахон, 5, 100100, Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: halima300@inbox.ru

Абдирахманова Доно Икрамовна – докторант. Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности (ул. Шохжахон, 5, 100100, Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: donoabdiraxmanova@mail.ru

Галимова Зулфия Камировна – кандидат технических наук. Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности (ул. Шохжахон, 5, 100100, Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: z.galimova8282@mail.ru

Громько Ирина Григорьевна – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gromyko@belstu.by

Information about the authors

Babakhanova Khalima Ab. – Dr. Sci. (Engineering), Professor. Tashkent Institute of Textile and Light Industry (5, Shokhjakhon Str., 100100, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: halima300@inbox.ru

Abdiraxmanova Dono I. – Doctoral Student. Tashkent Institute of Textile and Light Industry (5, Shokhjakhon Str., 100100, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: donoabdiraxmanova@mail.ru

Galimova Zulfiya K. – Ph. D. (Engineering). Tashkent Institute of Textile and Light Industry (5, Shokhjakhon Str., 100100, Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: z.galimova8282@mail.ru

Gromyko Irina G. – Ph. D. (Engineering), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk Republic of Belarus). E-mail: gromyko@belstu.by

ISSN 1561-8331 (Print)

ISSN 2524-2342 (Online)

УДК 547.327+547.677.3+532.783

<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-78-88>

Поступила в редакцию 18.06.2024

Received 18.06.2024

М. П. Бей, А. П. Ювченко, Ал. Ан. Муравский, Д. С. Дашкевич, Ан. Ал. Муравский*Институт химии новых материалов Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ХИРАЛЬНЫЕ ДОПАНТЫ ЖИДКИХ КРИСТАЛЛОВ
НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОИДНЫХ КИСЛОТ**

Аннотация. Исследована закручивающая способность и совместимость ряда кислород- и азотсодержащих производных терпеноидных кислот (малеопимаровая, цитраконопимаровая и фумаропимаровая) в жидкокристаллических (ЖК) композициях с положительной анизотропией диэлектрической проницаемости (ЖК-1285, Merck LC-6809-000, LC-6810-000, BN-104). На основе синтезированных оптически активных терпеноидных продуктов получены хиральные нематические ЖК-композиции и методом клина Кано–Гранжана определена сила кручения хиральной добавки (допанта). Проанализировано влияние структуры (наличие и тип заместителей, длина алкильных, алкоксильных и мезогенных групп) терпеноидного допанта на силу кручения и совместимость с ЖК-материалами. Методом дериватографии исследована термическая стабильность ряда производных малеопимаровой кислоты (амиды, имидоамиды) и проанализирована ее зависимость от структуры соединения. Приведены данные по величинам удельного вращения плоскости поляризации поляризованного света ($[\alpha]_D$) для ряда полученных соединений. Определены электрооптические характеристики некоторых полученных хиральных ЖК-композиций с добавками амидов и имидоамида малеопимаровой кислоты. Показано, что применение разработанных добавок позволяет получать ЖК-материалы с управляемым селективным светопропусканием – перспективные для использования в различных оптических устройствах, в том числе при производстве энергоэффективных «умных окон», а также смарт-стекол для систем контроля приватности.

Ключевые слова: малеопимаровая кислота, цитраконопимаровая кислота, фумаропимаровая кислота, амид, имидоамид, азометин, жидкий кристалл, хиральная добавка (допант)

Для цитирования. Хиральные допаны жидких кристаллов на основе терпеноидных кислот / М. П. Бей, А. П. Ювченко, Ал. Ан. Муравский [и др.] // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя хімічных навук.* – 2026. – Т. 62, № 1. – С. 78–88. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-78-88>

M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, Al. An. Muravskii, D. S. Dashkevich, An. Al. Muravskii*¹Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***CHIRAL LIQUID CRYSTAL DOPANTS BASED ON TERPENOID ACIDS**

Abstract. The twisting power and compatibility of several oxygen- and nitrogen-containing derivatives of terpenoid acids (maleopimaric, citraconopimaric and fumaropimaric) in liquid crystal (LC) compositions with positive anisotropy of permittivity (LC-1285, Merck LC-6809-000, LC-6810-000, BN-104) were studied. Chiral nematic LC compositions were prepared based on the synthesized optically active terpenoid products. The twisting power of the chiral additive (dopant) and the helix pitch of the resulting LC compositions were determined using the Cano-Grandjean wedge method. The effect of the structure (presence and type of substituents, length of alkyl, alkoxy and mesogenic groups) of the terpenoid dopant on the twisting power and compatibility with LC materials is analyzed. The thermal stability of a number of maleopimaric acid derivatives (amides, imidoamides) is studied by derivatography and its dependence on the compound structure is analyzed. Data on the values of specific rotation of the plane of polarized light ($[\alpha]_D$) are presented for a number of the compounds obtained. Electro-optical characteristics of some obtained chiral LC compositions with additives of maleopimaric amides and imidoamide were determined. It was shown that the developed dopants enable the synthesis of LC materials with controlled selective light transmission, promising for use in energy-efficient “smart windows” and smart glasses for privacy control systems.

Keywords: maleopimaric acid, citraconopimaric acid, fumaropimaric acid, amide, imidoamide, azomethine, liquid crystal, chiral dopant

For citation. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Muravskii Al. An., Dashkevich D. S., Muravskii An. Al. Chiral liquid crystal dopants based on terpenoid acids. *Vesti Natsyynal'noi akademii nauk Belarusi. Seryya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2026, vol. 62, no. 1, pp. 78–88 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2026-62-1-78-88>

Введение. Хиральные добавки являются важным компонентом хиральных нематических и холестерических жидкокристаллических (ЖК) смесей и используются для получения оптимальных свойств ЖК-материалов, широко применяемых в электронной промышленности в оптических технологиях [1, 2]. Свойства ЖК-композиции зависят от строения молекул хирального допанта,

его растворимости в ЖК-матрице, закручивающей силы, диэлектрических свойств, соотношения компонентов в ЖК-композиции [3]. При производстве различных типов оптических материалов необходим выбор добавки, ее концентрации в ЖК-композиции и др. с учетом не только требуемых свойств и особенностей материала, но и условий его эксплуатации (мощность светового потока, температурный режим и т. д.). Одной из важнейших характеристик хиральных добавок является их доступность. Хиральные соединения, получаемые с помощью асимметрических методов синтеза, как правило, дорогостоящие и требуют тщательной очистки для отделения примесных оптических изомеров, поэтому ряд добавок был получен на основе природных оптически активных соединений (изопреноиды, липиды, аминокислоты) [1]. Из терпеноидных соединений исследованы карвон, сложные эфиры ментола, изопинокамфен, эфиры бетулина, азометины на основе *n*-ментан-2-она и 4-аминобифенилов [4, 5]. Одним из природных источников оптически чистых соединений является возобновляемое лесохимическое сырье Республики Беларусь – сосновая живица и продукт ее переработки – канифоль. В настоящее время среди производных смоляных кислот в качестве хиральных добавок изучены только эфиры дегидроабетиновой кислоты, содержащие мезогенные (4-бифенил), алкильные (C_1 – C_{10}) и 4-алкил(алкокси)фенильные группы [6].

Терпеноидные кислоты (малеопимаровая, цитраконопимаровая и фумаропимаровая), получаемые из диеновых аддуктов канифоли, являются доступными хиральными соединениями и содержат в молекуле карбоксильную и ангидридную группы (малеопимаровая и цитраконопимаровая кислоты) или три карбоксильные группы (фумаропимаровая кислота), что позволяет проводить их химическую модификацию путем введения различных функциональных, в том числе мезогенных, групп. Известно, что непосредственно карбоновые кислоты почти не используются в качестве хиральных допантов вследствие низкой совместимости полярных карбоксильных групп и ЖК, а также из-за подвижных кислотных протонов, существенно увеличивающих проводимость ЖК-материалов, что делает их непригодными для практического применения [1]. Производные малеопимаровой, цитраконопимаровой и фумаропимаровой кислот в качестве хиральных добавок не изучались.

Один из методов получения хиральных добавок для ЖК состоит в модификации доступных хиральных соединений путем введения мезогенных групп: наличие мезогенных фрагментов в структуре молекулы увеличивает ее энергию взаимодействия с молекулами ЖК и закручивающую способность [7]. Введение алифатических радикалов в молекулы хиральных допантов, как правило, увеличивает их совместимость с ЖК.

Целью настоящей работы является обобщение, систематизация результатов, полученных при исследовании допантов для ЖК на основе азотсодержащих производных терпеноидных кислот (малеопимаровая, цитраконопимаровая и фумаропимаровая), и определение зависимостей структура–закручивающие свойства разработанных терпеноидных соединений (исследования проведены в Институте химии новых материалов НАН Беларуси).

Результаты и их обсуждение. Нами впервые показано, что производные малеопимаровой кислоты (анилид-, *n*-броманилид) являются эффективными добавками промышленных нематических ЖК-материалов для использования в различных системах отображения и преобразования информации, в частности в дисплеях с матричной системой адресации [8, 9]. Закручивающая способность исследованных соединений была приемлемой (до 33 мкм^{-1}), но их умеренная растворимость в ЖК (0,01–1,38 %) не позволила получать хиральные ЖК-составы с шагом спирали менее 1 мкм, так как увеличение концентрации добавки приводило к кристаллизации ЖК-смеси. При этом известно, что хиральные ЖК-материалы с шагом спирали порядка длины волны видимого света (менее 800 нм) необходимы для практического применения в качестве современных материалов оптического назначения (ЖК-красители, термо- и хемочувствительные сенсоры, светочувствительные ЖК-лазеры, системы визуализации ИК-излучения и др.) [1].

Был осуществлен синтез и исследована закручивающая способность различных типов азотсодержащих производных терпеноидных кислот в ЖК-композициях на основе нематических ЖК-смесей (ЖК-1285, Merck LC-6809-000, LC-6810-000, VN-104) с положительной анизотропией диэлектрической проницаемости (табл. 1):

ароматические и алкилароматические амиды малеопимаровой кислоты: аниlid **1а**, *para*-алкил-, алкокси-, бромфенил амиды **1б–и**, бензиламид **1к**, амиды с мезогенными группами **1м–о**, амид с арилизоксазольным фрагментом **1л** [10–13];

имидамиды малеопимаровой кислоты: *N*-бутилимид-*N'*-(4-алкил-, алкокси-)фениламида **2а**, **г–ж**, *N*-гексилимид-*N'*-фениламида **2б**, *N*-бензилимид-*N'*-фениламида **2в**, *N*-(2-гидроксиэтил)имид-*N'*-(4-пропилокси)фениламида **2з**, *N*-бензилимид-*N'*-бензиламида **2к** и *N*-4-пропил(пентил)фенилимида-*N'*-4-пропил(пентил)фенилимида **2л, м** [11, 14];

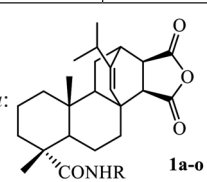
азометины аминокимидов малеопимаровой кислоты **3а–ж** [12];

азотсодержащие производные фумаропимаровой кислоты – триамиды **4а–г** и бистриазол **4д** [15, 16];

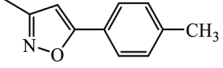
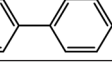
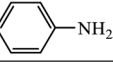
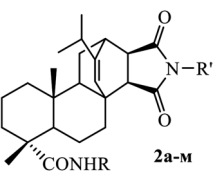
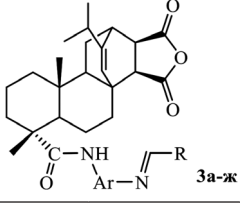
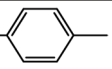
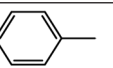
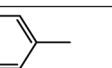
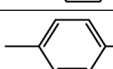
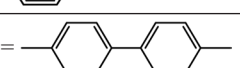
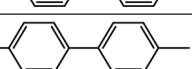
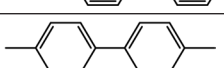
4-бифениламид цитраконопимаровой кислоты **5а** [12].

Т а б л и ц а 1. Концентрация, закручивающая способность и свойства (шаг спирали) ЖК-композиций

Table 1. Concentration, twisting capacity and properties (helix pitch) of LC compositions

№ соединения	Структура	Тип ЖК	Концентрация, мас. %	Закручивающая способность (θ), мкм ⁻¹	Шаг спирали (p), мкм
<p>Амиды малеопимаровой кислоты:</p>  <p>1а-о</p>					
1а	R = C ₆ H ₅	ЖК-1285	1,38	22,6	3,21
1б	R = C ₆ H ₄ CH ₃ -п		0,97	15,87	6,50
			4,64	14,11	1,61
			9,67	8,21	1,26
			~15,00*		
1в	R = C ₆ H ₄ C ₃ H ₇ -п		0,99	11,03	9,20
			4,73	10,07	2,10
			9,94	10,06	1,00
			13,90	8,67	0,83*
1г	R = C ₆ H ₄ C ₅ H ₁₁ -п		0,99	7,57	13,40
		4,64	7,97	2,70	
		9,77	8,53	1,20	
		14,73	8,12	0,88*	
1д	R = C ₆ H ₄ OCH ₃ -п	0,97	12,89	8,00	
		4,63	15,21	1,42	
		9,97	7,27	1,38	
		14,80	6,14	1,10	
1е	R = C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ -п	0,97	7,54	13,60	
		4,68	7,37	2,90	
		9,69	6,45	1,60	
1ж	R = C ₆ H ₄ OC ₃ H ₇ -п	1,00	11,23	8,90	
		4,91	9,76	2,20	
		9,30	9,60	1,12	
1з	R = C ₆ H ₄ OC ₆ H ₁₃ -п	1,00	5,55	18,10	
		4,71	6,06	3,50	
		9,82	5,36	1,90	
1и	R = C ₆ H ₄ Br-п	ЖК-1285	0,01	26,10	383,1
			0,50	26,10	7,66
			1,00	26,00	3,80
		LC-6810-000	0,01	33,10	302,1
			0,05	32,90	60,8
			1,00	33,00	3,00
1б + 1д	R = C ₆ H ₄ CH ₃ -п + R = C ₆ H ₄ OCH ₃ -п	ЖК-1285	1,00% 1б + 1,00% 1д	14,30	3,50

Продолжение табл. 1

№ соединения	Структура	Тип ЖК	Концентрация, мас. %	Закручивающая способность (α), мкм ⁻¹	Шаг спирали (ρ), мкм	
1д + 1г	R = C ₆ H ₄ OCH ₃ -п + R = C ₆ H ₄ C ₅ H ₁₁ -п	ЖК-1285	10,00% 1д + 5,00% 1г	Разрушение ЖК-фазы		
1к	R = CH ₂ C ₆ H ₅		0,89	6,50	17,5	
1л	R = 		1,00	26,00	3,80	
1м	R = п-NH ₂ C ₆ H ₅	LC-6809-000	1,00	5,93	16,46	
1н	R = 		1,00	12,40	9,17	
1о	R = 		1,00	3,00	32,40	
Имидамиды малеопимаровой кислоты: 						
2а	R = C ₆ H ₅ , R' = (CH ₂) ₃ CH ₃	ЖК-1285	1,00	3,13	32,00	
2б	R = C ₆ H ₅ , R' = (CH ₂) ₅ CH ₃		5,33	5,40	3,47	
2в	R = C ₆ H ₅ , R' = CH ₂ C ₆ H ₅		1,00 4,50	9,30 8,70	11,00 2,56	
2г	R = CH ₃ C ₆ H ₄ , R' = (CH ₂) ₃ CH ₃		0,97	< 3,13	> 32,00	
2д	R = п-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ , R' = (CH ₂) ₃ CH ₃		0,97	< 3,13	> 32,00	
2е	R = CH ₃ OC ₆ H ₄ , R' = (CH ₂) ₃ CH ₃		0,99	1,26	80,00	
2ж	R = п-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ , R' = (CH ₂) ₃ CH ₃		0,96	2,39	43,64	
2з	R = п-C ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ , R' = CH ₂ CH ₂ OH		1,00	4,04	25,00	
2и	R = п-C ₆ H ₁₃ OC ₆ H ₄ , R' = (CH ₂) ₃ CH ₃		1,00	5,55	18,00	
2к	R = R' = CH ₂ C ₆ H ₅		1,00 4,86	3,80 3,30	27,00 6,26	
2л	R = R' = п-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄		1,00	3,50	28,60	
2м	R = R' = п-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄		0,97	4,37	23,50	
Азометины малеопимаровой кислоты: 						
3а	R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂ , Ar = 	LC-6809-000	1,00	3,78	26,24	
3б	R = C ₆ H ₅ , Ar = 		1,00	5,37	18,44	
3в	R = n-HOC ₆ H ₄ , Ar = 		1,00	3,84	26,54	
3г	R = n-ClC ₆ H ₄ , Ar = 		1,00	2,69	37,88	
3д	R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂ , Ar = 		1,00	Не формирует хиральный ЖК		
3е	R = n-CH ₃ OC ₆ H ₄ , Ar = 					
3ж	R = n-ClC ₆ H ₄ , Ar = 					

Окончание табл. 1

№ соединения	Структура	Тип ЖК	Концентрация, мас.%	Закручивающая способность (α), мкм^{-1}	Шаг спирали (p), мкм
Производные фумаропимаровой кислоты 4а–д					
4а		BN-104	0,96	16,78	6,20
4б			1,00	6,25	16,00
4в			Не растворим		
4г			1,00	Не формирует хиральный ЖК	
4д			1,00	16,67	6,00
Амид цитраконопимаровой кислоты					
5а		LC-6809-000	1,00 5,00	Не формирует холестерический ЖК	

Условные обозначения: * – наблюдается частичное разрушение ЖК-фазы.

Как видно из табл. 1, наибольшей закручивающей способностью обладают производные малеопимаровой кислоты: аниlid **1a**, 4-бромфениламид **1и** и амид с арилизоксазольным фрагментом **1л**, однако их невысокая совместимость с ЖК не позволила получить хиральные ЖК-композиции с шагом менее 3 мкм. С целью увеличения совместимости с ЖК нами синтезирован ряд производных амидов малеопимаровой кислоты, содержащих дополнительно в бензольном кольце алкильные или алкоксильные заместители **1б–з**, бензиламид **1к**, а также имидоамиды на их основе **2а–м**.

Изучена совместимость и закручивающая способность синтезированных 4-алкил(C_1 – C_5)-, 4-алкокси(C_1 – C_6)фениламинов малеопимаровой кислоты (N-(4-метил, пропил-, 4-пентил-, 4-метокси-, 4-этокси-, 4-пропилокси-, 4-гексилокси)фениламины малеопимаровой кислоты **1б–з**) и их алифатических имидов **2а–м** с нематической матрицей с положительной диэлектрической анизотропией ЖК-1285 (состав, мас. %: 5-пропил-2-(4-цианофенил)пиридин (20), 5-пентил-2-(4-цианофенил)пиридин (30), 4-этоксифениловый эфир 4-бутилбензойной кислоты (25), 4-этоксифениловый эфир 4-гексилбензойной кислоты (15), 5-(4-пентилфенил)-2-(4-цианофенил)пиридин (10) [17].

Установлено, что наибольшей закручивающей способностью (α) обладают добавки *n*-метилфенил-**1б** и *n*-метоксифениламинов малеопимаровой кислоты **1д** при концентрациях 1–5 % (12,9–15,9 мкм⁻¹), при их использовании получены хиральные ЖК-композиции с шагом закрутки спирали 1,61 и 1,42 мкм соответственно. С увеличением концентрации до 10 % закручивающая способность соединений **1б, д** заметно снижается, что можно объяснить жесткой конформацией молекул **1б, д**, приводящей к значительному изменению структуры исходной ЖК-матрицы при высокой концентрации добавки. При этом для конформационно более жесткого амида **1б**, содержащего метильную группу в *para*-положении бензольного кольца, уменьшение силы кручения проявляется сильнее (от 15,87 мкм⁻¹ ($C = 0,97$ %) до 8,21 мкм⁻¹ ($C = 9,67$ %)) по сравнению с амидом **1д**, содержащим в этом положении метокси-группу. Амид **1б** при концентрации 15 % разрушает ЖК-фазу, в то время как амид **1д** образует хиральную ЖК-композицию с шагом закрутки спирали 1,10 мкм. Введение алифатического радикала – пропила или пентила в *para*-положение бензольного кольца в амидах **1в, г** ведет к увеличению совместимости с ЖК. В отличие от амидов **1б, д** для добавок **1в, г** сила кручения (α) почти не меняется с ростом концентрации от 1 до 15 %, что позволило получить устойчивую хиральную ЖК-композицию (9,94 % добавки **1в**) с наиболее высокой закруткой ЖК (шаг спирали 1,00 мкм) среди всех изученных образцов. В отличие от *para*-метилфениламида **1б**, *para*-пропил-, пентилфениламины **1в, г** формируют хиральную ЖК-композицию при концентрации ~15 % с шагом закрутки спирали 0,83–0,88 мкм, однако при этом в образце наблюдается возникновение локальных неоднородностей (темные точки), что свидетельствует о разрушении мезофазы в этих областях.

Увеличение длины алкокси-радикалов в амидах **1е–з** по сравнению с амидом **1д** также приводит к большей совместимости с исходной нематической ЖК-матрицей, в результате этого закручивающая способность амидов **1е–з** в отличие от амида **1д** почти не изменяется при увеличении их содержания в ЖК-смеси от 1 до 10 %. Закручивающие способности *para*-пропилоксифениламида **1ж** и *para*-пропилфениламида **1в** почти равны, а для *para*-гексилоксифениламида **1з** – в ~1,5 раза меньше, чем для *para*-пентилфениламида **1г**. Алкоксиамиды **1д, ж**, содержащие нечетное число атомов в алкильной группе (C_1, C_3), показывают более высокую закручивающую способность по сравнению с алкоксиамидами **1е, з**, имеющими четное число атомов в алкильной группе (C_2, C_6).

Замена ангидридной группы в амидах малеопимаровой кислоты **1а, б, г, д, ж, з** на N-бутил(имидоамиды **2а, г–ж, и**) или N-(2-гидроксиэтил)имидный фрагмент (имидоамид **2з**) ведет, как правило, к уменьшению закручивающей способности (см. табл. 1). Так, введение N-бутильной группы в амиды **1а, б, г, д** приводит к уменьшению закручивающей способности имидоамидов **2а, г–е** в ~5 раз; введение N-бутильной группы в амид **1з**, содержащий длинноцепочечный фрагмент $O(CH_2)_5CH_3$ с высокой конформационной подвижностью, не изменяет закручивающую способность. Введение гидроксильного радикала (имидоамид **2з**, $\alpha = 4,04$ мкм⁻¹) в меньшей степени изменяет закручивающую способность по сравнению с бутильным радикалом (имидоамид **2ж**, $\alpha = 2,39$ мкм⁻¹). При использовании смеси добавок **1б** и **1д** (по 1 %) наблюдается аддитивный

эффект, т. е. закручивающая способность этой смеси равна средней закручивающей способности этих двух добавок (см. табл. 1).

Следующим шагом исследования закручивающей способности азотсодержащих производных терпеноидных кислот стало введение в их структуру мезогенных фрагментов, увеличивающих взаимодействие и совместимость с ЖК. С этой целью нами был разработан синтез содержащих мезогенные группы производных терпеноидных кислот (N-(4-аминофенил-, бифенил-, 4'-аминобифенил)амидов малеопимаровой кислоты **1м–о**, бифениламида цитраконопимаровой кислоты **5а**, азометинов **3а–ж** на основе аминоксидов малеопимаровой кислоты, а также ряда производных фумаропимаровой кислоты **4а–д**) и исследованы хиральные свойства ЖК-композиций с использованием полученных соединений в качестве хиральных допантов [12, 15, 16].

Методом клина Кано–Гранжана дана оценка закручивающей способности синтезированных бифениламинов **1н**, **5а**, аминоксидов **1м**, **о** и азометинов **3а–ж** для растворов в нематической ЖК-матрице Merck MLC 6809-000. Получены образцы хиральных ЖК-композиций с шагом спирали от 37,9 до 9,2 мкм. Установлено, что синтезированные производные малеопимаровой кислоты **1м–о**, **3а–ж** в зависимости от вводимых заместителей обладают закручивающей способностью до 12,4 мкм⁻¹ (см. табл. 1). Как видно из табл. 1, в исследованном ряду соединений наибольшей закручивающей способностью обладают N-бифениламид **1н** (12,4 мкм⁻¹) и аминоксид **1м** (5,9 мкм⁻¹). Введение мезогенной группы в азометинах **3а–г** снижает закручивающую способность до 5,4–2,7 мкм⁻¹. Дальнейшее увеличение длины мезогенного фрагмента в азометинах **3д–ж** ведет к полной потере закручивающих свойств, что, вероятно, можно объяснить высокой совместимостью азометинов **3д–ж** с мезоморфными молекулами нематического ЖК, что фактически делает данные соединения компонентом ЖК и нивелирует хиральные свойства этих молекул. Установлено, что N-бифениламид цитраконопимаровой кислоты **5а**, отличающийся от N-бифениламида малеопимаровой кислоты **1н** только метильной группой, не проявил закручивающих свойств, что еще раз подчеркивает сложность механизма образования хиральной ЖК-фазы и теоретических моделей описания закручивающей способности веществ.

В ряду производных фумаропимаровой кислоты **4а–д** триамид **4а** и бистриазол **4д** показали достаточно высокую закручивающую способность (до 16,8 мкм⁻¹, см. табл. 1), однако в целом существенного улучшения закручивающих свойств производных фумаропимаровой кислоты по сравнению с производными малеопимаровой кислоты не выявлено.

Методом дериватографии [18] проведены оценка термической устойчивости ряда полученных амидов и имидоамидов малеопимаровой кислоты, а также сравнение изученных соединений с термической устойчивостью исходной малеопимаровой кислоты и незамещенного анилида **1а** (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Термическая устойчивость малеопимаровой кислоты (МПК) и ее производных

Table 2. Thermal stability of maleopimaric acid (MPA) and its derivatives

№ соединения	Температура разложения начальная, °С	Потеря массы по данным термогравиметрии (ТГ), % при температуре, °С			
		350	375	400	450
МПК	285,0	14,0 (5,0 при 325 °С)	57,0	87,0	94,0
1а	295,0	11,0	40,0	70,0	93,0
1в	290,0	23,0 (8,0 при 325 °С)	48,0	73,0	94,0
1г	293,0	17,0 (6,0 при 325 °С)	39,0	72,0	96,0
1е	294,0	15,0 (5,0 при 325 °С)	35,0	64,0	94,0
1з	295,0	13,0 (5,0 при 325 °С)	28,0	52,0	93,0
2д	318,0	10,0 (7,0 при 325 °С)	18,0	44,0	98,0
2ж	320,0	13,0 (10,0 при 325 °С)	23,0	57,0	96,0

Как видно из табл. 2, термическая устойчивость исследованных вторичных терпеноидных соединений находится в зависимости от структуры соединений. Амиды малеопимаровой кислоты **1в–з** начинают разлагаться с заметной скоростью при 290–295 °С, что на 5–10 °С выше начальной температуры разложения исходной малеопимаровой кислоты. Замена ангидридной группы в амидах **1в–з** на имидную повышает термическую устойчивость имидоамидов **2д**, **ж**

на 25–28 °С ($T_{\text{разл.}}^{\text{начальная}} = 318\text{--}320$ °С). Следует отметить, что имидоамиды **2д, ж** в интервале температур от начальной температуры разложения до 375 °С выделяют значительно меньше летучих веществ (до 52–62 % по сравнению с амидами **1в–з**).

Синтезированные амиды, имидоамиды, азометины малеопимаровой и цитраконопимаровой кислот и производные фумаропимаровой кислоты **1а–о, 2а–м, 3а–ж, 4а–д, 5а** являются хиральными соединениями, что обуславливает проявление ими оптической активности. Для ряда полученных соединений установлено, что они являются левовращающими и удельное вращение ($[\alpha]_D^{20}$) лежит в диапазоне $-48,0\text{...}-79,0^\circ$ ($[\alpha]_D^{20}$, град.: $-58,1^\circ$ (**1в**), $-55,3^\circ$ (**1г**), $-59,1^\circ$ (**1д**), $-61,7^\circ$ (**1е**), $-62,0^\circ$ (**1ж**), $-48,0^\circ$ (**1з**), $-62,6^\circ$ (**2г**), $-76,6^\circ$ (**2д**), $-79,0^\circ$ (**2е**), $-64,3^\circ$ (**2ж**), $-72,0^\circ$ (**2з**), $-68,1^\circ$ (**2и**)). Следует отметить, что удельное вращение амидов **1в–з** ниже по сравнению с имидоамидами **2г–и** (соответственно $-48,0\text{...}-62,0^\circ$ и $-62,6\text{...}-79,0^\circ$), что может быть объяснено более высокой степенью асимметричности имидоамидов по сравнению с амидами. Синтезированные азометины малеопимаровой кислоты **3а–ж** и бифениламид цитраконопимаровой кислоты **5а** также являются левовращающими и удельное вращение ($[\alpha]_D$) исследованных соединений лежит в диапазоне от $-45,0$ до $-118,2^\circ$.

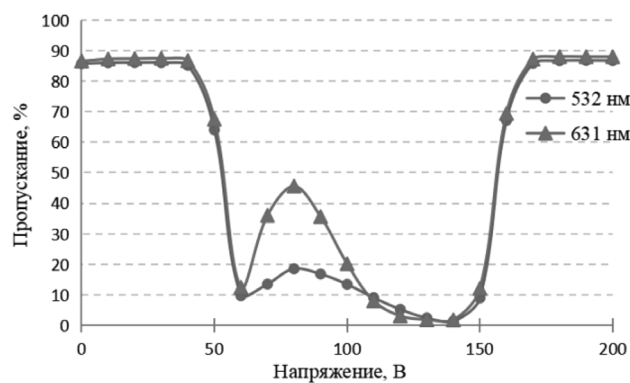
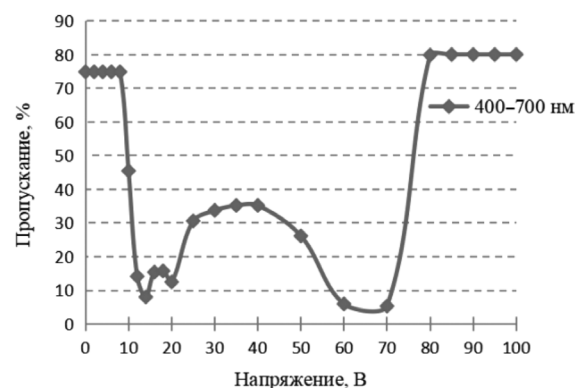
Исследованы зависимости электрооптических свойств хиральных ЖК-композиций на основе нематической матрицы ЖК-1285 и амидов **1в, ж**, имидоамида **2з** от структуры терпеноидной добавки. Получены спектры пропускания ЖК-ячеек с хиральными ЖК-композициями при различной амплитуде управляющего биполярного сигнала типа меандр частотой 1кГц (рисунок). Для этого были приготовлены ЖК-ячейки с ИТО-электродами с антипараллельной ориентацией и толщиной 20 мкм, в качестве ориентанта использован нейлон-6.

На рисунке приведены зависимости пропускания ЖК-ячейки от амплитуды управляющего сигнала для ЖК-смесей с терпеноидными допантами.

Установлено, что наиболее интересными с точки зрения практического использования обладают добавки амидов малеопимаровой кислоты **1в, ж**. Так, при нулевом напряжении ЖК-ячейка на основе N-(4-пропилфенил)амида малеопимаровой кислоты **1в** прозрачна для проходящего света. Сформированная хиральная ЖК-структура обладает пиком селективного отражения в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне 1–2 мкм, при напряжениях порядка 120–140 В интенсивно рассеивает свет во всем видимом спектральном интервале (380–780 нм). При напряжениях выше 160 В ЖК-ячейка является прозрачной для проходящего света, селективное отражение в БИК-диапазоне отсутствует (рисунок *а*). Замена пропильной группы в амиде **1в** на оксипропильную (амид **1ж**, рисунок *б*) позволяет существенно понизить величину управляющего напряжения: при нулевом напряжении ЖК-ячейка прозрачна для проходящего света, а при 14 В она пропускает ~8 % падающего света. При смене напряжения с 70 на 80 В можно осуществлять быстрое переключение ЖК-ячейки из почти полностью рассеивающего состояния к прозрачному. Снижение напряжения с 60–150 В (амид **1в**) до 14–70 В (амид **1ж**) представляет значительный интерес с практической точки зрения, так как позволяет реализовать управление ЖК-ячейкой при почти безопасных уровнях напряжения.

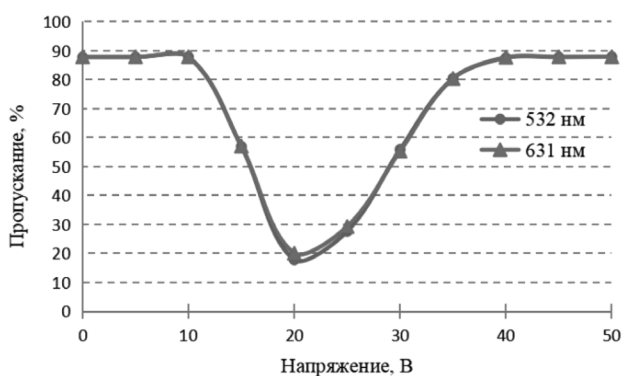
Введение дополнительной имидной группы в структуру амида **1ж** оказывает значительное влияние на электрооптические характеристики ЖК-композиций. Так, ЖК-ячейка на основе N-(2-гидроксиэтил)имид-N'-(*n*-пропилоксифенил)амида малеопимаровой кислоты **2з** при нулевом напряжении прозрачна для проходящего света (рисунок, *с*). В отличие от поведения ЖК с добавкой амида МПК **1в** данная сформированная хиральная ЖК-структура не обладает пиком селективного отражения в БИК-диапазоне. При напряжениях порядка 20–30 В ЖК-ячейка рассеивает свет во всем видимом спектральном интервале (380–780 нм). Однако коэффициент пропускания проходящего света – более 15–20 %, что свидетельствует о недостаточной глубине модуляции рассеивающего состояния в сравнении с поведением ЖК-смеси с добавками **1в, ж**. При напряжениях выше 35 В ЖК-ячейка является прозрачной для проходящего света, селективное отражение в БИК-диапазоне отсутствует.

Следует отметить, что рассеивающее состояние ЖК-смеси с добавкой **2з** реализуется на напряжениях в 6–7 раз ниже, по сравнению с хиральной ЖК-смесью на основе добавки **1в**, что представляет практический интерес, указывающий на пути снижения управляющих напряжений.

*a**b*

Зависимость пропускания ЖК-ячейки толщиной 20 мкм, заправленной ЖК-1285, допированным 10 мас.% добавки от амплитуды управляющего сигнала: *a* – **1в**, *b* – **1ж**, *c* – **2з**

Dependence of the transmission of a 20 μm thick LC cell filled with 10 wt.% doped LC-1285 on the amplitude of the control signal: *a* – **1в**, *b* – **1ж**, *c* – **2з**

*c*

Экспериментальная часть. Амиды, имидоамиды, азометины малеопимаровой и цитраконопимаровой кислот **1а–о**, **2а–м**, **3а–ж**, **5а**, производные фумаропимаровой кислоты **4а–д** были получены по ранее разработанным методикам [10–16].

Закручивающую способность синтезированных соединений измеряли методом клина Кано–Гранжана [1]. Для измерения шага закрутки были приготовлены смеси ЖК с исследуемой хиральной добавкой и клиновидные ЖК-ячейки с натиранием вдоль ребра клина.

Термические свойства МПК, амидов **1в–з**, имидоамидов **2д**, **ж** изучали на дериватографе NETZSCH STA 449 F1 в среде аргона с линейной скоростью подъема температуры 5 град/мин.

Электрооптические свойства амидов **1в**, **ж**, имидоамида **2з** изучали на установке ЦАП-АЦП NI PCI-6281 National Instruments. Спектры видимого излучения записаны на спектрометре Ocean Optics MAYA2000Pro. Приготовлены ЖК-ячейки с ИТО-электродами с антипараллельной ориентацией и толщиной 20 мкм, в качестве ориентанта использован нейлон-6. Спектры пропускания ЖК-ячеек с хиральными ЖК-композициями записаны при различной амплитуде управляющего биполярного сигнала типа меандр частотой 1кГц.

Закключение. Полученные результаты позволили создать экспериментальную ЖК-ячейку с управляемым светопропусканием на основе образца, приготовленного из ЖК-1285 и амида МПК **1ж**.

На основе полученных данных можно сделать вывод, что хиральная ЖК-композиция с добавкой амидов МПК **1в**, **ж** по сравнению с имидоамидом МПК **2з** обладает большими светорассеивающими свойствами и селективным отражением в БИК-диапазоне.

Таким образом, нами был впервые синтезирован и исследован широкий ряд азотсодержащих производных терпеноидных кислот, в том числе содержащих мезогенные группы, и установлено что амиды и имидоамиды малеопимаровой и фумаропимаровой кислот обладают закручивающей способностью в широком диапазоне от 1,26 до 33,1 мкм⁻¹ и могут быть использованы в качестве высокоэффективных хиральных допантов к нематическим ЖК для дальнейшего применения в различных ЖК-устройствах отображения и преобразования информации. Полученные результаты также могут стать основой для получения новых электрооптических ЖК-материалов для создания энергоэффективных «умных окон» и смарт-стекол.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Kitzerow, H.-S. *Chirality in Liquid Crystals* / H.-S. Kitzerow, C. Bahr. – New York : Springer Verlag, 2001. – 501 p. <https://doi.org/10.1007/b97374>
2. Reversible Photoswitchable Axially Chiral Dopants with High Helical Twisting Power / Q. Li, L. Green, N. Venkataraman [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – Vol. 129, № 43. – P. 12908–12909. <https://doi.org/10.1021/ya0747573>
3. Molecular conformation effects on mesomorphism and twisting ability of chiral cyclohexanones in mesophases / L. A. Kutulya, A. I. Krivoshei, N. S. Pivnenko, N. I. Shkolnikova // *Journal of Structural Chemistry*. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 395–404. <https://doi.org/10.1007/s10947-005-0005-x>
4. New Chiral 2-Arylidene-*p*-Menthane-3-Ones / V. Vashchenko, T. Drushlyak, N. Shkolnikova, L. Kutulya // *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology, Section A*. – 1999. – Vol. 328, № 1. – P. 245–253. <https://doi.org/10.1080/10587259908026065>
5. Synthesis and Characterization of Novel Bio-Chiral Dopants Obtained from Bio-Betulin Produced by a Fermentation Process / V. G. Guimarães, A. Svanidze, T. Guo [et al.] // *Crystals*. – 2011. – Vol. 11, № 7. – P. 785. <https://doi.org/10.3390/cryst11070785>
6. Dehydroabietic Acid Esters as Chiral Dopants for Nematic Liquid Crystals / H. Shitara, M. Aruga, E. Odagiri [et al.] // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2007. – Vol. 80, № 3. – P. 589–593. <https://doi.org/10.1246/bcsj.80.589>
7. Eelkema, R. Amplification of chirality in liquid crystals / R. Eelkema, B. L. Feringa // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2006. – Vol. 4, № 20. – P. 3729–3745. <https://doi.org/10.1039/B608749C>
8. 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* / eds: 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>
9. Bei, M. P. Synthesis and properties of new derivatives of maleopimaric and citraconopimaric acids / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, O. V. Sokol // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2017. – № 2. – С. 111–125.
10. Бей, М. П. Синтез новых амидов и имидов малеопимаровой кислоты / М. П. Бей, А. П. Ювченко // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2010. – № 1. – С. 74–78.
11. New Amides and Imidoamides of Maleopimaric Acid as a Chiral Dopants for Nematic Liquid Crystal Compositions / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, Al. An. Muravskii, An. Al. Muravskii // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018. – Vol. 88, № 2. – P. 251–256. <https://doi.org/10.1134/S107036321802010X>
12. Синтез производных малео- и цитраконопимаровой кислот с мезогенными группами в качестве хиральных допантов ЖК-композиций / М. П. Бей, Ал. Ан. Муравский, Ан. Ал. Муравский [и др.] // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 293–300. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-293-300>
13. Синтез и свойства амидов, имидов и имидоамидов малеопимаровой кислоты с арилизоксазольным и хинолиновым фрагментами / М. П. Бей, А. П. Ювченко, В. И. Поткин, С. К. Петкевич // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 424–430. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-424-430>
14. Synthesis and reactivity of maleopimaric acid *N*-aryl(aralkyl)imidoamides / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, O. V. Sokol, N. V. Puchkova // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2016. – Vol. 86, № 4. – P. 821–825. <https://doi.org/10.1134/S1070363216040101>
15. Bei, M. P. Synthesis of New Nitrogen-Containing Derivatives of Fumaropimaric Acid / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2018. – Vol. 54, № 3. – P. 475–484. <https://doi.org/10.1134/S1070428018030168>
16. Bei, M.P. Synthesis of Aromatic and Heterocyclic Fumaropimaric Acid Triamides / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2023. – Vol. 93, № 7. – P. 1649–1654. <https://doi.org/10.1134/S1070363223070034>.
17. Гребенкин, М. Ф. Жидкокристаллические материалы / М. Ф. Гребенкин, А. В. Иващенко. – М. : Химия, 1989. – 243 с.
18. Уэндландт, У. Термические методы анализа / У. Уэндландт. – М. : Мир, 1978. – 526 с.

References

1. Kitzerow H.-S., Bahr C. *Chirality in Liquid Crystals*. New York, Springer Verlag, 2001. 501 p. <https://doi.org/10.1007/b97374>
2. Li Q., Green L., Venkataraman N., Shiyonovskaya I., Khan A., Urbas A., Doane J. W. Reversible Photoswitchable Axially Chiral Dopants with High Helical Twisting Power. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, vol. 129, no. 43, pp. 12908–12909. <https://doi.org/10.1021/ya0747573>
3. Kutulya L. A., Krivoshei A. I., Pivnenko N. S., Shkolnikova N. I. Molecular conformation effects on mesomorphism and twisting ability of chiral cyclohexanones in mesophases. *Journal of Structural Chemistry*, 2004, vol. 45, no. 3, pp. 395–404. <https://doi.org/10.1007/s10947-005-0005-x>
4. Vashchenko V., Drushlyak T., Shkolnikova N., Kutulya L. New Chiral 2-Arylidene-*p*-Menthane-3-Ones. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology, Section A*, 1999, vol. 328, iss. 1, pp. 245–253. <https://doi.org/10.1080/10587259908026065>

5. Guimarães V. G., Svanidze A., Guo T., Nepal P., Twieg R. J., Palffy-Muhoray P., Yokoyama H. Synthesis and Characterization of Novel Bio-Chiral Dopants Obtained from Bio-Betulin Produced by a Fermentation Process. *Crystals*, 2011, vol. 11, no. 7, pp. 785. <https://doi.org/10.3390/cryst11070785>
6. Shitara H., Aruga M., Odagiri E., Taniguchi K., Yasutake M., Hirose T. Dehydroabietic Acid Esters as Chiral Dopants for Nematic Liquid Crystals. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2007, vol. 80, no. 3, pp. 589–593. <https://doi.org/10.1246/bcsj.80.589>
7. Eelkema R., Feringa B. L. Amplification of chirality in liquid crystals. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2006, vol. 4, no. 20, pp. 3729–3745. <https://doi.org/10.1039/B608749C>
8. 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. (eds.). *Chemistry and Technology of Plant Substances*. Toronto, New Jersey, Apple Academic Press, 2017, pp. 47–74. <https://doi.org/10.1201/9781315207469-4>
9. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Sokol O. V. Synthesis and properties of new derivatives of maleopimaric and citraconopimaric acids. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2017, vol. 53, no. 2, pp. 111–125.
10. Bei M. P., Yuvchenko A. P. Synthesis of new amides and imides of maleopimaric acid. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk=Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2010, no. 1, pp. 74–78 (in Russian).
11. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Muravskii A. I. An., Muravskii A. I. New Amides and Imidoamides of Maleopimaric Acid as a Chiral Dopants for Nematic Liquid Crystal Compositions. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 88, no. 2, pp. 251–256. <https://doi.org/10.1134/S107036321802010X>
12. Bei M. P., Muravskii A. I. An., Muravskii A. I., Chepeleva D. S., Puchkova N. V., Yuvchenko A. P. Synthesis of maleo- and citraconopimaric acid derivatives with mesogenic groups as chiral dopants to LC-compositions. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 293–300 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-293-300>
13. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Potkin V. I., Petkevich S. K. Synthesis and properties of maleopimaric acid amides, imides and imidoamides with arylisoxazole and quinoline fragments. *Vestsi Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seryia khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 424–430 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-424-430>
14. Bei M. P., Yuvchenko A. P., Sokol O. V., Puchkova N. V. Synthesis and reactivity of maleopimaric acid N-aryl(aralkyl) imidoamides. *Russian Journal of General Chemistry*, 2016, vol. 86, no. 4, pp. 821–825. <https://doi.org/10.1134/S1070363216040101>
15. Bei M. P., Yuvchenko A. P. Synthesis of New Nitrogen-Containing Derivatives of Fumaropimaric Acid. *Russian Journal of General Chemistry*, 2018, vol. 54, no. 3, pp. 475–484. <https://doi.org/10.1134/S1070428018030168>
16. Bei M. P., Yuvchenko A. P. Synthesis of Aromatic and Heterocyclic Fumaropimaric Acid Triamides. *Russian Journal of General Chemistry*, 2023, vol. 93, no. 7, pp. 1649–1654. <https://doi.org/10.1134/S1070363223070034>
17. Grebenkin M. F., Ivaschenko A. V. *Liquid-crystal materials*. Moscow, Khimiya Publ., 1989. 243 p. (in Russian).
18. Wendlandt W. *Thermal methods of analysis*. New York, Wiley, 1974. 505 p.

Информация об авторах

Бей Максим Петрович – кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией. 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>

Муравский Александр Анатольевич – кандидат физико-математических наук

Дашкевич Доминика Сергеевна – младший научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dominika.chepeleva@mail.ru

Муравский Анатолий Александрович – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: anatoli_muravski@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9755-7790>

Information about the authors

Bei Maksim P. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. 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>

Muravsky Alexander A. – Ph. D. (Physics and Mathematics)

Dashkevich Dominika S. – Junior 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: dominika.chepeleva@mail.ru

Muravski Anatoli A. – Ph. D. (Physics and Mathematics), 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: anatoli_muravski@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9755-7790>