

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine Chemical Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- | Химия и технология неорганических материалов
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы в химической технологии

16(4)

2021





ISSN 2410-6593 (Print)
ISSN 2686-7575 (Online)

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine
Chemical
Technologies

- Теоретические основы химической технологии
- Химия и технология органических веществ
- Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе
- Химия и технология неорганических материалов
- Аналитические методы в химии и химической технологии
- Математические методы и информационные системы в химической технологии

Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
Том 16, № 4, 2021

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 16, No. 4, 2021

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4>
www.finechem-mirea.ru

Научно-технический рецензируемый журнал «Тонкие химические технологии» освещает современные достижения фундаментальных и прикладных исследований в области тонких химических технологий, включая теоретические основы химической технологии, химию и технологию лекарственных препаратов и биологически активных соединений, органических веществ и неорганических материалов, синтез и переработку полимеров и композитов на их основе, аналитические и математические методы и информационные системы в химии и химической технологии.

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»
119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Периодичность: один раз в два месяца.
Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался
под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов ВАК РФ.**

Индексируется:

DOAJ, Chemical Abstracts,
РИНЦ (Science Index), RSCI,
Ulrich's International Periodicals Directory

Главный редактор:

Фролкова Алла Константиновна – д.т.н., профессор, МИРЭА –
Российский технологический университет, Москва, Российская
Федерация. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018,
<http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,
frolkova_a@mirea.ru

Заместитель главного редактора:

Фомичёв Валерий Вячеславович – д.х.н., профессор,
МИРЭА – Российский технологический университет, Москва,
Российская Федерация. Scopus Author ID 57196028937,
<http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,
fomichev@mirea.ru

Редакция:

Зав. редакцией	к.т.н. Г.Д. Середина
Научные редакторы	д.х.н., проф. Т.М. Буслаева д.х.н., проф. А.А. Ищенко д.т.н., проф. В.Ф. Корнюшко д.т.н., проф. А.В. Марков д.х.н., проф. Ю.П. Мирошников д.х.н., проф. В.А. Тверской
Компьютерная верстка	Л.Г. Семерня

119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119.
Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: seredina@mirea.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г.
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информаци-
онных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: **36924**

The peer-reviewed scientific and technical journal Fine Chemical Technologies highlights the modern achievements of fundamental and applied research in the field of fine chemical technologies, including theoretical bases of chemical technology, chemistry and technology of medicinal compounds and biologically active substances, organic substances and inorganic materials, synthesis and processing of polymers and polymeric composites, analytical and mathematical methods and information systems in chemistry and chemical technology.

Founder and Publisher

Federal State Budget
Educational Institution
of Higher Education

“MIREA – Russian Technological University”
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Publication frequency: bimonthly.
The journal was founded in 2006. The name was Vestnik MITHT
until 2015 (ISSN 1819-1487).

**The journal is included into the List of peer-reviewed science
press of the State Commission for Academic Degrees
and Titles of the Russian Federation.**

The journal is indexed:

DOAJ, Chemical Abstracts, Science Index, RSCI,
Ulrich's International Periodicals Directory

Editor-in-Chief:

Alla K. Frolkova – Dr. Sci. (Eng.), Professor, MIREA – Russian
Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus
Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018,
<http://orcid.org/0000-0002-9763-4717>,
frolkova_a@mirea.ru

Deputy Editor-in-Chief:

Valery V. Fomichev – Dr. Sci. (Chem.), Professor,
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian
Federation. Scopus Author ID 57196028937,
<http://orcid.org/0000-0003-4840-0655>,
fomichev@mirea.ru

Editorial staff:

Managing Editor	Cand. Sci. (Eng.) Galina D. Seredina
Science editors	Dr. Sci. (Chem.), Prof. Tatyana M. Buslaeva Dr. Sci. (Chem.), Prof. Anatolii A. Ischenko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Valery F. Korniyushko Dr. Sci. (Eng.), Prof. Anatolii V. Markov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Yuri P. Miroshnikov Dr. Sci. (Chem.), Prof. Vladimir A. Tverskoy
Desktop publishing	Larisa G. Semernya

86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russian Federation.
Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: seredina@mirea.ru

Registration Certificate ПИ № ФС 77-74580, issued on December 14, 2018
by the Federal Service for Supervision of Communications, Information
Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index of *Pressa Rossii*: **36924**

Редакционная коллегия

Абишева Зинеш Садыровна – академик Национальной Академии Наук Республики Казахстан, д.т.н., профессор, Институт металлургии и обогащения, Казахский национальный технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, abisheva_z@mail.ru.

Верёвкин Сергей Петрович – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, <https://orcid.org/0000-0002-0957-5594>, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Жижин Константин Юрьевич – член-корр. Российской академии наук (РАН), д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Иванов Игорь Владимирович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, ivanov_i@mirea.ru.

Кардона Карлос Ариэль – PhD, профессор Национального университета Колумбии, Манизалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Койфман Оскар Иосифович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, президент Ивановского государственного химико-технологического университета, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Крутько Эльвира Тихоновна – д.т.н., профессор Белорусского государственного технологического университета, Минск, Беларусь. Scopus Author ID 6602297257, ela_krutko@mail.ru.

Мирошников Анатолий Иванович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член Президиума РАН, председатель Президиума Пушкинского научного центра РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, aiv@ibch.ru.

Музафаров Азиз Мансурович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, aziz@ineos.ac.ru.

Editorial Board

Zinesh S. Abisheva – Academician at the National Academy of Sciences of Kazakhstan, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Institute of Metallurgy and Ore Beneficiation, K.I. Satpaev Kazakh National Research Technical University, Almaty, Kazakhstan. Scopus Author ID 6601954283, ResearcherID O-8453-2017, <http://orcid.org/0000-0002-4506-0694>, abisheva_z@mail.ru.

Sergey P. Verevkin – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, <https://orcid.org/0000-0002-0957-5594>, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Konstantin Yu. Zhizhin – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (RAS), Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701495620, ResearcherID C-5681-2013, <http://orcid.org/0000-0002-4475-124X>, kyuzhizhin@igic.ras.ru.

Igor V. Ivanov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 34770109800, ResearcherID I-5606-2016, <http://orcid.org/0000-0003-0543-2067>, ivanov_i@mirea.ru.

Carlos A. Cardona – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Oskar I. Koifman – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russian Federation. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Elvira T. Krut'ko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, Belarusian State Technological University, Minsk, Belarus. Scopus Author ID 6602297257, ela_krutko@mail.ru.

Anatolii I. Miroshnikov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the RAS, Member of the Presidium of the RAS, Chairman of the Presidium of the RAS Pushchino Research Center, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7006592304, ResearcherID G-5017-2017, aiv@ibch.ru.

Aziz M. Muzafarov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 7004472780, ResearcherID G-1644-2011, <https://orcid.org/0000-0002-3050-3253>, aziz@ineos.ac.ru.

Новаков Иван Александрович – академик РАН, д.х.н., профессор, президент Волгоградского государственного технического университета, Волгоград, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

Озерин Александр Никифорович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, ozerin@ispm.ru.

Пакканен Тапани – PhD, профессор, Департамент химии, Университет Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия.
Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Помбейро Армандо – академик Академии наук Лиссабона, PhD, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия.
Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

Пышный Дмитрий Владимирович – член-корр. РАН, д.х.н., профессор, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, pyshnyi@niboch.nsc.ru.

Сигов Александр Сергеевич – академик РАН, д.ф.-м.н., профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Тойкка Александр Матвеевич – д.х.н., профессор, Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация.
Scopus Author ID 6603464176, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

Трохимчук Анджей – д.х.н., профессор, Химический факультет Вроцлавского политехнического университета, Вроцлав, Польша.
Scopus Author ID 7003604847, andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.

Тсивадзе Аслан Юсуфович – академик РАН, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация.
Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

Ivan A. Novakov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, President of the Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation.
Scopus Author ID 7003436556, ResearcherID I-4668-2015, <http://orcid.org/0000-0002-0980-6591>, president@vstu.ru.

Alexander N. Ozerin – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials of the RAS, Moscow, Russian Federation.
Scopus Author ID 7006188944, ResearcherID J-1866-2018, <https://orcid.org/0000-0001-7505-6090>, ozerin@ispm.ru.

Tapani A. Pakkanen – PhD, Professor, Department of Chemistry, University of Eastern Finland, Joensuu, Finland.
Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Armando J.L. Pombeiro – Academician at the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, President of the Center for Structural Chemistry of the Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal.
Scopus Author ID 7006067269, ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

Dmitrii V. Pyshnyi – Corresponding Member of the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation.
Scopus Author ID 7006677629, ResearcherID F-4729-2013, <https://orcid.org/0000-0002-2587-3719>, pyshnyi@niboch.nsc.ru.

Alexander S. Sigov – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, President of MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation.
Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Alexander M. Toikka – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Institute of Chemistry, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.
Scopus Author ID 6603464176, ResearcherID A-5698-2010, <http://orcid.org/0000-0002-1863-5528>, a.toikka@spbu.ru.

Andrzej W. Trochimczuk – Dr. Sci. (Chem.), Professor, Faculty of Chemistry, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland.
Scopus Author ID 7003604847, andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl.

Aslan Yu. Tsivadze – Academician at the RAS, Dr. Sci. (Chem.), Professor, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation.
Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phyche.ac.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**Теоретические основы
химической технологии**

*Кабо Г.Я., Кабо Л.А., Карпушенкова Л.С.,
Блохин А.В.*
Энергоемкость углеводородов в жидком
и твердом состояниях

273

**Химия и технология
органических соединений**

*Егоров О.С., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я.,
Режаббаев М.Л., Афанасьева Е.Ю.,
Арзамасцев Е.В.*
Структура и биологическое действие аналогов
и производных биогенных полиаминов

287

**Химия и технология лекарственных
препаратов и биологически
активных соединений**

*Ахмедова Д.А., Шаталов Д.О., Иванов И.С.,
Айдакова А.В., Гербст А., Грайнер Л.,
Каплун А.П., Журбенко А.С., Кедик С.А.*
Применение микрофлюидного аппаратного
оснащения в синтезе производных
олигогексаметиленгуанидина

307

**Theoretical Bases of Chemical
Technology**

*Kabo G.J., Kabo L.A., Karpushenkava L.S.,
Blokhin A.V.*
Energy intensity of hydrocarbons in liquid
and solid states

**Chemistry and Technology
of Organic Substances**

*Egorov O.S., Borisova N.Yu., Borisova E.Ya.,
Rezhabbaev M.L., Afanas'eva E.Yu.,
Arzamastsev E.V.*
Structure and biological action of analogs
and derivatives of biogenic polyamines

**Chemistry and Technology
of Medicinal Compounds
and Biologically Active Substances**

*Akhmedova D.A., Shatalov D.O., Ivanov I.S.,
Aydakova A.V., Herbst A., Greiner L.,
Kaplun A.P., Zhurbenko A.S., Kedik S.A.*
The use of microfluidic hardware
in the synthesis of oligohexamethylene
guanidine derivatives

Пронина И.В., Мочалова Е.С., Ефимова Ю.А.,
Постников П.В.

Биологические функции кобальта,
токсикология и обнаружение в антидопинговом
контроле

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Акимова А.А., Ломовской В.А.,
Симонов-Емельянов И.Д.

Пенообразование растворов поливинилового
спирта с разной молекулярной массой в воде

Марков А.В., Тарасова К.С., Марков В.А.
Влияние релаксационных процессов
при деформировании на электрическое
сопротивление полипропиленовых
композитов с техническим углеродом

Химия и технология неорганических материалов

Васильева А.А., Глазунова Т.Ю.,
Терещенко Д.С., Лермонтова Э.Х.

Трифторацетат кальция:
новый структурный тип

Сарин В.А.

Использование 4-х кружного гониометра для
нейтронного и рентгеновского дифрактометра
при исследовании монокристаллов

Pronina I.V., Mochalova E.S., Efimova Yu.A.,
Postnikov P.V.

318 Biological functions of cobalt
and its toxicology and detection
in anti-doping control

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Akimova A.A., Lomovskoy V.A.,
Simonov-Emel'yanov I.D.

337 Aqueous polyvinyl alcohol solution foaming
at different molecular masses

Markov A.V., Tarasova K.S., Markov V.A.
Effect of relaxation processes during
deformation on electrical resistivity
of carbon black polypropylene
composites

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

Vasilyeva A.A., Glazunova T.Yu.,
Tereshchenko D.S., Lermontova E.Kh.

352 A novel calcium trifluoroacetate
structure

Sarin V.A.

363 Use of a 4-circle goniometer for neutron
and X-ray diffractometer in the study
of single crystals

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-273-286>



УДК 544.31:[665.753.2+546.26]

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Энергоемкость углеводородов в жидком и твердом состояниях

Г.Я. Кабо, Л.А. Кабо, Л.С. Карпушенкова[@], А.В. Блохин

Белорусский государственный университет, Минск, 220030 Беларусь

[@]Автор для переписки, e-mail: karpushenkava@bsu.by

Аннотация

Цели. Расширение сфер использования беспилотных летательных аппаратов требует поиска реактивных топлив с высокой энергоемкостью и физической плотностью на основе углеводородных материалов. Цель работы заключалась в проведении анализа влияния различных факторов на массовую энергоемкость углеводородов, необходимого для обоснования алгоритма поиска энергоемких структур C_nH_m .

Методы. Энергия сгорания рассчитывались с использованием аддитивных процедур. Расчеты проводились в программе MS Excel.

Результаты. В ходе проведенного анализа массовой энергоемкости углеводородов C_nH_m было установлено, что решающим фактором для достижения высоких значений массовой энергоемкости углеводородов является отношение m/n . При переходе от алициклических углеводородов к циклическим энергоемкость снижается, и данное снижение не компенсируется возникающей энергией напряжения. Предложена аддитивная схема, позволяющая с достаточной точностью предсказать молярный объем углеводородов для расчета объемных энтальпий сгорания.

Заключение. Термодинамический анализ показал, что максимальной массовой энергоемкостью обладают *n*-алканы, технология извлечения которых из нефтяных фракций хорошо отработана, уменьшение же содержания водорода в топливе приводит к снижению массовой энергоемкости. Одновременное достижение максимальных значений массовых и объемных энергоемкостей углеводородов представляется маловероятным. Возможно, одновременно более высокой массовой и объемной энергоемкостью будут обладать углеводороды с высоким значением m/n , содержащие 2, 3, 4, 5, 6-ти членные циклы и фенильные фрагменты.

Ключевые слова: углеводородное топливо, энергоемкость, полициклические углеводороды, массовая энтальпия сгорания, объемная энтальпия сгорания, аддитивные расчеты

Для цитирования: Кабо Г.Я., Кабо Л.А., Карпушенкова Л.С., Блохин А.В. Энергоемкость углеводородов в жидком и твердом состояниях. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):273–286. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-273-286>

RESEARCH ARTICLE

Energy intensity of hydrocarbons in liquid and solid states

Gennady J. Kabo, Lubov A. Kabo, Larisa S. Karpushenkava[@], Andrey V. Blokhin

Belarusian State University, Minsk, 220030 Belarus

[@]Corresponding author, e-mail: karpushenkava@bsu.by**Abstract**

Objectives. The increased use of unmanned aerial vehicles necessitates the search for jet fuels based on hydrocarbon materials with high energy intensity and physical density. The purpose of the work was to analyze the influence of various factors on the mass energy intensity of hydrocarbons. This analysis is required to substantiate the algorithm for locating energy-intensive C_nH_m structures.

Methods. Combustion energy was calculated using additive procedures. The calculations were performed using Microsoft Excel.

Results. During the analysis of the mass energy intensity of C_nH_m hydrocarbons, the m/n ratio was discovered to be the decisive factor for achieving high values of the mass energy intensity of hydrocarbons. The energy intensity decreases when moving from alicyclic to cyclic hydrocarbons, and this decrease is not compensated by the production of strain energy. An additive scheme that allows the molar volume of hydrocarbons to be predicted with sufficient accuracy is proposed for calculating the volumetric enthalpies of combustion.

Conclusions. According to the thermodynamic analysis, *n*-alkanes have the highest mass energy intensities. The technology for extracting *n*-alkanes from oil fractions is well developed, and a decrease in the hydrogen content in the fuel results in a decrease in the mass energy intensity. It appears improbable that the mass and volumetric energy intensities of hydrocarbons seem will reach their maximum values simultaneously. Hydrocarbons that have a high m/n value, 2, 3, 4, 5, 6-membered rings, and phenyl fragments may have relatively high mass and volumetric energy intensities at the same time.

Keywords: hydrocarbon fuel, energy intensity, polycyclic hydrocarbons, mass enthalpy of combustion, volumetric enthalpy of combustion, additive calculations

For citation: Kabo G.J., Kabo L.A., Karpushenkava L.S., Blokhin A.V. Energy intensity of hydrocarbons in liquid and solid states. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):273–286 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-273-286>

Углеводороды C_nH_m в конденсированных состояниях (жидкость, кристалл) являются эффективными горючими для реактивных двигателей благодаря высокой энергоемкости и комплексу других физико-технических характеристик [1]. Ключевые параметры при оценке перспектив использования углеводородов в качестве горючего для воздушно-реактивных двигателей (РД) – массовые и объемные энтальпии сгорания $\Delta_c H^\circ(C_nH_m)$, МДж·кг^{–1}, $\Delta_c H^\circ(C_nH_m)$, МДж·дм^{–3}, углеводородов. Технически реализованы ракетные двигатели с горючим на основе нефтяных фракций Т-1, Т-6 и синтетических

углеводородов, содержащих трех, четырехчленные циклы в структуре молекул [2, 3]. Считается [2], что энергия напряженных циклов C_3 , C_4 в молекулах углеводородов выделяется в виде дополнительной энергии при их сгорании.

Известны методы прогнозирования физико-химических свойств углеводородов, основанные на классической теории строения молекул [4, 5], но нет четко сформулированных правил или алгоритма для поиска энергоемких соединений. Поэтому поиск энергоемких веществ ведется интуитивно, и некоторые из производимых в промышленных масштабах

углеводородов – синтин (1-метил-1,2-дициклопропилициклопропан), боктан (бициклобутан) [6] и тому подобные – не обладают максимальной энергоемкостью, хотя методики и технологии их синтеза сложны и стоимость их высока [3].

В этой работе представлен анализ влияния различных факторов на массовую энергоемкость углеводородов, необходимый для обоснования возможного алгоритма поиска энергоемких структур C_nH_m .

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА МАССОВУЮ ЭНЕРГОЕМКОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ C_nH_m

Априори можно предположить, что основными факторами, определяющими энергоемкость горючих, не в порядке их значимости будут:

1. Фазовое состояние углеводородов (кристалл (кр.), жидкость (ж.));
2. Элементный состав C_nH_m , то есть соотношение m/n , либо массовая доля водорода в углеводороде;
3. Структурные особенности молекул C_nH_m : наличие двойных связей, циклов различных размеров.

Для исследования влияния перечисленных факторов на массовую энергоемкость C_nH_m использованы значения $\Delta_c H^B$ (298.15 K, ж., кр.) высшей энтальпии сгорания 95 углеводородов C_6H_m – $C_{12}H_m$ различного состава и строения из базы данных National Institute of Standards and Technology (NIST, США)¹ и их энтальпий плавления из справочников [7, 8]. Низшие теплоты сгорания вычислены из соотношения (1):

$$\Delta_c H^H(298.15 K, C_nH_m, \text{ж., кр.}) = \Delta_c H^B(298.15 K, C_nH_m, \text{ж., кр.}) + \frac{m}{2} \Delta_{\text{vap}} H^\circ(298.15 K, H_2O), \quad (1)$$

где энтальпия испарения воды¹ $\Delta_{\text{vap}} H^\circ(298.15 K, H_2O) = 44.0 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Проведен анализ разности энтальпий сгорания различных углеводородов в кристаллическом и жидком состояниях с целью установления доли энтальпии плавления в энтальпии сгорания. Энтальпии фазовых переходов плавления углеводородов существенно нерегулярны и даже для родственных соединений могут различаться в 2–5 раз. Это в значительной мере определяется существованием твердофазных переходов, в том числе и связанных с образованием пластических кристаллов, в которых снимаются запреты на переориентации молекул в узлах кристаллических решеток [9–11]. Для энтальпий плавления не существует простых корреляций со значениями температур плавления (T_{fus}) типа правила Труттона: $\frac{\Delta_{\text{fus}} H^\circ(T_{\text{fus}})}{T_{\text{fus}}} \neq \text{const}$. Оценки

отношений $\frac{\Delta_{\text{fus}} H^\circ(T_{\text{fus}})}{\Delta_c H^\circ(298.15 K)}$ для C_nH_m позволяют утверждать, что в большинстве случаев эта величина лежит в пределах 0.1–0.5% и сопоставима с величинами возможных отклонений (C_nH_m) в измерениях для однотипных образцов различных авторов. Таким образом, можно считать, что массовая энергоемкость C_nH_m практически не зависит от того, в каком фазовом конденсированном состоянии находится углеводород: жидком либо твердом. Однако от фазового состояния веществ существенно зависит их плотность, объемная энергоемкость горючих и многие другие свойства, определяющие конструкции реактивных двигателей и их тактико-технические характеристики.

Изучение влияния состава углеводородов C_nH_m на массовую энергоемкость проводили в рамках классической теории строения молекул [4, 5]. Отметим, что величина стандартной энтальпии сгорания увеличивается с увеличением массовой доли водорода в молекулах (рис. 1). В соответствии с

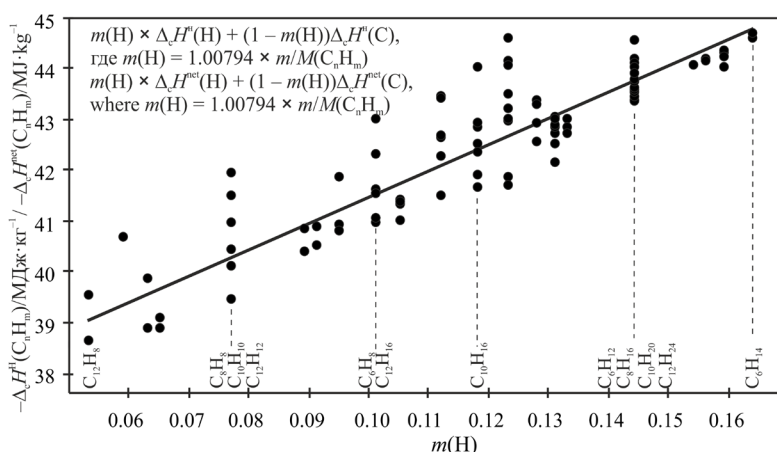


Рис. 1. Зависимость массовой энтальпии сгорания углеводородов $\Delta_c H^H(C_nH_m, 298.15 K)$, МДж·кг⁻¹ от массовой доли водорода $m(H)$ в веществе.

Fig. 1. Dependence of the mass enthalpy of combustion of hydrocarbons, $\Delta_c H^H(C_nH_m, 298.15 K)$ MJ·kg⁻¹ on the mass fraction of hydrogen $m(H)$ in the compound.

¹ NIST Chemistry Webbook. <https://webbook.nist.gov/chemistry/>. Дата обращения: 20.05.2021 [Accessed May 20, 2021].

принципами классификации эффективных атомов по Татевскому [4, 5] род атомов определяется по химической индивидуальности – зарядом ядер. Поэтому в первом приближении высшие и низшие молярные энтальпии сгорания углеводородов могут быть представлены в виде (2):

$$\Delta_c H^{B,H}(C_n H_m, 298.15 \text{ K}, \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}) = n\Delta_c H^{B,H}(C) + m\Delta_c H^{B,H}(H), \quad (2)$$

где n и m – числа атомов углерода и водорода в молекулах; $\Delta_c H^{B,H}(C)$ и $\Delta_c H^{B,H}(H)$ – доли энтальпий сгорания, приходящиеся на соответственные эффективные атомы. Численные значения аддитивных вкладов $\Delta_c H^{B,H}(C)$ и $\Delta_c H^{B,H}(H)$ (кДж·моль⁻¹) вычислены методом наименьших квадратов из системы 95 уравнений для $(C_n H_m, 298.15 \text{ K})$, заимствованных из базы данных NIST углеводородов $C_n H_m$ с $n = 6, 8, 10, 12$ и различными отношениями m/n , что предполагает разнообразие структурных особенностей углеводородов различных классов: алканов, алкенов, циклоалканов, полициклоалканов и ароматических соединений. Хотя выбор веществ был достаточно произвольным, предпочтения отдавались веществам, для которых декларируемая экспериментальная погрешность $\Delta_c H^\circ(C_n H_m, 298.15 \text{ K})$ была наименьшей.

Для массовых энтальпий сгорания справедливо соотношение (3):

$$\Delta_c H^{B,H}(C_n H_m, 298.15 \text{ K}) = m_C \Delta_c H^{B,H}(C) \frac{\text{МДж}}{\text{кг}} + m_H \Delta_c H^{B,H}(H) \frac{\text{МДж}}{\text{кг}}, \quad (3)$$

где m_C и m_H – массы соответствующих атомов в 1 кг (г) углеводорода $C_n H_m$, то есть $m_C + m_H = 1 \text{ кг (1 г)}$.

Значения аддитивных вкладов для молярных и массовых энтальпий сгорания приведены в табл. 1.

Отклонения расчетных $\Delta_c H^{B,H}(C_n H_m)$ от экспериментальных величин в среднем составляет $|\delta|_{\text{ср.}} \approx 1.1\%$. Для 6 из 95 углеводородов эта разница превышает $3 \times |\delta|_{\text{ср.}}$.

Это свидетельствует об удовлетворительной возможности прогнозирования $\Delta_c H^{B,H}(C_n H_m)$ на основе простейшей квалификации по роду эффективных атомов. Дополнительным подтверждением эффективности прогнозирования $\Delta_c H^{B,H}(C_n H_m)$ на основе соотношений (1) и (2) может служить сопоставление низших массовых энтальпий сгорания хорошо охарактеризованных углеводородных горючих (табл. 2).

Поскольку отношение вкладов атомов в низшую массовую энтальпию сгорания $\Delta_c H^H(C_n H_m, \text{МДж}\cdot\text{кг}^{-1})$ составляет $\Delta_c H^H(H) : \Delta_c H^H(C) = 87.977 : 36.275$, то наибольшую энергоемкость должны иметь углеводороды с наибольшими значениями $\frac{m_H}{m_C}$ (с большей массовой долей водорода) (рис. 1). Этот параметр изменяется от 0.335 для метана и до $2.77 \cdot 10^{-3}$ для гидрида фуллерена $C_{60}H_2$.

Все отмеченные закономерности практически не зависят от фазового состояния (жидкость, кристалл) углеводородов и в расчетах не наблюдалось заметных систематических отклонений для $C_n H_m$ в твердом состоянии.

Влияние строения молекул на массовую энергоемкость веществ определялось в соответствии с классической теорией строения молекул [4, 5]. В соответствии с принципами Татевского [4, 5] эффективные атомы в молекулах классифицируются на виды по валентному состоянию и ближайшему окружению.

В алканах с учетом первого окружения существует 4 вида эффективных атомов углерода:

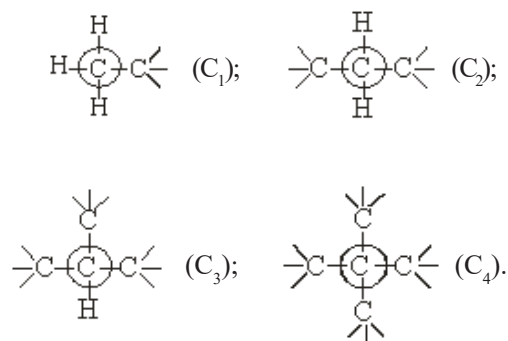


Таблица 1. Инкременты энтальпий сгорания атомов C и H для углеводородов $C_n H_m$
Table 1. Increments of the enthalpies of combustion of C and H atoms in $C_n H_m$ hydrocarbons

$-\Delta_c H^B(C), \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{gross}}(C), \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H^B(H), \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{gross}}(H), \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H^H(C), \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{net}}(C), \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H^H(H), \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{net}}(H), \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
435.687	110.675	435.687	88.675
$-\Delta_c H^B(C), \text{МДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{gross}}(C), \text{MJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H^B(H), \text{МДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{gross}}(H), \text{MJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H^H(C), \text{МДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{net}}(C), \text{MJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	$-\Delta_c H^H(H), \text{МДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ $-\Delta_c H^{\text{net}}(H), \text{MJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
36.275	109.83	36.275	87.977

Таблица 2. Низшие массовые энтальпии сгорания некоторых углеводородных горючих
Table 2. The net mass enthalpies of combustion of some hydrocarbon fuels

№	Горючее C_nH_m Combustible C_nH_m	$M, \text{г} \cdot \text{моль}^{-1}$ $M, \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$	$\frac{m_H}{m_C}$ $\frac{m_H}{m_C}$	$-\Delta_c H^H, \text{МДж} \cdot \text{кг}^{-1}, \text{эксп.}$ $-\Delta_c H^{\text{net}}, \text{MJ} \cdot \text{kg}^{-1}, \text{exp.}$	$-\Delta_c H^H, \text{МДж} \cdot \text{кг}^{-1}, \text{расчет.}$ $-\Delta_c H^{\text{net}}, \text{MJ} \cdot \text{kg}^{-1}, \text{calc.}$
1	T-6 $C_{13.51}H_{25.34}$ T-6 $C_{13.51}H_{25.34}$	187.5057	$\frac{0.136}{0.864}$	43.15 ¹	43.30
2	ди- α -Метилстирол $C_{18}H_{20}$ α -Methylstyrene dimer $C_{18}H_{20}$	236.3514	$\frac{0.0853}{0.9147}$	40.2 ¹	40.7
3	Антрацен $C_{14}H_{10}$ Anthracene $C_{14}H_{10}$	178.2292	$\frac{0.0566}{0.9434}$	39.9 ¹	39.2
4	Толуол C_7H_8 Toluene C_7H_8	92.1354	$\frac{0.0875}{0.9125}$	40.96 ¹	40.8

¹ NIST Chemistry Webbook (см. стр. 275).

Яровой [5] вычислил численные значения вкладов $\Delta\Delta_c H^B(C_i)$ 4 видов эффективных атомов C_i ($i = 1-4$) для расчетов высших энтальпий сгорания алканов (табл. 3). В табл. 3 приведены также значения аналогичных аддитивных инкрементов $\Delta\Delta_c H^{B*}(C_i)$, рассчитанные на основании результатов данной работы как суммы (4):

$$-\Delta\Delta_c H^{B*}(C_i) = \Delta_c H^B(C) + (4-i)\Delta_c H^B(H), \quad (4)$$

где i – вид эффективного атома ($i = 1-4$); $\Delta_c H^B(C)$ – инкремент энтальпии сгорания атома C (табл. 1); $\Delta_c H^B(H)$ – инкремент энтальпии сгорания атома H (табл. 1).

Результаты расчетов $\Delta\Delta_c H^{B*}(C_i)$ по уравнению (4) удовлетворительно согласуются с соответствующими величинами Ярового [5] (табл. 3).

Это косвенным образом свидетельствует о том, что разница в энтальпиях сгорания изомеров алканов должна быть небольшой. Действительно, максимальные значения отношений энтальпии изомеризации к энтальпии сгорания в конденса-

рованных состояниях составляют для изомеров гексана 0.43%, гептана 0.38%, октана 0.29% [12]. При этом максимальной энтальпией сгорания практически всегда характеризуются n -алканы. Исключения могут существовать для сильно разветвленных углеводородов с дополнительными стерическими эффектами. Например, по данным NIST, $\Delta_c H^B(n-C_{14}H_{30}) = -9399.83 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, а $\Delta_c H^B(2,2,3,3,5,5,6\text{-гептаметилгептана}) = -9413.60 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ($\Delta\Delta_c H^B(C_{14}H_{30}) \approx 0.15\%$).

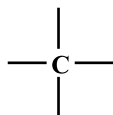
Таким образом, следует признать, что изомерия алканов и алкильных групп мало влияет на массовую энергоёмкость углеводородов.

На величину энтальпии сгорания углеводородов также оказывают влияние валентные состояния и «цикличность» эффективных C-атомов. Нами было показано [9, 13, 14], что универсальность аддитивных расчетов физико-химических свойств достигается введением параметра «цикличность» эффективного атома, который определяется размером и способом соединения циклов. При этом число типов эффективных атомов углерода возрастает до 6:

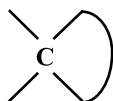
Таблица 3. Вклады эффективных атомов $\Delta\Delta_c H^B(C_i)$ и $\Delta\Delta_c H^{B*}(C_i)$ в энтальпии сгорания алканов**Table 3.** Contributions of $\Delta\Delta_c H^{\text{gross}}(C_i)$ and $\Delta\Delta_c H^{\text{gross}*}(C_i)$ of the effective atoms to the enthalpy of combustion of alkanes

№	Атом Atom	$-\Delta\Delta_c H^B(C_i), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ [5] $-\Delta\Delta_c H^{\text{gross}}(C_i), \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [5]	$-\Delta\Delta_c H^{B*}(C_i), \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}, \text{эта работа}$ $-\Delta\Delta_c H^{\text{gross}*}(C_i), \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}, \text{this work}$	$ \delta _{\text{cp}}, \%$ $ \delta _{\text{mean}}, \%$
1	C_1	770.45	767.71	0.36
2	C_2	645.98	657.04	0.31
3	C_3	535.51	546.36	1.27
4	C_4	421.32	435.69	3.4

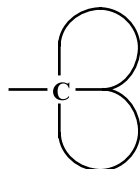
C – ациклические



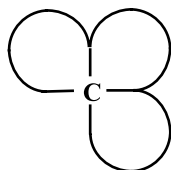
C^{C^I} – моноциклические



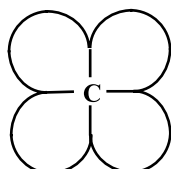
$C^{C^I, C^{II}}$ – бициклические



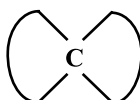
$C^{C^I, C^{II}, C^{III}}$ – трициклические



$C^{C^I, C^{II}, C^{III}, C^{IV}}$ – тетрациклические



$C^{S-C^I, C^{II}}$ – спироциклические



Двойные связи условно следует считать двучленными циклами. Естественно, при такой классификации эффективных атомов существенно возрастает количество необходимых аддитивных констант. Упростить возможность прогнозирования энтальпии сгорания ($C_n H_m$, 298 К) можно, используя обобщенные параметры энергии напряжения циклов, которые определяются для моноциклических соединений как

$$E_i = \Delta_c H^B(C_n H_m)_{\text{эксперимент}} - \Delta_c H^B(C_n H_m)_{\text{расчет}} \quad (5)$$

В этом соотношении $\Delta_c H^B(C_n H_m)_{\text{расчет}}$ рассчитывается по соответствующим вкладам для ненатяженных соединений в состоянии идеального газа по Бенсону [15] или по Татевскому, Яровому [4, 5]. Энергии напряжения циклических углеводородов детально исследованы Козиной и соавторами [16] и Колесовым [17]. В [16] справедливо отмечена условность величины E_i , а в [17] показано, что E_i мало зависят от числа алкильных заместителей в циклических соединениях. Численные значения E_i в циклических соединениях в состоянии идеальных газов приведены в табл. 4.

Соотношения, аналогичные (5) были использованы нами для расчета условных энергии напряжения E_i^* для моноциклических углеводородов в жидком состоянии

$$E_i^* (\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}) = \Delta_c H^B(C_n H_m)_{\text{ж., эксперимент}} - \Delta_c H^B(C_n H_m)_{\text{ж., расчет}} \quad (6)$$

Расчетное значение энтальпии сгорания жидких углеводородов определялось по выражению (7) с использованием данных табл. 1, с учетом того, что инкременты для жидкого и кристаллического состояния мы считаем практически неразличимыми по величине:

$$\Delta_c H^B(C_n H_m, \text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1})_{\text{ж., расчет}} = n \Delta_c H^B(C)_{\text{ж.}} + m \Delta_c H^B(H)_{\text{ж.}} \quad (7)$$

Результаты расчетов E_i^* , а также изменение энергии напряжения цикла при переходе от жидкого к газообразному состоянию $\Delta_r E_i$, приведены в табл. 4.

Эффективные энергии напряжения циклов жидких углеводородов меньше соответствующих величин для соединений в состоянии идеального газа на 35–45 кДж·моль⁻¹. Пяти- и шестичленные соединения даже стабильнее их ациклических аналогов. Отмеченные эффекты энергетической стабилизации циклических соединений в жидком состоянии вероятнее всего связаны с процессами, ведущими к увеличению плотности жидкостей благодаря уменьшению собственного объема молекул и увеличению межмолекулярного взаимодействия.

При образовании каждого нового цикла или двойной связи соединение теряет два атома водорода, что приводит к уменьшению молярной энергоемкости на $2 \times (-110.675)$ кДж·моль⁻¹ (табл. 1) и не компенсируется энергией напряжения циклов даже для наиболее напряженных циклопропановых углеводородов (табл. 4).

Энергия напряжения циклов для полициклических (E_i^{**} , табл. 5) соединений может существенно отличаться от таковой для моноциклических (E_i^* , табл. 4).

Для полициклических соединений $C_n H_m$ число циклов

$$n_{i, \text{цикл.}} = \frac{2n + 2 - m}{2}, \quad (8)$$

а молярная высшая теплота сгорания может быть рассчитана как:

$$\Delta_c H^B(C_n H_m) = n \Delta_c H^B(C) + m \Delta_c H^B(H) + \sum_{i=2}^6 n_{i, \text{цикл.}} \times E_i^{**}, \quad (9)$$

где E_i^{**} – эффективная энергия напряжения для циклов $i = 2, 4, 5, 6$ в жидком состоянии. Аналогично рассчитывается низшая теплота сгорания.

Таблица 4. Энергии напряжения E_i и эффективные (условные) энергии напряжения E_i^* циклических углеводородов [13, 16]
 Table 4. E_i strain energies and E_i^* effective (conventional) strain energies of cyclic hydrocarbons [13, 16]

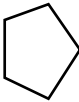
№	Тип цикла Cycle type	E_p ид. газ, кДж·моль ⁻¹ E_p id. gas, kJ·mol ⁻¹	E_i^* , жидкость, кДж·моль ⁻¹ E_i^* , liquid, kJ·mol ⁻¹	$\Delta_r^* E_i$, кДж·моль ⁻¹ $\Delta_{\text{gas}}^{\text{liq}} E_i$, kJ·mol ⁻¹
1		-93.5	-47.9	45.6
2		-115.5	-80.1	35.4
3		-111.3	-67.5	43.8
4		-25.1	9.3	34.4
5		-0.8	34.3	35.1

Таблица 5. Инкременты для расчета $\Delta_c H^{\text{B,H}}$ (298.15 K)
 Table 5. Increments for $\Delta_c H^{\text{gross,net}}$ (298.15 K) values calculation

$\Delta_c H^{\text{B,H}}$ (298.15 K) $\Delta_c H^{\text{gross,net}}$ (298.15 K)	кДж·моль ⁻¹ kJ·mol ⁻¹		МДж·кг ⁻¹ MJ·kg ⁻¹	
	высшие gross	низшие net	высшие gross	низшие net
$\Delta_c H(\text{C})$	432.57	432.57	36.87	36.87
$\Delta_c H(\text{H})$	111.69	89.69	106.16	84.33
E_2^{**}	-50.67	-50.67	-1.81	-1.81
E_3^{**}	-79.87	-79.87	-1.90	-1.90
E_4^{**}	-76.87	-76.87	-1.37	-1.37
E_5^{**}	1.63	1.63	0.023	0.023
E_6^{**}	31.50	31.50	0.374	0.374
$E_{\text{бенз.}}^{**} / E_{\text{benz.}}^{**}$	35.37	35.37	0.453	0.453

На основе соотношения (9) методом наименьших квадратов вычислены новые значения аддитивных постоянных $\Delta_c H^{\text{B,H}}$ (C) и $\Delta_c H^{\text{B,H}}$ (H), E_i^{**} (табл. 5), которые позволили снизить погрешность расчетов в среднем до $|\delta|_{\text{ср.}} = 0.4\%$ для всех 95 соединений рабочей базы данных.

При расчете аддитивных констант E_i^{**} , МДж·кг⁻¹ (кДж·г⁻¹) было принято, что

$$E_i^{**} (\text{МДж} \cdot \text{кг}^{-1}) = \frac{E_i^{**} (\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1})}{M(\text{CH}_2) \times i}, \quad (10)$$

а для бензольного (фенильного) цикла

$$E_{\text{бенз.}}^{**} (\text{МДж} \cdot \text{кг}^{-1}) = \frac{E_{\text{бенз.}}^{**} (\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1})}{M(\text{C}_6\text{H}_6)}. \quad (11)$$

Эффективность соотношения (9) иллюстрируется расчетом энергоемкости 11 веществ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ (табл. 6). Расчетные значения энтальпий сгорания получены с использованием данных табл. 5. Средняя погрешность расчетов составила 0.34%, что следует считать хорошим результатом для простой аддитивной процедуры.

Это же соотношение (9) можно использовать для расчета $\Delta_c H^{\text{B}}(\text{C}_n\text{H}_m)$ клеточных углеводородов со структурой выпуклых многогранников с подсчетом числа циклов-граней по формуле Эйлера:

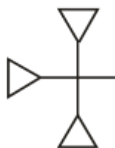
$$n_{\text{цикл.}} = n_{ij} - n + 2, \quad (12)$$

где n_{ij} – число связей С–С (ребер), n – число атомов (вершин), $n_{\text{цикл.}}$ – число циклов (граней).

Таблица 6. Экспериментальные и расчетные значения высшей энтальпии сгорания ($-\Delta_c H^B$) углеводородов $C_{10}H_{16}$
 Table 6. Experimental and calculated values of the gross enthalpy of combustion ($-\Delta_c H^{\text{gross}}$) of $C_{10}H_{16}$ hydrocarbons

№	Соединение Compounds	$-\Delta_c H^B$, эксп. ¹ $-\Delta_c H^{\text{gross}}$, exp. ¹	Расчет Calculations		$-\Delta_c \Delta_{\text{эсп.}}^{\text{теор.}} H^B$ $-\Delta_c \Delta_{\text{эсп.}}^{\text{теор.}} H^{\text{gross}}$
			Формула Equation	$-\Delta_c H^B$ $-\Delta_c H^{\text{gross}}$	кДж·моль ⁻¹ kJ·mol ⁻¹ δ , %
1	транс-1-Метил-1,2-дициклопропил- циклопропан (синтин), ж. <i>trans</i> -1-Methyl-1,2 dicycloporyl- cyclopropane (syntin), liq.	6353.7 [18]	$10\Delta_c H^B(C) + 16\Delta_c H^B(H) + 3E_3^{**}$	6352.4	1.4 0.02
2	Адамантан, кр. Adamantane, cr.	6033.1	$10\Delta_c H^B(C) + 16\Delta_c H^B(H) + 3E_6^{**}$	6018.2	14.9 0.25
3	Лимонен, ж. Limonene, liq.	6128.3	$10\Delta_c H^B(C) + 16\Delta_c H^B(H) + 2E_2^{**} + E_6^{**}$	6182.6	-54.3 0.89
4	α-Пинен, ж. α-Pinene, liq.	6205.0	$10\Delta_c H^B(C) + 16\Delta_c H^B(H) + E_2^{**} + E_4^{**} + E_6^{**}$	6208.8	-3.8 0.06
5	β-Пинен, ж. β-Pinene, liq.	6214.1	$10\Delta_c H^B(C) + 16\Delta_c H^B(H) + E_2^{**} + E_4^{**} + E_6^{**}$	6208.8	5.3 0.09
6	Камфен, кр. Camphene, cr.	6146	$10\Delta_c H^B(C) + 16\Delta_c H^B(H) + E_2^{**} + 2E_5^{**}$	6160.2	-14.2 0.23

Таблица 6. Окончание
Table 6. Continued

№	Соединение Compounds		$-\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}$, эксп. ¹ $-\Delta_{\text{с}} H^{\text{gross}}$, exp. ¹	Расчет Calculations		$-\Delta_{\text{с}} \Delta_{\text{эксп.}} H^{\text{B}}$ $-\Delta_{\text{с}} \Delta_{\text{сч.}} H^{\text{gross}}$	
				Формула Equation	$-\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}$ $-\Delta_{\text{с}} H^{\text{gross}}$	кДж·моль ⁻¹ kJ·mol ⁻¹	$ \delta $, %
7	3-Карен, кр. 3-Carene, cr.		6192.2	$10\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{C}) + 16\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{H}) + E_2^{**} + E_3^{**} + E_6^{**}$	6211.8	-19.6	0.32
8	Трициклен, кр. Tricyclene, cr.		6146.7	$10\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{C}) + 16\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{H}) + E_3^{**} + 2E_5^{**}$	6189.4	-42.7	0.69
9	Пергидротрихинанен, кр. Perhydrotriquinacene, cr.		6062.8	$10\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{C}) + 16\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{H}) + 3E_5^{**}$	6107.9	-45.1	0.74
10	Трициклопропилметан ж. Tricyclopropylmethane, liq.		6380.8	$10\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{C}) + 16\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{H}) + 3E_3^{**}$	6352.4	28.5	0.45
11	4,7-Метано-1Н-инден октагидро-, кр. 4,7-Methano-1H-indene, octahydro-, cr.		6109	$10\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{C}) + 16\Delta_{\text{с}} H^{\text{B}}(\text{H}) + 3E_5^{**}$	6107.9	1.1	0.02
$ \delta _{\text{ср.}}$ $ \delta _{\text{mean}}$							0.34

¹ NIST Chemistry Webbook (см. стр. 275).

Например:

1. Кубан C_8H_8 представляет собой совокупность ($n_{\text{цикл.}} = 12 - 8 + 2 = 6$) шести четырехчленных циклов. Тогда

$$\Delta_c H^B(C_8H_8, \text{кр.}) = 8 \Delta_c H^B(C) + 8 \Delta_c H^B(H) + 6 E_4^{**} = -4815.3 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}, \quad (13)$$

что на $17.97 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ ($\sim 0.4 \%$) меньше экспериментальной величины (NIST) для кристалла.

2. Структура фуллерена C_{60} состоит из 12 пятичленных и 20 бензольных циклов (см. ниже). Тогда

$$\Delta_c H^B(C_{60}, \text{кр.}) = 60 \Delta_c H^B(C) + 12 E_5^{**} + 20 E_{\text{бенз.}}^{**} = -25277 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}, \quad (14)$$

что от экспериментальной величины энтальпии сгорания для фуллерита C_{60} $\Delta_c H^B(C_{60}, \text{кр.}) = -25956 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ [19] отличается примерно на 2.8% . Естественно, клеточное напряжение должно быть индивидуальной характеристикой углеводородов – тетраэдров, призматов, икосаэдров и тому подобных [20], но, вероятно, клеточное напряжение не будет превышать $\sim 1\%$ от величины $\Delta_c H^B(C_n H_m, \text{конд.})$, $\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Особую группу углеводородов представляют производные бензола. В жидком бензоле вследствие эффектов сопряжения повышается энергетическая стабильность. Это сопровождается уменьшением геометрических размеров молекулы и повышением плотности жидкости. Так, плотность n -гексана равна $0.655 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$, циклогексана – $0.7785 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$, бензола – $0.8790 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$ [7]. Среднее значение энергии стабилизации фенильного фрагмента, по нашей оценке, $E_{\text{бенз.}}^{**} = 35.37 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Тогда окончательная формула для расчетов массовой (молярной) энтальпии сгорания

$$\Delta_c H^B(C_n H_m) = n \Delta_c H^B(C) + m \Delta_c H^B(H) + \sum n_{i, \text{цикл.}} E_i^{**} + n_{\text{бенз.}} E_{\text{бенз.}}^{**}, \quad (15)$$

где $n_{\text{бенз.}}$ – число бензольных циклов в молекуле $C_n H_m$.

ОБЪЕМНАЯ ЭНЕРГОЕМКОСТЬ УГЛЕВОДОРОДОВ $C_n H_m$ $\Delta_c H(C_n H_m) \text{ МДж} \cdot \text{дм}^{-3} (\text{кДж} \cdot \text{см}^{-3})$

Объемная энергоемкость углеводородов также является важнейшей характеристикой реактивных горючих. Для ее прогнозирования могут быть использованы различные теоретически обоснованные процедуры вычисления плотностей или молекулярных объемов веществ в конденсированных фазах [5, 21–24]. Для реализации основной задачи этой

работы вероятнее всего целесообразно применение упрощенных аддитивных процедур, аналогичных использованным ранее для расчетов массовых энергоемкостей. Физически оправданным представляется положение об аддитивности молекулярных объемов углеводородов, которое приближенно можно представить в виде (16):

$$V_m(C_n H_m) \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1} = n V_m(C) + m V_m(H) + \sum n_{i, \text{цикл.}} V_i + n_{\text{бенз.}} V_{\text{бенз.}}, \quad (16)$$

где $V_m(C)$ и $V_m(H)$ – молярные объемы атомов С и Н углеводородов, а V_i – параметры, учитывающие влияние циклов (двойных связей) в молекулах на $V_m(C_n H_m)$.

Тогда объемную энергоемкость углеводородов можно вычислить как (17):

$$\frac{\Delta_c H^{B,H}(C_n H_m) \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}}{V_m(C_n H_m) \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}} = \Delta_c H^{B,H}(C_n H_m) \text{ кДж} \cdot \text{см}^{-3}, \quad (17)$$

или (18)

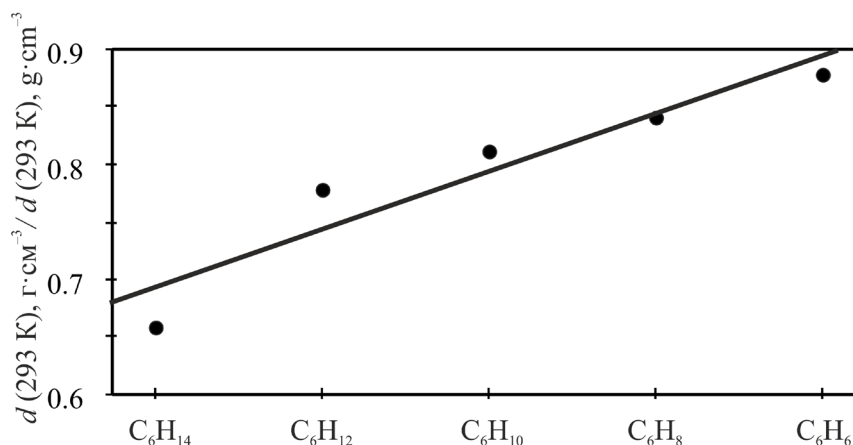
$$\frac{n \Delta_c H(C) + m \Delta_c H(H) + \sum n_{i, \text{цикл.}} E_i^{**} + n_{\text{бенз.}} E_{\text{бенз.}}^{**}}{n V_m(C) + m V_m(H) + \sum n_{i, \text{цикл.}} V_i + n_{\text{бенз.}} V_{\text{бенз.}}} = \Delta_c H(C_n H_m) \text{ кДж} \cdot \text{см}^{-3}. \quad (18)$$

Вычисление аддитивных постоянных молекулярных объемов выполнено на основании значений $d^{20} \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$ по данным [7] для 75 жидких углеводородов $C_n H_m$ с $n = 6-16$ и различными структурами молекул. В первом варианте вычислений методом наименьших квадратов получены величины $V_m(C)$, $V_m(H)$ и V_i (табл. 7), воспроизводящие экспериментальные величины со средней абсолютной погрешностью $|\delta|_{\text{ср.}} = 0.89\%$, но при этом физический смысл полученных констант, особенно $V_m(C) = -16.618 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ трудно объяснить.

Во втором варианте расчета было использовано значение объема атома водорода $V(H) = (2.0 \times 10^{-8})^3 \text{ см}^3$, полученное Аскадским и Матвеевым [21]. Этой величине соответствует $V'_m(H) = 1.205 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$. Если принять, что для молекулярных жидкостей плотность упаковки $K \approx 0.6$, то $V_m(H) \approx 2.0 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$. Другие значения $V_m(C)$ и V_i приведены в табл. 7 и воспроизводят значения со средним относительным отклонением $|\delta|_{\text{ср.}} = 3.79\%$. Образование цикла за счет потери двух атомов Н сопровождается уменьшением молярного объема примерно на $-2V_m(H) = 4 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ на каждый цикл.

Таблица 7. Аддитивные константы для вычисления молекулярных объемов $V_m(C_nH_m)$ Table 7. Additive constants for calculating molecular volumes $V_m(C_nH_m)$

$V_m, \text{см}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ $V_m, \text{см}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$	$V_m(\text{C})$ $V_m(\text{C})$	$V_m(\text{H})$ $V_m(\text{H})$	V_2 V_2	V_3 V_3	V_4 V_4	V_5 V_5	V_6 V_6	$V_{\text{бенз.}}$ $V_{\text{benz.}}$	$ \delta _{\text{ср.}}$ $ \delta _{\text{mean}}$
I	-16.62	16.41	24.74	22.89	20.00	15.17	12.08	91.90	0.89
II	15.34	2.0	1.7	-0.13	-1.65	-11.42	-26.06	-26.57	3.79

Рис. 2. Зависимость плотности углеводородов от состава при $n = 6$ по данным [7] (гексан, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, бензол).Fig. 2. Dependence of the density of hydrocarbons (hexane, cyclohexane, cyclohexene, 1,3-cyclohexadiene, and benzene) on the composition at $n = 6$ according to [7].

Для моноциклических углеводородов C_nH_{2n} уменьшение молекулярного объема, и соответственно, увеличение плотности тем больше, чем больше размеры цикла при $i = 2-6$, так как $V_2 > V_3 > V_4 > V_5 > V_6$.

На рис. 2 сопоставлены плотности (d , $\text{г} \cdot \text{см}^{-3}$) углеводородов C_nH_m при $n = 6$. Из данных рисунка следует, что для углеводородов потеря каждой пары атомов водорода приводит к увеличению плотности.

Таким образом, одновременное достижение максимальных значений массовых и объемных энергоёмкостей углеводородов представляется маловероятным, а процедура оптимизации затруднительна. Возможно, одновременно более высокой массовой и объемной энергоёмкостью будут обладать углеводороды с высоким значением m/n и содержащие 4, 5, 6-тичленные циклы в структуре молекул C_nH_m .

Объемную энергоёмкость горючего с высокой массовой энергоёмкостью можно повысить при добавлении в него высокоплотных углеродных веществ. Нами было показано [25], что использование нанотрубок может существенно увеличить объемную энергоёмкость углеводородных горючих.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный выше анализ молярной и массовой энтальпий сгорания (энергоёмкости) углеводородов C_nH_m позволяет считать справедливыми следующие утверждения:

1. Решающим фактором для достижения высоких значений молярной и массовой энергоёмкости углеводородов C_nH_m ($\text{кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$, $\text{МДж} \cdot \text{кг}^{-1}$) имеет отношение m/n , а не наличие в молекулах большого количества малых углеродных циклов.

2. Образование циклов в молекулах C_nH_m сопровождается уменьшением числа атомов водорода на 2 на каждый цикл, что приводит к снижению энергоёмкости в среднем на $2 \Delta_c H^B(\text{H}) = -223.38 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ и не компенсируется в конденсированных углеводородах возникающей энергией напряжения.

3. Максимальной массовой энергоёмкостью обладают n -алканы, технология извлечения которых из нефтяных фракций хорошо отработана.

4. Для быстрых оценок значений молярной и массовой энергоёмкости углеводородов при 298.15 К с погрешностью около 1% логично использовать простые соотношения

$$\Delta_c H^{\text{H,B}}(C_nH_m)_{\text{ж.кр.}} = [n \Delta_c H^{\text{H,B}}(\text{C}) + m \Delta_c H^{\text{H,B}}(\text{H})], \frac{\text{кДж}}{\text{моль}}$$

$$\Delta_c H^{\text{H,B}}(C_nH_m)_{\text{ж.кр.}} = [m_c \Delta_c H^{\text{H,B}}(\text{C}) + m_H \Delta_c H^{\text{H,B}}(\text{H})], \frac{\text{МДж}}{\text{кг}}$$

5. Обоснование методики прогнозирования молярных объемов V_m ($\text{дм}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$) и плотностей d ($\text{кг} \cdot \text{дм}^{-3}$) и, следовательно, объемных энергий сгорания $\Delta_c H^{\text{B,H}}(C_nH_m, 298.15 \text{ К})$ ($\text{МДж} \cdot \text{дм}^{-3}$) требуют отдельного анализа вследствие особой природы этих свойств.

Благодарности

Работа выполнялась в рамках задания 2.1.1 Государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биорганхимия», 2021–2025 гг.

Acknowledgments

The study was supported by the State Research Program, task 2.1.1 “Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry,” 2021–2025.

Вклад авторов

Г.Я. Кабо – разработка концепции научной работы, написание текста статьи;

А.А. Кабо – сбор и обработка материала, проведение расчетов;

А.С. Карпушенкова – проведение расчетов, написание текста статьи;

А.В. Блохин – написание текста статьи, консультация по вопросам методологии и проведения исследования.

Authors' contribution

G.J. Kabo – developing the scientific work concept, writing the text of the article;

L.A. Kabo – collecting and processing the material, making calculations;

L.S. Karpushenkava – making calculations, writing the text of the article;

A.V. Blokhin – writing the text of the article, offering consultations on methodology and research.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулин В.Н., Дубовкин Н.Ф., Котова В.Н., Сорokin В.А., Францкевич В.П., Яновский Л.С. *Энергоемкие горючие для авиационных и ракетных двигателей*. М.: Физматлит; 2009. 400 с. ISBN 978-5-9221-1091-4
2. Азов В., Воронцов Д. Последний бой углеводородов? *Новости космонавтики*. 2008;18(2):44–46.
3. Григорьев А.А. Синтетические углеводородные ракетные горючие (пути снижения стоимости синтина). *Катализ и нефтехимия*. 2005;(13):44–52.
4. Татевский В.М. *Классическая теория строения молекул и квантовая механика*. М.: Химия; 1973. 520 с.
5. Яровой С.С. *Методы расчета физико-химических свойств углеводородов*. М.: Химия, 1978. 256 с.
6. Аверьков И.С., Демская И.А., Катков Р.Э., Разносчиков В.В., Самсонов Д.А., Тупицын Н.Н., Яновский Л.С. Анализ энергетических возможностей составных углеводородных горючих для кислородных двигателей космических ракетных ступеней. *Космическая техника и технологии*. 2017;19(4):46–51.
7. Татевский В.М. (под ред.). *Физико-химические свойства индивидуальных углеводородов: Справочник*. М.: Гостоптехиздат; 1960. 412 с.
8. Zhang Z.-Y., Frenkel M., Marsh K.N., Wilhoit R.C. Enthalpies of Fusion and Transition of Organic Compounds. In: *Part of Subvolume A «Enthalpies of Fusion and Transition of Organic Compounds» of Volume 8 «Thermodynamic Properties of Organic Compounds and Mixtures» of Landolt-Börnstein – Group IV Physical Chemistry*. Springer; 1995. 588 p. <https://doi.org/10.1007/b55145>
9. Kabo G.J., Blokhin A.V., Paulechka E. Roganov G.N., Frenkel M., Yursha I.A., Diky V., Zaitsau D., Bazyleva A., Simirsky V.V., Karpushenkava L.S., Sevruck V.M. Thermodynamic properties of organic substances: Experiment, modeling, and technological applications. *J. Chem. Thermodyn.* 2019;131:225–246. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.10.025>
10. Блохин А.В. Энергетические состояния молекул в пластических кристаллах органических веществ. *Химические проблемы создания новых материалов и технологий*: Сб. ст. Вып. 2; под ред. О.А. Ивашкевича. Минск: БГУ; 2003:200–229. <http://elib.bsu.by/handle/123456789/31676>

REFERENCES

1. Bakulin V.N., Dubovkin N.F., Kotova V.N., Sorokin V.A., Frantskevich V.P., Yanovskii L.S. *Energoemkie goryuchie dlya aviatsionnykh i raketnykh dvigatelei (Energy-intensive fuels for aircraft and rocket engines)*. Moscow: Fizmatlit; 2009.400 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9221-1091-4
2. Azov V., Vorontsov D. The last fight of hydrocarbons? *Novosti Kosmonavtiki = Cosmonautics News*. 2008;18(2):44–46 (in Russ.).
3. Grigoriev A.A. Synthetic hydrocarbon rocket fuels (ways of synthine price decreasing). *Kataliz i Neftekhimiya = Catalysis and Petrochemistry*. 2005;(13):44–52 (in Russ.).
4. Tatevskii V.M. *Klassicheskaya teoriya stroeniya molekul i kvantovaya mekhanika (Classical theory of molecular structure and quantum mechanics)*. Moscow: Khimiya; 1973. 520 p. (in Russ.).
5. Yarovoi S.S. *Metody rascheta fiziko-khimicheskikh svoistv uglevodorodov (Methods for calculating the physical and chemical properties of hydrocarbons)*. Moscow: Khimiya; 1978. 256 p. (in Russ.).
6. Averkov I.S., Demskaya I.A., Katkov R.E., Raznoschikov V.V., Samsonov D.A., Tupitsyn N.N., Yanovskii L.S. Analysis of energy performance of composite hydrocarbon fuels for oxygen engines of space rocket stages. *Kosmicheskaya Tekhnika i Tekhnologii (Space engineering and technology)*. 2017;(4):46–51. (in Russ.).
7. Tatevskii V.M. (Ed.). *Fiziko-khimicheskie svoistva individual'nykh uglevodorodov: Spravochnik (Physical and chemical properties of individual hydrocarbons: A Handbook)*. Moscow: Gostoptekhizdat; 1960. 412 p. (in Russ.).
8. Zhang Z.-Y., Frenkel M., Marsh K.N., Wilhoit R.C. Enthalpies of Fusion and Transition of Organic Compounds. In: *Part of Subvolume A “Enthalpies of Fusion and Transition of Organic Compounds” of Volume 8 “Thermodynamic Properties of Organic Compounds and Mixtures” of Landolt-Börnstein – Group IV Physical Chemistry*. Springer; 1995. 588 p. <https://doi.org/10.1007/b55145>
9. Kabo G.J., Blokhin A.V., Paulechka E. Roganov G.N., Frenkel M., Yursha I.A., Diky V., Zaitsau D., Bazyleva A., Simirsky V.V., Karpushenkava L.S., Sevruck V.M. Thermodynamic properties of organic substances: Experiment, modeling, and technological applications. *J. Chem. Thermodyn.* 2019;131:225–246. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.10.025>

11. Kabo G., Paulechka E., Frenkel M. Heat Capacities and Phase Transitions for the Dynamic Chemical Systems: Conformers, Tautomers, Plastic Crystals, and Ionic Liquids. In: Letcher T., Wilhelm E. (Eds.). *Heat Capacities of Liquids and Vapours*. Cambridge, UK: RSC; 2010. P. 390–420. <https://www.nist.gov/publications/heat-capacities-and-phase-transitions-dynamic-chemical-systems-conformers-automers>
12. Kabo G.Ya., Roganov G.N., Frenkel M.L., Thermodynamics and Equilibria of Isomers. In: Frenkel M. (Ed.). *Thermochemistry and Equilibria of Organic Compounds*. New York: VCH; 1993. 602 p.
13. Кабо Г.Я., Роганов Г.Н., Фенкель М.Л. *Термодинамика и равновесия изомеров*. Минск: Университетское; 1986. 224 с.
14. Кабо Г.Я., Роганов Г.Н. Принципы аддитивности энтальпий циклических углеводородов. *Доклады АН БССР*. 1986;30(9):832–835.
15. Бенсон С. *Термохимическая кинетика*: пер. с англ. М.: Мир; 1971. 308 с.
16. Козина М.П., Матрюков В.С., Мильвицкая Е.М. Энергия напряжения, геометрическое строение и константы спин-спинового взаимодействия циклических углеводородов. *Успехи химии*. 1982;51(8):1337–1373. <https://doi.org/10.1070/RC1982v051n08ABEH002906>
17. Колесов В.П., Козина М.П. Термохимия органических и галогенорганических соединений. *Успехи химии*. 1986;55(10):1603–1632. <https://doi.org/10.1070/RC1986v055n10ABEH003231>
18. Pimenova S.M., Lukyanova V.A., Ilin D.Y., Druzhinina A.I., Dorofeeva O.V., et al. Standard enthalpies of formation of dicyclopropyldinitromethane and tricyclopropylmethane. *J. Chem. Thermodyn.* 2019;132:316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.12.040>
19. Дикий В.В., Кабо Г.Я. Термодинамические свойства фуллеренов C_{60} и C_{70} . *Успехи химии*. 2000;69(2):107–117. <https://doi.org/10.1070/RC2000v069n02ABEH000535>
20. Karpushenkava L.S., Kabo G.J., Bazyleva A.B. Structure, frequencies of normal vibrations, thermodynamic properties, and strain energies of the cage hydrocarbons C_nH_n in the ideal-gas state. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*. 2009;913(1–3):43–49. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2009.07.016>
21. Аскадский А.А., Матвеев Ю.И. *Химическое строение и физические свойства полимеров*. М.: Химия; 1983. 248 с.
22. Татевский В.М., Грикина О.Е., Абрамчиков А.В., Ткачик З.А. Молекулярные объемы и плотности углеводородов, содержащих малые циклы и кратные связи. *Вестник Московского университета. Сер. 2: Химия*. 1983;24(1):27–31.
23. Грикина О.Е., Татевский В.М. Расчет энтальпий образования, молекулярных объемов и плотностей полициклических углеводородов. *Вестник Московского университета. Сер. 2: Химия*. 1988;29(1):22–26.
24. Рукавишников В.В., Белик А.В. Прогноз плотности органических соединений в рамках нового приближения ANSAB. *Известия Челябинского научного центра УрО РАН*. 2006;33(3):16–19.
25. Карпушенкова Л.С., Кабо Г.Я., Блохин А.В. Многослойные углеродные нанотрубки – компонент энергоемких суспензионных реактивных горючих. *Тонкие химические технологии*. 2020;15(2):38–46. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-2-38-46>
10. Blokhin A.V. Energy states of molecules in plastic crystals of organic substances. In: *Chemical problems of creating new materials and technologies*: Coll. of articles. 2nd ed. Ivashkevich O.A. (Ed.). Minsk: BSU; 2003:200–229 (in Russ.). <http://elib.bsu.by/handle/123456789/31676>
11. Kabo G., Paulechka E., Frenkel M. Heat Capacities and Phase Transitions for the Dynamic Chemical Systems: Conformers, Tautomers, Plastic Crystals, and Ionic Liquids. In: Letcher T., Wilhelm E. (Eds.). *Heat Capacities of Liquids and Vapours*. Cambridge, UK: RSC; 2010. P. 390–420. <https://www.nist.gov/publications/heat-capacities-and-phase-transitions-dynamic-chemical-systems-conformers-automers>
12. Kabo G.Ya., Roganov G.N., Frenkel M.L., Thermodynamics and Equilibria of Isomers. In: Frenkel M. (Ed.). *Thermochemistry and Equilibria of Organic Compounds*. New York: VCH; 1993. 602 p.
13. Kabo G.Ya., Roganov G.N., Frenkel M.L. *Termodinamika i ravnovesiya izomerov (Thermodynamics and equilibrium of isomers)*. Minsk: Universitetskoe; 1986. 224 p. (in Russ.).
14. Kabo G.Ya., Roganov G.N. Principles of additivity of enthalpies of cyclic hydrocarbons. *Doklady AN BSSR = Reports of the Academy of Sciences of the BSSR*. 1986;30(9):832–835 (in Russ.).
15. Benson S. *Termokhimicheskaya Kinetika (Thermochemical Kinetics)*: transl. from Eng. Moscow: Mir; 1971. 308 p. (in Russ.).
- [Benson S.W. Thermochemical Kinetics. Methods for the Estimation of Thermochemical Data and Rate Parameters. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1968. 320 p.]
16. Kozina M.P., Mastryukov V.S., Mil'vitskaya E.M. The Strain Energy, Geometrical Structure, and Spin–Spin Coupling Constants of Cyclic Hydrocarbons. *Russ. Chem. Rev.* 1982;51(8):765–787. <https://doi.org/10.1070/RC1982v051n08ABEH002906>
17. Kolesov V.P., Kozina M.P. Thermochemistry of Organic and Organohalogen Compounds. *Russ. Chem. Rev.* 1986;55(10):912–928. <https://doi.org/10.1070/RC1986v055n10ABEH003231>
18. Pimenova S.M., Lukyanova V.A., Ilin D.Y., Druzhinina A.I., Dorofeeva O.V., et al. Standard enthalpies of formation of dicyclopropyldinitromethane and tricyclopropylmethane. *J. Chem. Thermodyn.* 2019;132:316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.12.040>
19. Diky V.V., Kabo G.J. Thermodynamic properties of C_{60} and C_{70} fullerenes. *Russ. Chem. Rev.* 2000;69(2):95–104. <https://doi.org/10.1070/RC2000v069n02ABEH000535>
20. Karpushenkava L.S., Kabo G.J., Bazyleva A.B. Structure, frequencies of normal vibrations, thermodynamic properties, and strain energies of the cage hydrocarbons C_nH_n in the ideal-gas state. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*. 2009;913(1–3):43–49. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2009.07.016>
21. Askadskii A.A., Matveev Yu.I. *Khimicheskoe stroenie i fizicheskie svoistva polimerov (Chemical structure and physical properties of polymers)*. Moscow: Khimiya; 1983. 248 p. (in Russ.).
22. Tatevskii V.M., Grikina O.E., Abramchikov A.V., Tkachik Z.A. Molecular volumes and densities of hydrocarbons containing small rings and multiple bonds. *Vestnik Moskovskogo Universiteta, ser. 2: Khimiya = Moscow University Chemistry Bulletin*. 1983;(1):27–31 (in Russ.).
23. Grikina O.E., Tatevskii V.M. Calculation of enthalpies of formation, molecular volumes and densities of polycyclic hydrocarbons. *Vestnik Moskovskogo Universiteta, ser. 2: Khimiya = Moscow University Chemistry Bulletin*. 1988;29(1):22–26 (in Russ.).

24. Rukavishnikov V.V., Belik A.V. Prediction of the density of organic compounds in the framework of the new ANSAB approximation. *Izvestiya Chelyabinskogo Nauchnogo Tsentra UrO RAN*. 2006;33(3):16–19 (in Russ.).

25. Karpushenkava L.S., Kabo G.Ya., Blokhin A.V. Stacked-cup multiwall carbon nanotubes as components of energy-intensive suspension jet fuels. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(2):38–46 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-2-38-46>

Об авторах:

Кабо Геннадий Яковлевич, д.х.н., профессор, профессор кафедры физической химии Белорусского государственного университета (Беларусь, 220030, Минск, ул. Ленинградская, д. 14). E-mail: kabo@bsu.by. Scopus Author ID 56261611100

Кабо Любовь Андреевна, студентка кафедры функционального анализа и аналитической экономики Белорусского государственного университета (Беларусь, 220030, Минск, пр. Независимости, 4). E-mail: alvykabo@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2620-3749>

Карпушенкова Лариса Степановна, к.х.н., доцент, доцент кафедры физической химии Белорусского государственного университета (Беларусь, 220030, Минск, ул. Ленинградская, д. 14). E-mail: karpushenkava@bsu.by. Scopus Author ID 6504468775, ResearcherID AAB-8934-2020, <https://orcid.org/0000-0002-8875-5568>

Блохин Андрей Викторович, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой физической химии Белорусского государственного университета (Беларусь, 220030, Минск, ул. Ленинградская, д. 14). E-mail: blokhin@bsu.by. Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019, <https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>

About the authors:

Gennady J. Kabo, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Professor of the Department of Physical Chemistry, Belarusian State University (14, Leningradskaya ul., Minsk, 220030, Belarus). E-mail: kabo@bsu.by. Scopus Author ID 56261611100

Lubov A. Kabo, Student, Department of Functional Analysis and Analytical Economics, Belarusian State University (4, Nezavisimosti pr., Minsk, 220030, Belarus). E-mail: alvykabo@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-2620-3749>

Larisa S. Karpushenkava, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical Chemistry, Belarusian State University (14, Leningradskaya ul., Minsk, 220030, Belarus). E-mail: karpushenkava@bsu.by. Scopus Author ID 6504468775, ResearcherID AAB-8934-2020, <https://orcid.org/0000-0002-8875-5568>

Andrey V. Blokhin, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of Physical Chemistry, Belarusian State University (14, Leningradskaya ul., Minsk, 220050, Belarus). E-mail: blokhin@bsu.by. Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019, <https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>

*Поступила: 15.06.2021; получена после доработки: 19.06.2021; принята к опубликованию: 10.08.2021.
The article was submitted: June 15, 2021; approved after reviewing: June 19, 2021; accepted for publication: August 10, 2021.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-287-306>



УДК 577.1:547.415.1:547.415.5

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Структура и биологическое действие аналогов
и производных биогенных полиаминов**

**О.С. Егоров^{1,@}, Н.Ю. Борисова¹, Е.Я. Борисова¹, М.Л. Режаббаев¹,
Е.Ю. Афанасьева², Е.В. Арзамасцев²**

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения РФ, Москва, 121552 Россия

@Автор для переписки, e-mail: egorov1997@inbox.ru

Аннотация

Цели. Биогенные полиамины широко представлены в живой природе. Они характерны как для клеток простейших, так и для многоклеточных организмов. Данные соединения обладают широким спектром биологической активности и необходимы для нормального роста и развития клеток. Нарушение гомеостаза полиаминов может вызывать существенные отклонения в функционировании клетки, провоцируя протекание патологических процессов различного рода, включая онкологические и психоневрологические заболевания. Воздействие на «полиаминовый путь» является привлекательным базисом для создания ряда фармакологически активных веществ с различным спектром действия. Целью данного обзора является обобщение результатов исследований, посвященных изучению биологической активности соединений полиаминового ряда; сопоставление биологического действия с воздействием на определенные молекулярные мишени. В виду структурного многообразия данной группы веществ невозможно в полной мере отразить имеющиеся на сегодняшний момент данные в одном обзоре. Поэтому в настоящей работе основное внимание уделено производным насыщенных полиаминов ациклического строения.

Результаты. В общем виде рассмотрены следующие аспекты: биологическая активность, биосинтез и катаболизм, клеточный транспорт и локализация биогенных полиаминов в живых системах. Представлены структурные аналоги и производные биогенных полиаминов, обладающие противоопухолевой, нейропротекторной, антиаритмической, противопаразитарной, антибактериальной и некоторыми другими видами

биологической активности; отражена взаимосвязь между биологической активностью и мишенями воздействия. Установлено, что на характер воздействия большое влияние оказывает природа заместителя, количество катионных центров, а также длина полиаминовой цепи.

Выводы. В настоящее время применение структур полиаминового ряда сдерживается наличием цитотоксичности, а также неспецифического токсического воздействия на ЦНС. Дальнейшие исследования в области биохимии, клеточного транспорта, а также более глубокое понимание механизмов рецепторного взаимодействия позволят использовать полиамины в качестве основы для создания потенциальных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: полиамины, биогенные амины, путресцин, производные полиаминов, спермин, спермидин, биосинтез полиаминов, катаболизм полиаминов, транспорт полиаминов, антиаритмическая активность, антибактериальная активность, противоопухолевая активность, аналоги полиаминов, нейродегенеративные заболевания

Для цитирования: Егоров О.С., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я., Режаббаев М.Л., Афанасьева Е.Ю., Арзамасцев Е.В. Структура и биологическое действие аналогов и производных биогенных полиаминов. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):287–306. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-287-306>

REVIEW ARTICLE

Structure and biological action of analogs and derivatives of biogenic polyamines

Oleg S. Egorov^{1,*}, Nadezhda Yu. Borisova¹, Elena Ya. Borisova¹,
Muzaffar L. Rezhabbaev¹, Elena Yu. Afanas'eva², Evgeny V. Arzamastsev²

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 121552 Russia

*Corresponding author, e-mail: egorov1997@inbox.ru

Abstract

Objectives. Biogenic polyamines are widely present in nature. They are characteristic of both protozoan cells and multicellular organisms. These compounds have a wide range of biological functions and are necessary for normal growth and development of cells. Violation of polyamine homeostasis can cause significant abnormalities in cell functioning, provoking various pathological processes, including oncological and neuropsychiatric diseases. The impact on the “polyamine pathway” is an attractive basis for the creation of many pharmacological agents with a diverse spectrum of action. The purpose of this review is to summarize the results of the studies devoted to understanding the biological activity of compounds of the polyamine series, comparing their biological action with action on certain molecular targets. Due to the structural diversity of this group of substances, it is impossible to fully reflect the currently available data in one review. Therefore, in this work, the main attention is paid to the derivatives, acyclic saturated polyamines.

Results. The following aspects are considered: biological functionality, biosynthesis and catabolism, cell transport, and localization of biogenic polyamines in the living systems. Structural analogs and derivatives of biogenic polyamines with antitumor, neuroprotective, antiarrhythmic, antiparasitic, antibacterial, and other biological activities are represented; the relationship between biological activity and the target of exposure is reflected. It was found that the nature of the substituent, the number of cationic centers, and the length of the polyamine chain have a great influence on the nature of the effect.

Conclusions. At present, the use of polyamine structures is restrained by cytotoxicity and nonspecific toxic effects on the central nervous system. Further research in the field of biochemistry, cell transport, and a deeper understanding of receptor interaction mechanisms will help making polyamines as the basis for potential drug formulation.

Keywords: polyamines, biogenic amines, putrescine, polyamine derivatives, spermine, spermidine, polyamine biosynthesis, polyamine catabolism, polyamine transport, antiarrhythmic activity, antibacterial activity, antitumor activity, polyamine analogs, neurodegenerative diseases

For citation: Egorov O.S., Borisova N.Yu., Borisova E.Ya., Rezhabbaev M.L., Afanas'eva E.Yu., Arzamastsev E.V. Structure and biological action of analogs and derivatives of biogenic polyamines. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):287–306 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-287-306>

ВВЕДЕНИЕ

Полиамины (полиметилениполиамины) представляют многочисленную группу соединений, получивших широкое распространение среди объектов биологического происхождения. Структурно полиамины весьма разнообразны, однако основой абсолютного большинства соединений данной группы являются три биогенных полиамина: путресцин **1**, спермидин **4** и спермин **7**. Кадаверин **2**, норспермидин **3**, гомоспермидин **5**, норспермин **6** и гомоспермин **8** аналогичны трем основным полиаминам. Единственное отличие заключается в различной длине молекулярной цепи (рис. 1).

Структурные фрагменты полиаминов входят в состав многих алкалоидов и токсинов [1, 2], к настоящему времени выделено и охарактеризовано множество конъюгатов полиаминов с другими биомолекулами, такими как аминокислоты, олигонуклеотиды, стероиды и др. [3, 4].

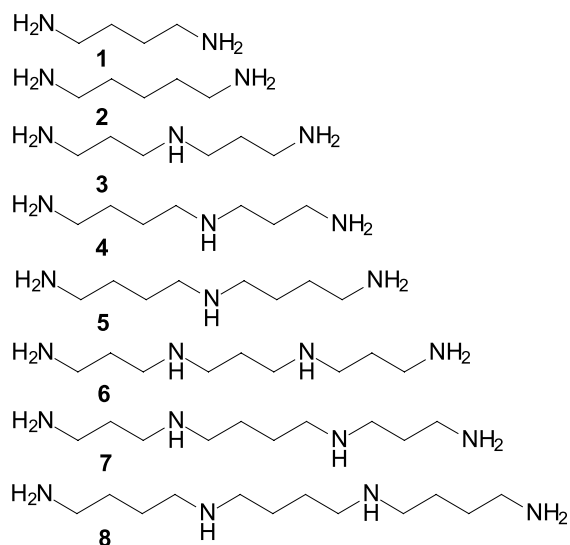


Рис. 1. Основные полиамины.

Fig. 1. Basic polyamines.

В живых системах, при физиологических значениях pH, данные соединения существуют в ионизированной форме, представляя собой органические поликатионы. Присутствие положительного заряда объясняет наличие широкого спектра биологической функциональности. Полиамины вовлечены во множество биологических процессов, таких как клеточный рост, пролиферация и дифференциация клеток [5]; они являются необходимыми компонентами нормального роста и развития клеток.

Полиамины способны взаимодействовать с отрицательно заряженными фрагментами белков, нуклеиновых кислот и фосфолипидов [6]. Образование конъюгатов, а также «мостиковых» структур с высокомолекулярными соединениями, такими как РНК и ДНК, оказывает стабилизирующее воздействие на их конформации, защищая от денатурации, которая может происходить под действием тепла, химических реагентов или радиации [7, 8]. В условиях окислительного стресса полиамины выступают в качестве антиоксидантов, нейтрализуя активные формы кислорода [9].

Первые упоминания о полиаминах связаны и именем нидерландского натуралиста Leeuwenhoek, который в 1678 г. выделил кристаллы фосфата спермина. Однако, правильная структура спермина была установлена только в 1926 г. Rosenheim [10]. В 1898 г. Roehl предложил использовать спермин для лечения различных заболеваний. В 1938 г. Zeller, в своих работах, описал фермент – диамин оксидазу (ДАО), что послужило импульсом к началу развития биохимии полиаминов [11].

БИОСИНТЕЗ И КАТАБОЛИЗМ ПОЛИАМИНОВ

Во всех живых системах полиамины образуются из аминокислот-предшественников, в роли которых, главным образом, выступают L-аргинин (Arg),

L-орнитин (Orn), L-лизин (Lys), а также L-метионин (Met). Однако среди бактерий и эукариот присутствуют различия не только в качественном составе полиаминов, но и в путях их биосинтеза и катаболизма [12]. На рис. 2 отражена общая схема биосинтеза основных полиаминов в живых клетках.

Начальным этапом биосинтеза полиаминов является декарбоксилирование аминокислот-предшественников. В растениях и бактериях путресцин может образовываться двумя путями: 1) напрямую из орнитина под действием фермента орнитиндекарбоксилазы (ODC); 2) косвенно, через образование агматина из аргинина под действием аргининдекарбоксилазы (ADC) с последующим превращением агматина в путресцин посредством фермента агматиназы [13].

В клетках животных путресцин образуется исключительно первым путем, т.е. из L-орнитина [14]. Образование путресцина является лимитирующей стадией биосинтеза полиаминов [15].

Под действием фермента S-аденозилметионинсинтазы, также известного как метионаденозинтрансфераза (MAT) и молекулы АТФ, L-метионин

превращается в S-аденозилметионин (SAM), который под действием пируват-зависимой S-аденозилметиониндекарбоксилазы (AdoMetDC) трансформируется в S-аденозилметионинамин (dsSAM). Спермидин и спермин образуются путем переноса аминопропильной группы от dsSAM посредством спермидинсинтазы (SpdSy) и сперминсинтазы (SpmSy), соответственно [16].

Кадаверин образуется из L-лизина при участии фермента лизиндекарбоксилазы (LDC) [17].

Стоит также подчеркнуть, что путресцин и кадаверин в большей степени распространены среди бактерий, чем другие полиамины [18]. В организме млекопитающих путресцин служит источником образования высших полиаминов, таких как спермин и спермидин [19].

Изначально предполагалось, что за катаболизм полиаминов у млекопитающих ответственны два основных фермента: спермин/спермидин-*N*¹-ацетилтрансфераза (SSAT) и ацетилполиаминоксидаза (APAO) [20]. Благодаря недавнему исследованию, [21] был обнаружен еще один фермент, отвечающий за деградацию полиаминов: сперминоксидаза (SMO).

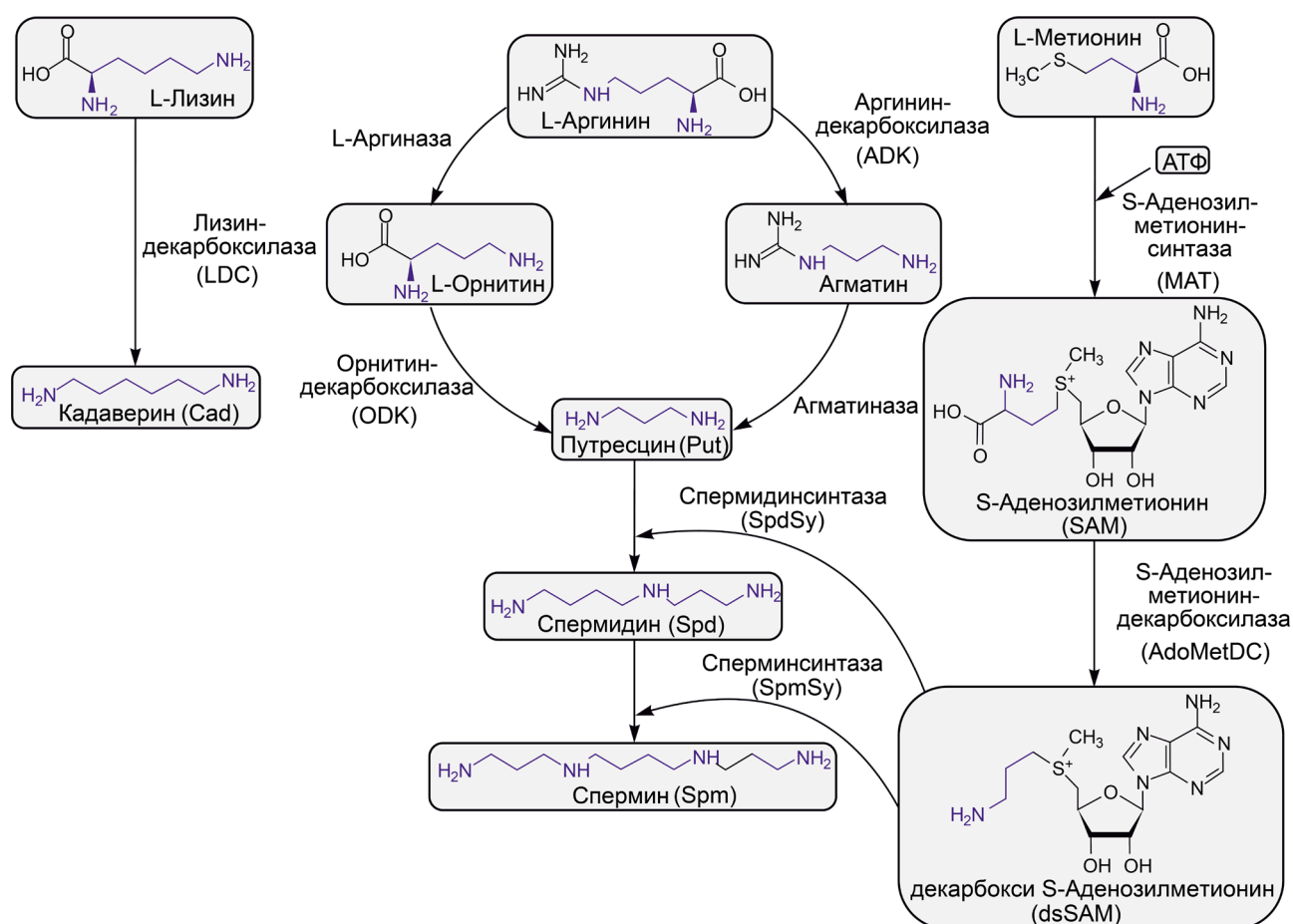


Рис. 2. Общая схема биосинтеза основных полиаминов.

Fig. 2. General scheme of biosynthesis of basic polyamines.

Это цитозольный фермент, катализирующий процесс прямой трансформации спермина в спермидин. Ключевым отличием данного фермента от АРАО является отсутствие необходимости предварительного ацетилирования субстрата для дальнейшего взаимодействия с ним [22].

В общем виде катаболизм полиаминов в организме млекопитающих представлен на рис. 3.

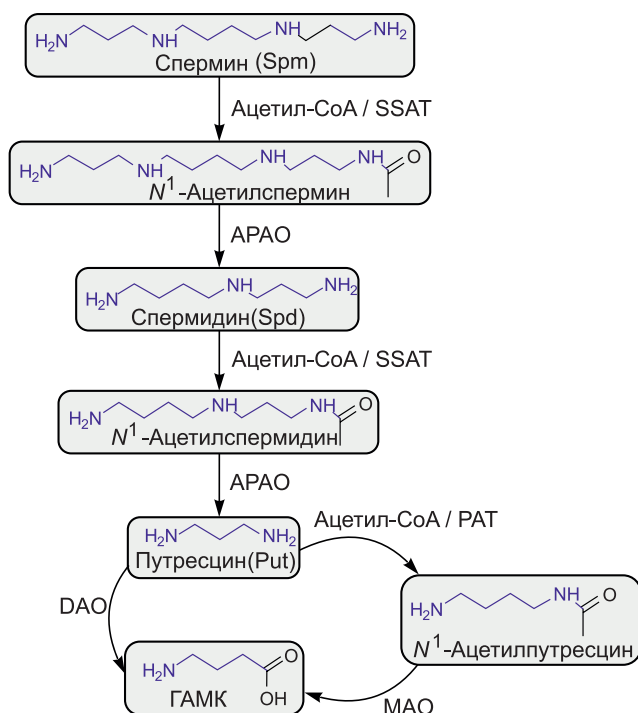


Рис. 3. Общая схема катаболических превращений полиаминов.

Fig. 3. General scheme of catabolic transformations of polyamines.

Начальной стадией деградации высших полиаминов является катализируемое SSAT ацетилирование субстрата (Spd и Spm) ацетил-CoA. Ацетилирование необходимо, так как в отношении неацетилированных полиаминов АРАО проявляет крайне низкую активность [23]. Ацетилполиамин-оксидаза АРАО катализирует деградацию N^1 -ацетилспермина и N^1 -ацетилспермидина до спермина и путресцина соответственно. При этом происходит образование токсичных продуктов – перекиси водорода и нестабильного 3-ацетамидопропаналя.

Относительно спермидина и спермина путресцин имеет сравнительно короткий биологический период полураспада [24]. На данный момент известно, что катаболизм путресцина неодинаков для всех тканей организма млекопитающих. Основным ферментом катализирующий распад путресцина является диаминооксидаза (ДАО), однако в мозге млекопитающих активность ДАО невелика [25]. В работе [26] показано, что деградация путресцина в

мозге млекопитающих катализируется моноаминоксидазой (МАО), а не ДАО. Субстратом для МАО, в данном случае, выступает моноацетилпутресцин, который образуется под действием ацетил-CoA и путресцин- N^1 -трансферазы [27]. В дальнейшем происходит его окисление до N -ацетил-4-аминобутирата, который преобразуется в γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) [28].

Другой путь катаболизма путресцина связан с медьсодержащим ферментом ДАО, который катализирует расщепление 3–6 длиноцепочных диаминов, а также гистамина, путем окислительного дезаминирования. ДАО способна разлагать путресцин с образованием γ -аминобутаналя, который затем превращается в ГАМК [29].

ДАО является лимитирующим скорость ферментом в терминальном катаболизме полиаминов, так как продукты окисления путресцина данным ферментом не участвуют в полиаминовом цикле взаимопревращения [30].

Как сообщает [31], за метаболизм кадаверина в значительной степени ответственна диаминооксидаза (ДАО).

ТРАНСПОРТ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОЛИАМИНОВ

Несмотря на то, что наличие полиаминов характерно для всех живых организмов, уровень, соотношение и качественный состав данных соединений различен для растений, животных и бактерий. Так, в организме животных содержание полиаминов неоднородно. В наибольших концентрациях полиамины присутствуют в тканях с активной клеточной пролиферацией (волосные фолликулы, эпителий слизистых оболочек, спинной мозг и др.), что не удивительно, так как они необходимы для деления клеток.

Уровень внеклеточных полиаминов невысок. Так, содержание спермидина в образцах спинномозговой жидкости почти на два порядка ниже, чем в белом веществе спинного мозга (0.12 ± 0.4 нмоль/мл и 15.9 ± 1.25 нмоль/мг), спермина в 12 раз (0.14 ± 0.01 нмоль/мл и 1.69 ± 0.10 нмоль/мг), путресцина в 4 раза (0.23 ± 0.05 нмоль/мл и 0.96 ± 0.19 нмоль/мг) [32].

Гомеостаз полиаминов в организме поддерживается, главным образом, через регуляцию их биосинтеза, катаболизма и транспорта [33–34].

Помимо того, что организм млекопитающих способен синтезировать полиамины самостоятельно, в качестве дополнительного источника могут служить продукты питания, а также микробиота кишечника [35]. Предположение о возможности поглощения полиаминов клетками подтверждено в работе [36]. Исследование показывает, что ингибирование

биосинтеза полиаминов посредством α -дифторметилорнитина (DFMO) стимулирует поглощение данных соединений из внешней среды.

На данный момент транспортные пути полиаминов хорошо изучены для одноклеточных организмов, таких как *E. coli* [37]. Однако для многоклеточных организмов, в том числе для млекопитающих полное понимание механизмов функционирования системы транспорта полиаминов не достигнуто. Согласно обзору [38], в котором приведен полномасштабный анализ исследований по данной теме, в настоящее время существует три модели, описывающие транспорт полиаминов в клетках млекопитающих. В общем случае, транспорт полиаминов зависит от «транспортёра-носителя», температуры, pH-среды, времени, концентраций ионов Na^+ , Mn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , а также является потенциал-зависимым.

Первая модель, представленная в работе [39], включает два этапа: транспорт субстрата в цитозоль посредством потенциал-зависимого мембранного транспортёра и везикулярную секвестрацию, требующую градиента H^+ .

Вторая модель описывает глипикан-опосредованный эндоцитоз. Предполагается, что спермидин, связываясь с гепарансульфатными фрагментами глипикана, поступает в клетку, где отделяется от глипикана путем окисления NO, что приводит к накоплению полиаминов в специальных везикулах [40].

Согласно третьей модели, приведенной в работе [41], эндоцитоз полиаминов носит кавеолин-опосредованный характер: посредством некоего «рецептора полиаминов», строение которого не установлено. Как и в предыдущей модели, секреция полиаминов в везикулы опосредована NO.

Более глубокое понимание роли полиаминов в функционировании живых систем, включая систему поглощения (транспорта), биосинтез и катаболизм, открывает новые пути воздействия на клеточные процессы, в том числе связанные с различного рода патологиями. Создание синтетических аналогов и производных биогенных полиаминов позволит расширить арсенал лекарственных препаратов.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Как отмечалось ранее, концентрация полиаминов наиболее высока в быстро обновляющихся тканях, так как данные соединения вовлечены в процессы дифференциации и пролиферации клеток. Скорость синтеза и поглощения внеклеточных полиаминов заметно выше в активно пролиферирующих клетках, что в полной мере справедливо и для опухолевых клеток [42]. Данное обстоятельство стимулировало интерес к полиаминам, как перспективным структурам лекарственного дизайна новых противоопухолевых препаратов. Первым успешным шагом в

этом направлении можно считать исследование [43], посвященное синтезу моно- и дициано-производных биогенных полиаминов – спермина и спермидина – с различной длиной цепи. Из серии полученных соединений пять проявляли противоопухолевую активность, что было подтверждено *in vivo* [44].

К настоящему времени получено множество различных производных биогенных полиаминов, обладающих противоопухолевым эффектом, среди них присутствуют: симметричные и несимметричные алкилированные, гетерофункциональные, гетероцепные, стерически затрудненные и даже металлокомплексные аналоги [45, 46].

В общем случае, в качестве мишени выступают ферменты биосинтеза и катаболизма, воздействие на которые вызывает нарушение гомеостаза полиаминов в опухолевой клетке, приводящее к цитостатическому и/или апоптотическому эффекту [47].

Алкилированные аналоги

В работах Porter [48, 49] одной из первых была предпринята попытка изучения противоопухолевой активности *N*-алкильных и *N*-ацильных производных спермидина (рис. 4). Данные соединения способны конкурировать с немодифицированным спермидином за клеточное поглощение, замещая его и приводя к ингибированию роста клеток.

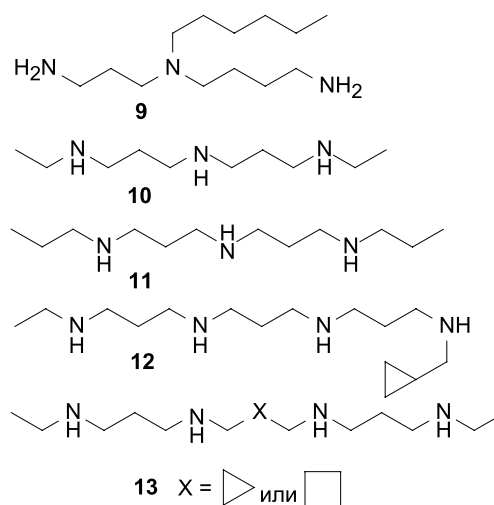


Рис. 4. *N*-алкильные и *N*-ацильные производные спермидина.

Fig. 4. *N*-alkyl and *N*-acyl derivatives of spermidine.

Наилучшей антипролиферативной активностью обладают N^4 - и N^1, N^8 -алкил замещенные производные спермидина, а именно N^4 -гексил-, N^1, N^8 -бис(этил) и N^1, N^8 -бис(пропил) спермидины 9–11.

Позднее было получено и исследовано множество разнообразных алкильных производных биогенных полиаминов. Среди них встречаются несимметричные 12, а также конформационно затрудненные 13 производные норспермина [50, 51].

Бис-алкилированные, по терминальным аминогруппам, аналоги полиаминов вызывают усиленную индукцию катаболического фермента SSAT, тем самым истощая внутриклеточные запасы полиаминов [52]. Причем метилированные производные, в большей степени оказывают цитостатический эффект, в то время как этильные и пропильные аналоги характеризуются цитотоксическим действием [53].

Также, в контексте структурной аналогии, стоит упомянуть о наличии противодиарейной активности алкилированных аналогов спермина [54].

Наибольший прогресс достигнут для N^1N^{14} -диэтилгомоспермина (DENSpm); исследования продвинулись до II фазы клинических испытаний в качестве противоопухолевого препарата для пациентов с неоперабельным раком печени, однако клинические испытания были остановлены ввиду низкой эффективности и наличия токсического эффекта на ЦНС [55].

Гетероцепные аналоги

Интересными со структурной точки зрения являются гетероцепные аналоги биогенных полиаминов, так как помимо метиленовых звеньев и аминогрупп в структуру молекулы включены атомы кислорода, серы, кремния и др. (рис. 5).

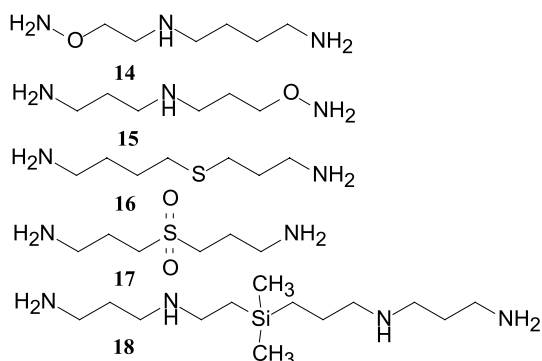


Рис. 5. Гетероцепные аналоги биогенных полиаминов.
Fig. 5. Heterochain analogs of biogenic polyamines.

Хомутов с соавторами одними из первых продемонстрировали ингибирующую способность аминоксианалога путресцина в отношении орнитиндекарбоксилазы (ODC) – фермента биосинтеза полиаминов [56]. В их дальнейших исследованиях синтезирована серия аминоксианалогов спермина и спермидина, и установлено, что аналоги 1-Ao-Spd **14** и 8-Ao-Spd **15** способны конкурировать с естественными (немодифицированными) субстратами за попадание в клетку. Изучение влияния на рост культуры клеток L1210 показало отсутствие цитотоксичности и наличие цитостатического воздействия $IC_{50} = 70$ и 100 мкМ для 1-Ao-Spd и 8-Ao-Spd, соответственно. Для аналога спермина (моно-Ao-Spm) значение IC_{50} составило 500 мкМ [57–59].

Позже, в работе [60] получены гетероцепные аналоги, содержащие серу **16**, кислород и сульфурильную группировку **17**. Однако широкого распространения структуры данного типа не получили.

Кремнийорганические производные были получены и исследованы на предмет противоопухолевой активности на линиях рака L1210 и на трансплантированной карциноме легкого Льюиса (DBA/2). Наилучший результат был достигнут при использовании (6-амино-3-азагексил), (7-амино-4-азагептил)-диметилсилана (AzhexAzhepSi) **18**, введение двух суточных доз по 25 ммоль/кг оказало значительное цитостатическое воздействие. Совместное применение «AzhexAzhepSi» и дифторметилорнитина (ДФМО) оказывает кумулятивный эффект на уменьшение размеров опухоли. ДФМО блокирует синтез путресцина из аминокислоты-предшественника орнитина, а диметилсилильные аналоги ингибируют катаболический фермент, полиаминоксидазу, тем самым приводя к истощению пула полиаминов и накоплению «миметиков» в клетке [61].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

Формирование резистентности (устойчивости) некоторых бактериальных возбудителей инфекций ко многим антибиотикам является большой проблемой современной медицины и фармакологии. Данное обстоятельство стимулирует исследования, направленные на поиск и создание новых антибактериальных агентов [62].

Потенциальные антибактериальные агенты обнаружены в метаболитах морской губки *Suberea ianthelliformis*, о чем сообщает Хи в исследовании [63]. Структурно данные алкалоиды представляют собой производные полиаминов – спермина и спермидина. По данным [64] *Ianthelliformisamine A* **19** и *Ianthelliformisamine C* **20** (рис. 6) демонстрируют антибактериальную активность в отношении грамотрицательной бактерии *P. aeruginosa*, значение EC_{50} составляет 7 мМ и 9 мМ, соответственно.

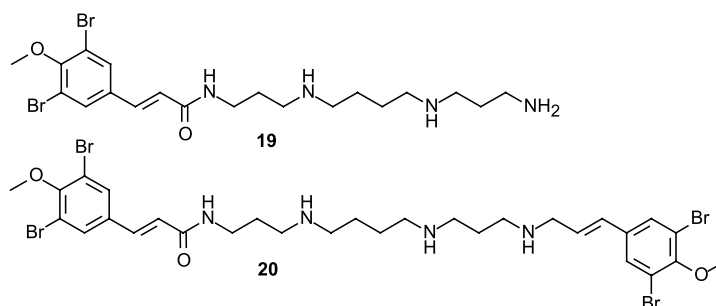


Рис. 6. *Ianthelliformisamine A* **19** и *Ianthelliformisamine C* **20**.
Fig. 6. *Ianthelliformisamine A* **19** and *Ianthelliformisamine C* **20**.

Khan [65] впервые осуществил синтез, а также исследовал антибактериальную активность ряда структурных аналогов *Ianthelliformisamine A–C* (рис. 7). Наилучший результат продемонстрировали образцы **21** и **22**: минимальная ингибирующая концентрация MIC для *E. coli* составляет 1.2 и 0.15 μM , соответственно; для *S. aureus* MIC = 0.12 и 0.15 μM , соответственно.

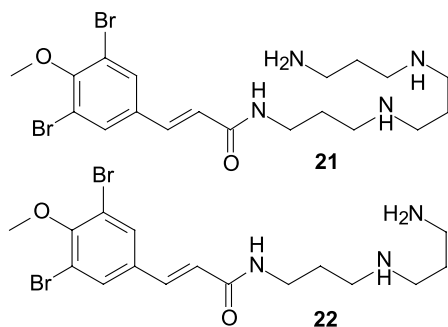


Рис. 7. Структурные аналоги *Ianthelliformisamine A–C* (**21**, **22**).
Fig. 7. Structural analogs of *Ianthelliformisamine A–C* (**21**, **22**).

Другими, но в некоторой степени схожими, аналогами алкалоидов морской губки *Suberea ianthelliformis* являются соединения **23**, **24** (рис. 8). Они обладают хорошей антибактериальной активностью по отношению к грамположительным бактериям *S. intermedius* и *S. aureus*, значения MIC

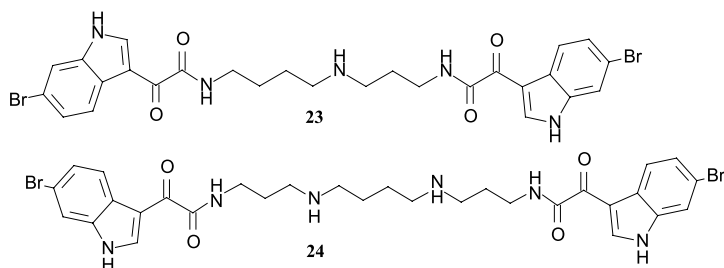


Рис. 8. Аналоги **23**, **24** алкалоидов морской губки *Suberea ianthelliformis*.
Fig. 8. Analogues **23**, **24** of the alkaloids of the sea sponge *Suberea ianthelliformis*.

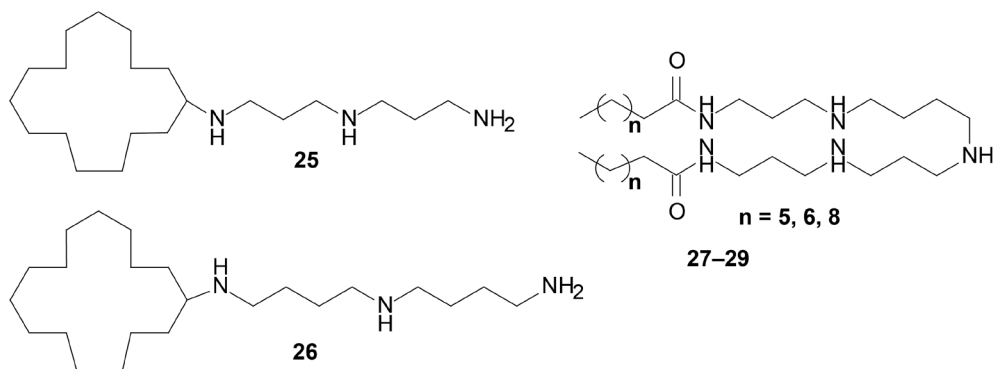


Рис. 9. Аналоги мотупорамина А **25**, **26** и бис-ацетилированные полиамины **27–29**.
Fig. 9. Analogs of motuporamine A **25**, **26** and bis-acetylated polyamines **27–29**.

равны 3.125 и 6.25 μM , соответственно. Также отмечено сильное фунгицидное действие **23** против *C. albicans* (MIC = 17.2 μM) и *C. neoformans* (MIC = 1.1 μM) [66].

Не менее интересными антибактериальными агентами являются аналоги мотупорамина А (алкалоид морской губки *Xestospongia exigua*), содержащие в своем составе полиаминовый фрагмент (рис. 9). Данные структуры **25**, **26** оказывают сильный антибактериальный эффект в отношении стафилококков (*S. aureus* и *S. intermedius*), грамположительного энтерококка (*E. faecalis*), кишечной палочки (*E. coli*), а также против грамотрицательной синегнойной палочки (*P. aeruginosa*); значения минимальной ингибирующей концентрации MIC находятся в пределе от 1.56 до 12.5 μM [67].

Также стоит упомянуть бис-ацетилированные полиамины **29**. Они обладают менее выраженными антибактериальными свойствами, чем ранее описанные соединения. Авторы отмечают возможность использования данных структур в качестве сенситизаторов некоторых бактериальных патогенов, однако применение сдерживается наличием неспецифической токсичности [68].

Предположительно, механизм действия полиаминовых антибиотиков базируется на деполаризации и/или нарушении целостности мембраны клетки. Разработка структур подобного действия, в некоторой степени, поможет решить проблему возникновения резистентности [69].

ПРОТИВОПАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Немалую опасность, особенно для населения регионов с тропическим и субтропическим климатом, представляют трансмиссивные заболевания, вызванные простейшими паразитарными организмами *P. falciparum*, *L. tropica*, *L. donovani*, *T. cruzi* и другими. В прошлом для лечения малярии и лейшманиоза применяли препарат на основе пентавалентной сурьмы – соллюсурьмин. Позднее появились новые препараты, такие как хлорохин, примахин, мефлохин

и другие, однако существенной проблемой является возникновение устойчивости к действию данных препаратов [70].

Новым подходом в химиотерапии подобных заболеваний может послужить «полиаминовый путь». Так, одноклеточные паразиты имеют повышенную потребность в полиаминах из-за склонности к быстрому размножению. Вмешательство в метаболизм полиаминов, вероятно, окажет угнетающее воздействие на жизнедеятельность этих микроорганизмов [71].

Подтверждение этому было найдено в работе [72]. Был изучен ряд бис(бензил) полиаминовых аналогов **30** с различной длиной цепи (рис. 10), а также проведены испытания ингибирующего воздействия (*in vivo*) на рост хлорохин-устойчивого штамма *P. falciparum*.

По результатам испытаний наилучшим ингибирующим эффектом в отношении как резистентного, так и чувствительного к хлорохину штамма *P. falciparum*, обладает структура MDL 27695 ($n = 7$). Позже была подтверждена эффективность данного соединения при борьбе с *L. donovani* – возбудителем лейшманиоза [73]. В исследовании [74] отмечена возможность использования подобных аналогов для борьбы с африканской сонной болезнью, вызываемую *T. cruzi* (болезнь Шагаса).

Помимо этого, авторы исследования [75] сообщают о схожей противопаразитарной активности *N,N*-замещенных аналогов биогенных диаминов – путресцина и кадаверина.

Антиплазмидную активность в отношении *P. falciparum* проявляют 1,3,5-триазин-замещенные полиамины **31**, о чем сообщено в работе Klenke [76]. Наибольшую противомаларийную активность

в отношении *P. falciparum* показали длиноцепочные метилированные структуры ($n = 9$, $R_1, R_2 = \text{NHCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); значения EC_{50} составляют 0.0477 до 0.0698 для линии NF54 (дикого типа) и от 0.0519 до 0.0622 для K1 (примахин, хлорохин резистентная), соответственно. Данные структуры также показали хорошую активность в отношении *T. cruzi* [77]. Однако стоит отметить, что выдающаяся антиплазмидная активность отягощена наличием острой токсичности.

Еще одна группа соединений, представляющая интерес в контексте подавления жизнедеятельности *P. falciparum*, включает бис(мочевину) и бис(тиомочевину) производные биогенных полиаминов **32**, синтез и биологические испытания которых описаны в работе Verlinden [78]. Установлено, что наилучшие результаты демонстрируют структуры с большей длиной углеродной цепи ($n = 6, 7$), значение EC_{50} варьируется от 100 до 650 нМ. Кроме того, противомаларийный эффект несколько выше у образцов, которые содержат дифенилпропилкарбаматные фрагменты.

В работе Niemand представлены антраценовые конъюгаты биогенных полиаминов (рис. 11); исследовано *in vitro* ингибирующее воздействие на рост *P. falciparum* и некоторых линий раковых клеток. Наилучший эффект продемонстрировал N^1 -[(антрацен-9-ил)метил]бутан-1,4-диамин **33**; значение EC_{50} в отношении малярийного плазмодия составило 0.64 ± 0.04 мМ [79].

Угнетающее воздействие на развитие *P. falciparum* также оказывают 1,14-дифенилацетамидные производные спермина **34**, о чем сообщают авторы [80].

Также стоит отметить индолглиоксамидные аналоги **35**, обладающие антиплазмидным эффектом,

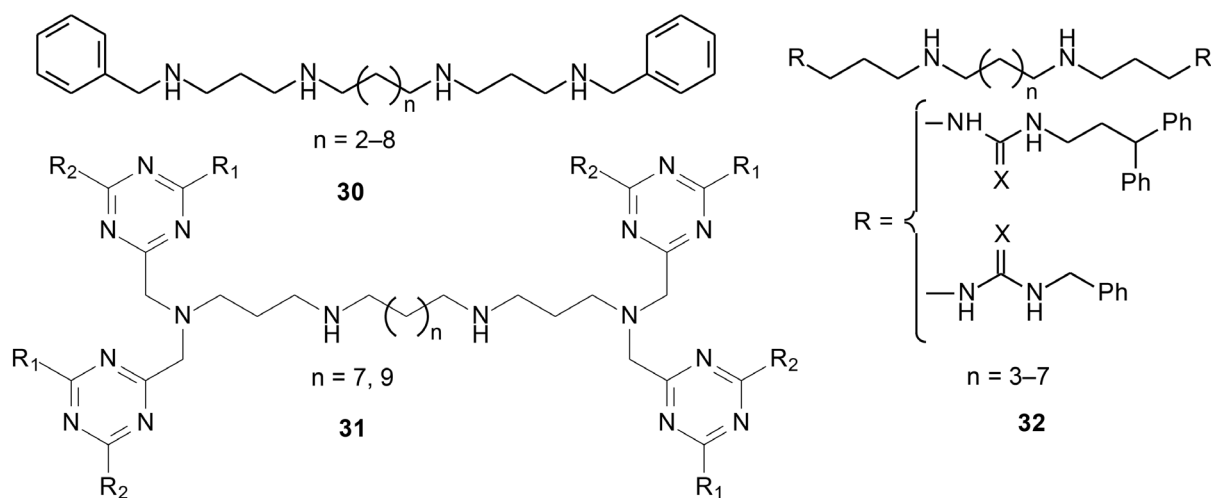


Рис. 10. Бис(бензил)полиаминовые аналоги **30**, 1,3,5-триазин-замещенные полиамины **31**, бис(тиомочевину) производные биогенных полиаминов **32**.

Fig. 10. Bis(benzyl)polyamine analogs **30**, 1,3,5-triazine-substituted polyamines **31**, bis(thiourea)derivatives of biogenic polyamines **32**.

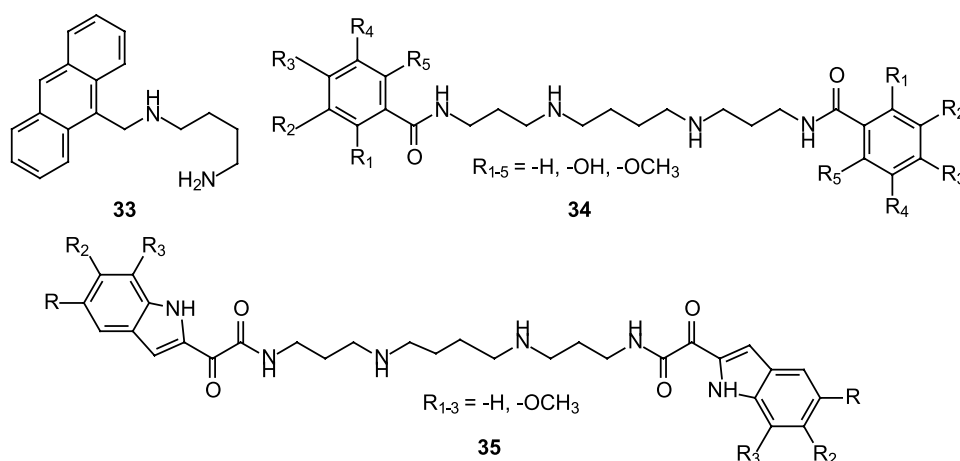


Рис. 11. N^1 -[(антрацен-9-ил)метил]бутан-1,4-диамин **33**,
1,14-дифенилацетамидные производные спермина **34**, индолглиоксамидные аналоги **35**.

Fig. 11. N^1 -[(anthracene-9-yl)methyl]butane-1,4-diamine **33**,
1,14-diphenylacetamide derivatives of spermine **34**, indoleglyoxamide analogs **35**.

особенно в отношении *T. brucei*; значения EC_{50} варьируется от 0.18 до 0.27 мМ [81].

В общем случае, противопаразитное действие аналогов полиаминов имеет химиотерапевтический характер. Нарушение обменных процессов, вызванное ингибированием ферментов биосинтеза/катаболизма полиаминов, а также взаимодействие с ДНК/РНК вызывает гибель патогенных организмов [82].

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Наличие биологической активности в отношении сердечно-сосудистой системы у веществ, структурно схожих с биогенными полиаминами, можно объяснить на основании принципа структурного подобия [83].

Так, биогенные полиамины, локализованные в цитоплазме, способны модулировать активность потенциал-зависимых натриевых каналов Na_v , о чем сообщают Huang и Moczydlowski в исследовании [84]. В более поздней работе те же авторы, сравнивая чувствительность различных изоформ натриевых каналов (Na_v) млекопитающих, пришли к выводу, что сердечный канал ($Na_v 1.5$) более чувствителен к блокирующему действию полиаминов, чем другие изоформы [85].

Помимо натриевых каналов, полиамины – спермин, спермидин – наряду с катионами Mg^{2+} , регулируют проводимость калиевых каналов входящего выпрямления (Kir), что было продемонстрировано на примере Kir 2.1 [86]. Модуляция каналов данного типа оказывает воздействие на частоту сердечных сокращений, а также на формирование потенциала действия кардиомиоцитов [87].

Практическим подтверждением данного предположения можно считать работу [88], в которой

исследовали антиаритмическую активность аналогов полиаминов на крысах линии Wistar; желудочковую фибрилляцию провоцировали изопреналином. Наибольшую антиаритмическую активность демонстрируют структуры PYR 3.3.3 и PYR 3.4.3 **36** (рис. 12); при введении крысам дозы 59 ммоль/кг выживаемость животных составила 60%.

Другой пример антиаритмического воздействия аналогов биогенных полиаминов описан в исследовании [89], в котором изучали активность линейных метоксифенилтриазаалканов **37**.

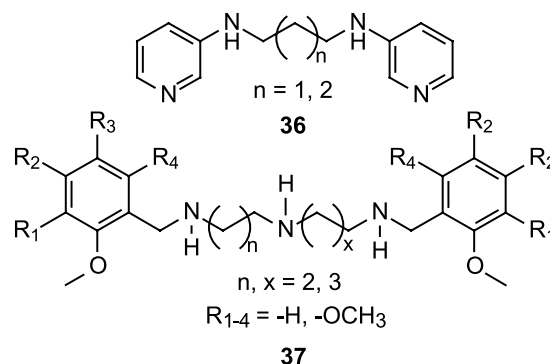


Рис. 12. PYR 3.3.3 и PYR 3.4.3 **36**,
линейные метоксифенилтриазаалканы **37**.

Fig. 12. PYR 3.3.3 and PYR 4.4.4 **36**,
linear methoxyphenyltriazaalkanes **37**.

Значения полулетальной дозы LD_{50} при внутрибрюшинном способе введения, для рассматриваемых соединений варьируются от 35.1 до 163.3 мг/кг. В отношении аконитовой модели аритмии, активность проявили структуры, содержащие два метиленовых звена между аминогруппами ($n = x = 2$), в то время как для хлоркальциевой модели активными оказались молекулы с тремя метиленовыми звеньями между атомами азота ($n = x = 3$). Данное

обстоятельство может свидетельствовать о различных мишенях воздействия. Исключением является N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамин, который активен во всех исследуемых моделях аритмии. Помимо этого, некоторые соединения проявляли статистически значимое антиишемическое действие, что было подтверждено на изопреналиновой модели ишемии.

Результатом долгих лет поиска и колоссально-го объема проделанной работы является разработка структур класса N -замещенных аминоксидов, потенциальных антиаритмических препаратов нового поколения.

Со структурной точки зрения, а также в контексте настоящей работы, данные соединения **38** можно рассматривать как производные путресцина ($n = 2$), кадаверина ($n = 3$) или их аналогов ($n > 3$) (рис. 13).

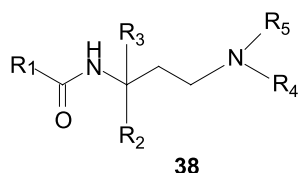


Рис. 13. Соединения **38** – производные путресцина, кадаверина и их аналогов.

Fig. 13. Compounds **38** – derivatives of putrescine, cadaverine and their analogs.

Проведено множество работ, направленных на получение и исследование биологического действия ряда структур, содержащих различные заместители при аминной ($NR_4R_5 = N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, пиперидил, морфолино, $N(C_3H_7)_2$, $N(C_4H_9)_2$), амидной ($R_1 = CH_3$, H , C_6H_5 , $CH_2C_6H_5$, 1-адамантил, циклогексил и др.) группах и в основной цепи молекулы ($R_2 =$ алкил, C_6H_5 , RC_6H_4 ; $R_3 = H$, алкил) [90].

В результате проведенных испытаний установлено, что данные соединения являются малотоксичными, высокоактивными антиаритмическими агентами, что продемонстрировано на аконитовой модели аритмии крыс (значения антиаритмического индекса на порядок выше в сравнении с новокаиномидом); значения полудетальной дозы LD_{50} для большинства соединений варьировались от 110 до 940 мг/кг при внутрибрюшинном способе введения [91].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Продолжая тему о воздействии полиаминов на ионные каналы, нельзя не отметить способность полиаминов модулировать N -метил-D-аспаратный рецептор (NMDA-рецептор), один из подтипов ионотропных глутаматных рецепторов (iGlu) [92], который играет важную роль в нейрональной коммуникации, в механизме синаптической пластичности и, как

следствие, в процессе мышления и памяти [93]. Нарушение в работе рецептора может приводить к возникновению ряда патологических состояний, таких как шизофрения, нейродегенеративные заболевания, депрессивные расстройства и др. [94–96]. С момента открытия взаимосвязи между данными расстройствами и iGlu-рецепторами предпринят ряд попыток разработки фармакологических агентов с целью терапии и коррекции подобных состояний.

В ряде исследований [97–100] сообщают о наличии нейропротекторного действия биогенных полиаминов, таких как путресцин, спермидин и спермин в отношении различных типов повреждений, включая механическое, нейротоксическое и ишемию. Так, инсульт ишемического типа инициирует чрезмерную активацию возбуждающих синапсов, сопровождаемую устойчивым притоком Ca^{2+} через глутаматные рецепторы; повышение внутриклеточного Ca^{2+} запускает процесс гибели нейронов [101].

Аналоги полиаминов, способные конкурентно связываться с NMDA-рецептором, по сравнению с глутаматом, являются его антагонистами и, тем самым, могут оказывать нейропротекторное действие при некоторых видах повреждений.

Сульфанильные производные спермина (рис. 14) – N^1 -дансилспермин (N^1 -DnsSpm) **39** и N^1 -(n -октосульфони)спермин (N^1 -OsSpm) **40** способны ингибировать NMDA NR1 и NR2A рецепторы в несколько раз сильнее, чем спермин; данное обстоятельство позволяет рассматривать данные соединения в качестве потенциальных нейропротекторных агентов [102, 103]. Помимо этого, Kirby [104] сообщает, что в большой дозе N^1 -дансилспермин (N^1 -DnsSpm) оказывает противосудорожный эффект.

Также стоит упомянуть антраценовые **41** и антрахиноновые **42** производные спермина и гомоспермина, которые также являются сильными антагонистами, что продемонстрировано в работе [105] на примере рекомбинантных NMDA рецепторов (NRs).

В литературе, помимо сульфанильных, антраценовых и антрахиноновых производных, также описаны индановые **43** [106], адамантановые **44** [107], бензильные [108] и хинолиновые структуры [109], основой которых являются фрагменты биогенных полиаминов.

Отдельного внимания заслуживают природные производные полиаминов – полиаминовые токсины, присутствующие в яде некоторых насекомых и пауков (рис. 15). Впервые полиаминовые токсины **45** были выделены из яда паука *Argiope lobata* и охарактеризованы в работе [110]. Позже была обнаружена способность данных соединений воздействовать на ЦНС млекопитающих; полиаминовые токсины, в основном, являются

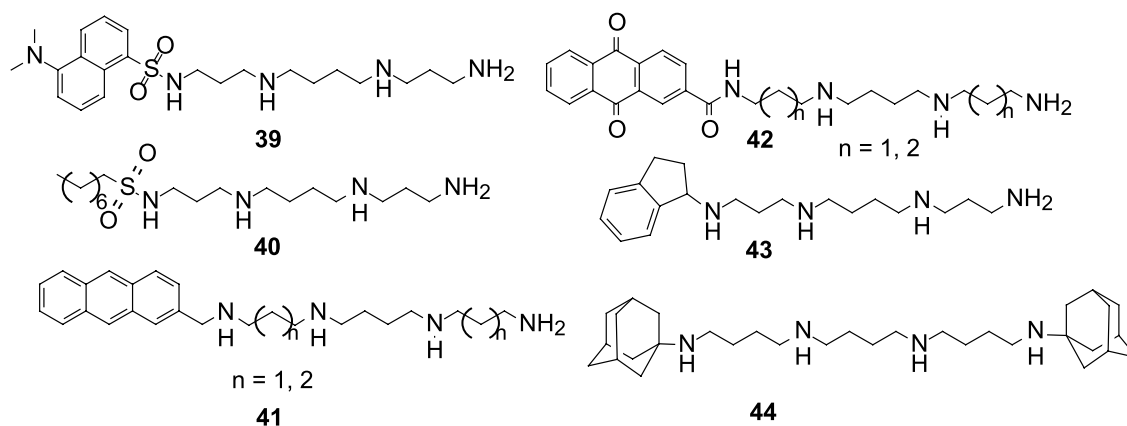


Рис. 14. Сульфанильные производные спермина **39**, **40**, антраценовые **41** и антрахиноновые **42** производные спермина и гомоспермина, индановые **43**, адамантановые **44** структуры.
Fig. 14. Sulfanyl derivatives of spermine **39**, **40**, anthracene **41** and anthraquinone **42** derivatives of spermine and homospermine, indane **43**, adamantane **44** structures.

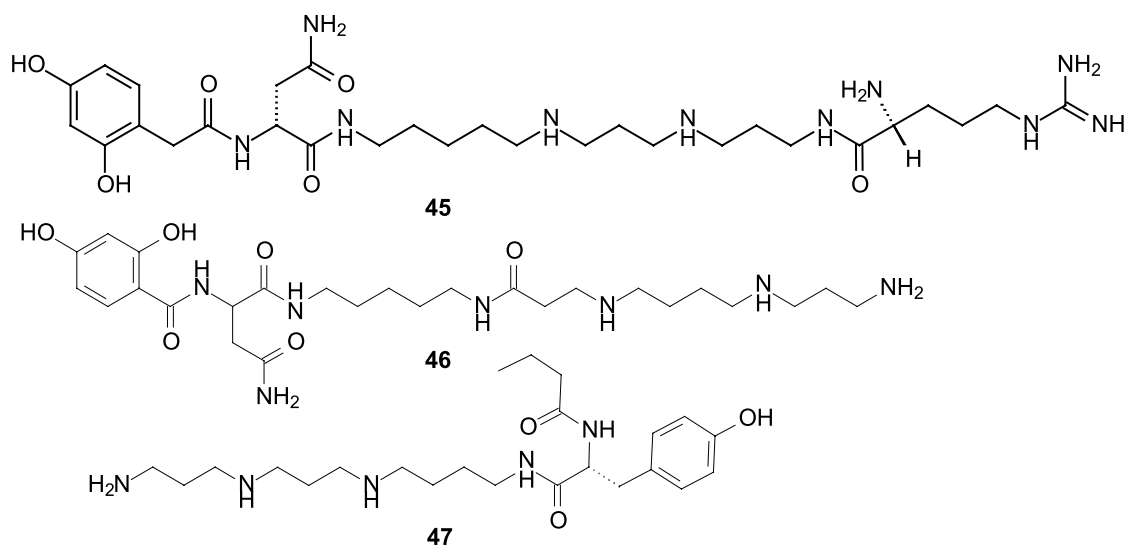


Рис. 15. Полиаминовые токсины, присутствующие в яде пауков **45**, **46** и ос **47**.
Fig. 15. Polyamine toxins found in spider **45**, **46** and wasp **47** venom.

неселективными антагонистами (iGlu) рецепторов; блокирующее воздействие осуществляется по неконкурентному механизму [111]. Подобный механизм лежит в основе препарата (Ebixa®), применяемого при деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени [112].

Еще одним примером полиаминового токсина паука можно считать JSTX-3 **46**, который был выделен из яда *Nephila clavata*; JSTX-3 способен неконкурентно блокировать AMPA глутаматный рецептор, оказывая нейропротекторное воздействие [113]. Кроме того, отмечено противозипелитическое действие данного токсина, что продемонстрировано *in vitro* на нейронах гиппокампа CA1 человека [114].

Токсин PhTX-433 **47**, который содержится в яде ос вида *Philanthus triangulum*, является сильным антагонистом AMPA и каинатного рецептора [115]. Также отмечено его сильное блокирующее действие

на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nACh) [116]. Наличие активности в отношении iGlu рецепторов, позволило использовать PhTX-433 для определения их субъединичного состава [117].

Интерес к этим структурам и к сопряженному биологическому действию в отношении действия на ЦНС млекопитающих не ограничился изучением только природных полиаминовых токсинов. Предприняты попытки установления взаимосвязи «структура-активность» [118], которые привели к созданию ряда синтетических аналогов – антагонистов глутаматных [119, 120] и никотиновых ацетилхолиновых [121, 122] рецепторов.

Отдельно необходимо рассмотреть соединения, представляющие потенциальную терапевтическую пользу в аспекте нейродегенеративных заболеваний. Общей чертой для заболеваний данной группы является необратимая, прогрессирующая гибель нервных

клеток, сопровождаемая возникновением симптомов нарушения памяти и моторных функций. В настоящее время не существует лекарственных препаратов, позволяющих излечивать (останавливать патологический процесс) пациентов, страдающих заболеваниями данной группы. Более того, для подобных расстройств до сих пор не установлен механизм их возникновения.

Фармакология нейродегенеративных заболеваний сводится к поддерживающей терапии. Основными мишенями воздействия являются ионотропные каналы и сопряженные ферменты деградации нейромедиаторов.

Ниже представлены структуры полиаминового ряда, представляющие потенциальный интерес в борьбе с данными патологиями.

На основе концепции MTDL (от англ. multi-target-directed-ligands) в работе, опубликованной Bolognesi [123], спроектировано несколько структур **48–50** с целью комплексной борьбы с болезнью Альцгеймера (рис. 16). Все они проявляют ингибирую-

щее воздействие на ацетилхолинэстеразу (AChE), замедляя деградацию одного из основных нейромедиаторов – ацетилхолина, значение IC_{50} заключены в пределах от 1.5 nM до 0.17 μ M. Кроме того, зафиксировано ингибирующее воздействие соединений **49**, **50** и **53**, описанных в исследовании [124], на агрегацию амилоидного белка ($A\beta 40$), который оказывает разрушительное воздействие на нервную ткань. Отложение амилоидных агрегатов является одной из основных гипотез о механизмах возникновения болезни Альцгеймера [125, 126].

Другой мишенью воздействия, отличной от вышеописанных структур, обладают дисульфидные аналоги бенекстрамина **51**, **52**, известного блокатора α -адренорецепторов. Di Paolo продемонстрировал способность данных соединений ингибировать изоформы моноаминоксидазы человека (MAO A и MAO B), одного из основных ферментов катаболизма моноаминов [127]. Биогенные моноамины – дофамин, серотонин, катехоламины – важнейшие нейромедиаторы, в деградации которых участвует MAO.

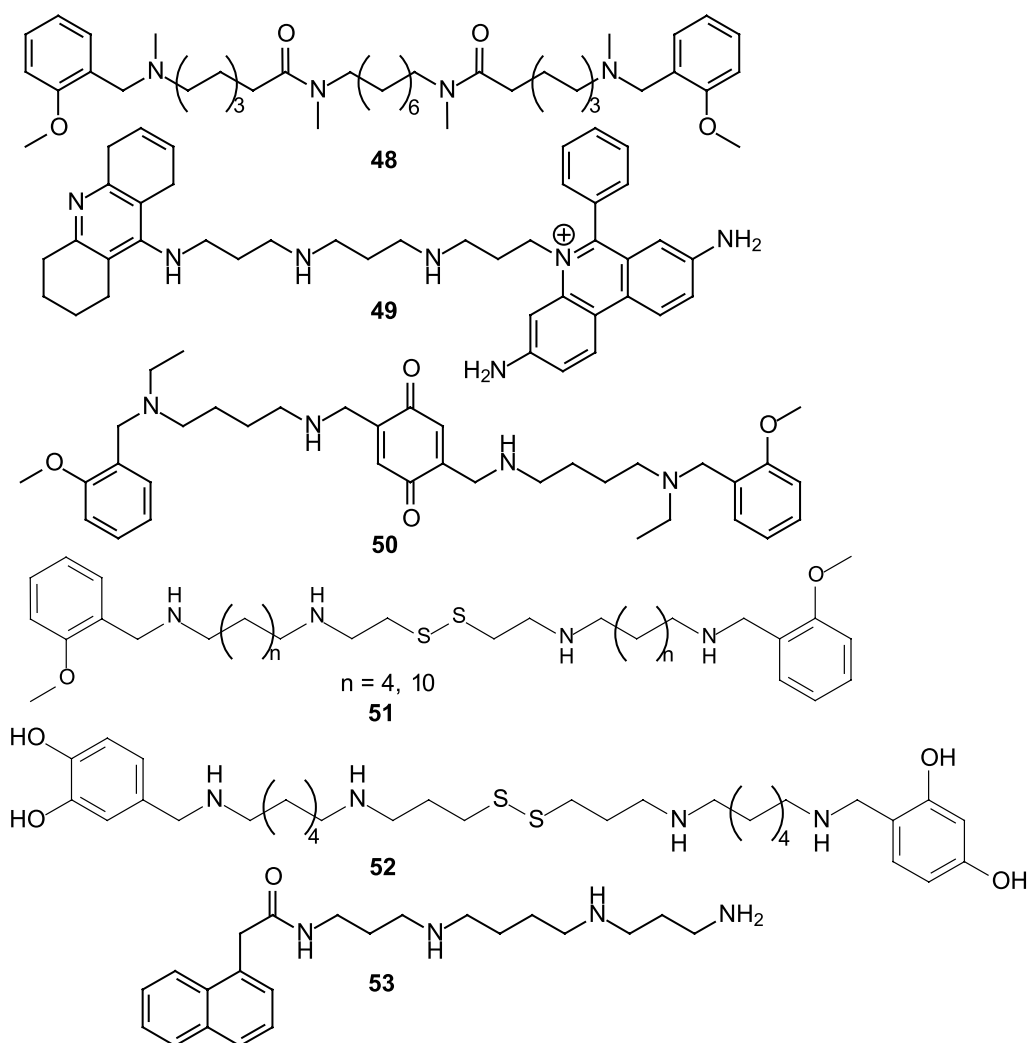


Рис. 16. Спроектированные структуры для борьбы с болезнью Альцгеймера.

Fig. 16. Engineered structures to fight Alzheimer's disease.

Блокирование действия моноаминоксидазы является привлекательной мишенью для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и Альцгеймера, а также с некоторыми психоневрологическими расстройствами, включая депрессивные состояния [128–130].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в области биохимии полиаминов позволят повысить уровень понимания роли данных соединений в функционировании живых систем – от примитивных бактерий до человека. Изучение клеточного транспорта полиаминов, взаимодействия с рецепторами, мембранами, макромолекулами нукле-

иновых кислот и белков значительно расширят арсенал фармакологических агентов для борьбы с такими патологиями как онкологические, сердечно-сосудистые и психоневрологические заболевания.

Вклад авторов

Авторы внесли равнозначный вклад в исследовательскую работу, компоновка материалов и техническое оформление статьи выполнены О.С. Егоровым.

Authors' contribution

The authors equally contributed to the research work, the arrangement of the materials and the technical design of the article were made by O.S. Egorov.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Shoji T., Hashimoto T. Polyamine-Derived Alkaloids in Plants: Molecular Elucidation of Biosynthesis. In: *Polyamines: A Universal Molecular Nexus for Growth, Survival, and Specialized Metabolism*. Tokyo, Japan: Springer; 2015. P. 189–200. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55212-3_16
- Kachel H.S., Buckingham S.D., Sattelle D.B. Insect toxins—selective pharmacological tools and drug/chemical leads. *Curr. Opin. Insect. Sci.* 2018;30:93–98. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2018.10.001>
- Fujiwara T., Hasegawa S., Hirashima N., Nakanishi M., Ohwada T. Gene transfection activities of amphiphilic steroid–polyamine conjugates. *Biochim. Biophys. Acta. Biomembr.* 2000;1468(1–2):396–402. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(00\)00278-9](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(00)00278-9)
- Menzi M., Lightfoot H.L., Hall J. Polyamine–oligonucleotide conjugates: a promising direction for nucleic acid tools and therapeutics. *Future Med. Chem.* 2015;7(13):1733–1749. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.90>
- Pegg A.E. Functions of polyamines in mammals. *J. Biol. Chem.* 2016;291(29):14904–14912. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.731661>
- Bachrach U. Naturally occurring polyamines: interaction with macromolecules. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2005;6(6):559–566. <https://doi.org/10.2174/138920305774933240>
- D'Agostino L., Di Pietro M., Di Luccia A. Nuclear aggregates of polyamines are supramolecular structures that play a crucial role in genomic DNA protection and conformation. *The FEBS J.* 2005;272(15):3777–3787. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04782.x>
- Douki T., Bretonniere Y., Cadet J. Protection against radiation-induced degradation of DNA bases by polyamines. *Radiat. Res.* 2000;153(1):29–35. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2000\)153\[0029:PARIDO\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2000)153[0029:PARIDO]2.0.CO;2)
- Rudolphi-Szydło E., Filek M., Dyba B., Miszański Z., Zembala M. Antioxidative action of polyamines in protection of phospholipid membranes exposed to ozone stress. *Acta Biochim. Pol.* 2020;67(2):259–262. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5230
- Rosenheim O. The isolation of spermine phosphate from semen and testis. *Biochem. J.* 1924;18(6):1253–1262. <https://doi.org/10.1042/bj0181253>
- Bachrach U. The early history of polyamine research. *Plant Physiol. Biochem.* 2010;48(7):490–495. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2010.02.003>
- Michael A.J. Polyamines in eukaryotes, bacteria, and archaea. *J. Biol. Chem.* 2016;291(29):14896–14903. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.734780>
- Kuksa V., Buchan R., Lin P. K.T. Synthesis of polyamines, their derivatives, analogues and conjugates. *Synthesis.* 2000;2000(09):1189–1207. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6405>
- Gupta K., Dey A., Gupta B. Plant polyamines in abiotic stress responses. *Acta Physiol. Plant.* 2015;35(7):2015–2036. <https://doi.org/10.1007/s11738-013-1239-4>
- Urdiales J.L., Medina M.A., Sanchez-Jimenez F. Polyamine metabolism revisited. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001;13(9):1015–1019. <https://doi.org/10.1097/00042737-200109000-00003>
- Mimitsuka T., Sawai H., Hatsu M., Yamada K. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for cadaverine fermentation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2007;71(9):2130–2135. <https://doi.org/10.1271/bbb.60699>
- Chou, H.T., Li, J.Y., Peng, Y.C., Lu, C.D. Molecular characterization of PauR and its role in control of putrescine and cadaverine catabolism through the γ -glutamyl pathway in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J. Bacteriol.* 2013;195(17):3906–3913. <https://doi.org/10.1128/jb.00275-13>

18. Konishi H., Nakajima T., Sano I. Metabolism of putrescine in the central nervous system. *J. Biochem.* 1977;81(2):355–360. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a131466>
19. Casero Jr R.A., Pegg A.E. Spermidine/spermine *N*¹-acetyltransferase—the turning point in polyamine metabolism. *Faseb J.* 1993;7(8):653–66. <https://doi.org/10.1096/faseb.7.8.8500690>
20. Vujcic S., Diegelman P., Bacchi C.J., Kramer D.L., Porter C.W. Identification and characterization of a novel flavin-containing spermine oxidase of mammalian cell origin. *Biochem. J.* 2002;367(3):665–675. <https://doi.org/10.1042/bj20020720>
21. Takao K., Sugita Y. Pentamine as a Substrate for Measuring Spermine Oxidase Activity. In: *Polyamines: Methods and Protocols*. New York, USA: Humana Press; 2018. P. 149–154. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7398-9_15
22. Casero Jr R.A., Pegg A.E. Polyamine catabolism and disease. *Biochem. J.* 2009;421(3):323–338. <https://doi.org/10.1042/bj20090598>
23. Seiler N., Eichentopf B. 4-Aminobutyrate in mammalian putrescine catabolism. *Biochem. J.* 1975;152(2):201–210. <https://doi.org/10.1042/bj1520201>
24. Burkard W.P., Gey K.F., Pletscher A. Diamine oxidase in the brain of vertebrates. *J. Neurochem.* 1963;10(3):183–186. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1963.tb09481.x>
25. Seiler N., Schmidt-Glenewinkel T., Sarhan S. On the formation of γ -aminobutyric acid from putrescine in brain. *J. Biochem.* 1979;86(1):277–278.
26. Seiler N., Lamberty U., Al-Therib M.J. Acetyl-Coenzyme A:1, 4-diaminobutane *N*-acetyltransferase: activity in rat brain during development, in experimental brain tumors and in brains of fish of different metabolic activity. *J. Neurochem.* 1975;24(4):797–800.
27. Seiler N., Al-Therib M.J. Acetyl-CoA:1, 4-diaminobutane *N*-acetyltransferase occurrence in vertebrate organs and subcellular localization. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 1974;354(2):206–212. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(74\)90007-5](https://doi.org/10.1016/0304-4165(74)90007-5)
28. Sessa A., Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and Actions.* 1994;43(1–2):69–77. <https://doi.org/10.1007/BF02005768>
29. Missala K., Sourkes T.L., Putrescine catabolism in rats given heparin or aminoguanidine. *Eur. J. Pharmacol.* 1980;64(4):307–311. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(80\)90238-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(80)90238-1)
30. Schayer R.W., Smiley R.L., Kennedy J. Diamine oxidase and cadaverine metabolism. *J. Biol. Chem.* 1954;206(1):461–464.
31. Ekegren T., Gomes-Trolin C., Nygren I., Askmark H. Maintained regulation of polyamines in spinal cord from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2004;222(1–2):49–53. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.011>
32. Ekegren T., Gomes-Trolin C. Determination of polyamines in human tissues by precolumn derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate and high-performance liquid chromatography. *Anal. Biochem.* 2005;338(2):179–185. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2004.11.040>
33. Wallace H.M., Fraser A.V. Inhibitors of polyamine metabolism. *Amino acids.* 2004;26(4):353–365. <https://doi.org/10.1007/s00726-004-0092-6>
34. Palmer A.J., Wallace H.M. The polyamine transport system as a target for anticancer drug development. *Amino acids.* 2010;38(2):415–422. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0400-2>
35. Bardocz S., Grant G., Brown D.S., Pusztai A. Polyamines in food—implications for growth and health. *J. Nutr. Biochem.* 1993;4(2):66–71. [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(93\)90001-D](https://doi.org/10.1016/0955-2863(93)90001-D)
36. Ask A., Persson L., Heby O. Increased survival of L1210 leukemic mice by prevention of the utilization of extracellular polyamines. Studies using a polyamineuptake mutant, antibiotics and a polyamine-deficient diet. *Cancer Lett.* 1992;66(1):29–34. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(92\)90276-2](https://doi.org/10.1016/0304-3835(92)90276-2)
37. Igarashi K., Ito K., Kashiwagi K. Polyamine uptake systems in *Escherichia coli*. *Res. Microbiol.* 2001;152(3–4):271–278. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(01\)01198-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(01)01198-6)
38. Poulin R., Casero R.A., Soulet D. Recent advances in the molecular biology of metazoan polyamine transport. *Amino acids.* 2012;42(2–3):711–723. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0987-y>
39. Soulet D., Gagnon B., Rivest S., Audette M., Poulin R. A fluorescent probe of polyamine transport accumulates into intracellular acidic vesicles via a two-step mechanism. *J. Biol. Chem.* 2004;279(47):49355–49366. <https://doi.org/10.1074/jbc.M401287200>
40. Belting M., Mani K., Jönsson M., Cheng F., Sandgren S., Jonsson S., Ding K., Delcros J., Fransson L. Glypican-1 is a vehicle for polyamine uptake in mammalian cells a pivotal role for nitrosothiol-derived nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 2003;278(47):47181–47189. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308325200>
41. Uemura T., Yerushalmi H.F., Tsapralis G., Stringer D.E., Pastorian K.E., Hawel L., Byus C.V., Gerner E.W. Identification and characterization of a diamine exporter in colon epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2008;283(39):26428–26435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M804714200>
42. Bachrach U., Seiler N. Formation of acetylpolyamines and putrescine from spermidine by normal and transformed chick embryo fibroblasts. *Cancer Res.* 1981;41(3):1205–1208.
43. Israel M., Rosenfield J.S., Modest E.J. Analogs of Spermine and Spermidine. I. Synthesis of Polymethylenepolyamines by Reduction of Cyanoethylated α , ω -Alkylenediamines 1,2. *J. Med. Chem.* 1964;7(6):710–716. <https://doi.org/10.1021/jm00336a006>
44. Maddock C. L., D'Angio G.J., Farber S., Handler A.H. Biological studies of Actinomycin D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960;89(2):386–398. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1960.tb20162.x>
45. Serre D., Erbek S., Berthet N., Ronot X., Martel-Frchet V., Thomas F. Copper(II) complexes of N_3O tripodal ligands appended with pyrene and polyamine groups: anti-proliferative and nuclease activities. *J. Inorg. Biochem.* 2018;179:121–134. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.11.006>
46. Silva T.M., Andersson S., Sukumaran S.K., Marques M.P., Persson L., Oredsson S. Norspermidine and novel Pd(II) and Pt(II) polynuclear complexes of norspermidine as potential antineoplastic agents against breast cancer. *PLoS One.* 2013;8(2):e55651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055651>
47. Seiler N. Thirty years of polyamine-related approaches to cancer therapy. Retrospect and prospect. Part I. Selective enzyme inhibitors. *Curr. Drug. Targets.* 2003;4(7):537–564. <https://doi.org/10.2174/1389450033490885>
48. Porter C.W., Cavanaugh P.F., Stolowich N., Ganis B., Kelly E., Bergeron R.J. Biological properties of *N*⁴- and *N*¹, *N*⁸-spermidine derivatives in cultured L1210 leukemia cells. *Cancer Res.* 1985;45(5):2050–2057.

49. Porter C.W., Berger F.G., Pegg A.E., Ganis B., Bergeron R.J. Regulation of ornithine decarboxylase activity by spermidine and the spermidine analogue N^1,N^8 -bis(ethyl)-spermidine. *Biochem. J.* 1987;242(2):433–440. <https://doi.org/10.1042/bj2420433>
50. Saab N.H., West E.E., Bieszk N.C., Preuss C.V., Mank A.R., Casero Jr R.A., Woster P.M. Synthesis and evaluation of unsymmetrically substituted polyamine analogs as modulators of human spermidine/spermine- N^1 -acetyltransferase (SSAT) and as potential antitumor agents. *J. Med. Chem.* 1993;36(20):2998–3004. <https://doi.org/10.1021/jm00072a020>
51. Reddy V.K., Valasinas A., Sarkar A., Basu H.S., Marton L.J., Frydman B. Conformationally restricted analogues of $^1N,^{12}N$ -bisethylspermine: synthesis and growth inhibitory effects on human tumor cell lines. *J. Med. Chem.* 1998;41(24):4723–4732. <https://doi.org/10.1021/jm980172v>
52. Valasinas A., Sarkar A., Reddy V.K., Marton L.J., Basu H. S., Frydman, B. Conformationally restricted analogues of $^1N,^{14}N$ -bisethylhomospermine (BE-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cells. *J. Med. Chem.* 2001;44(3):390–403. <https://doi.org/10.1021/jm000309t>
53. Zagaja G.P., Shrivastav M., Marton L.J., Rinker-Schaeffer C.W., Dolan M.E., Fleig M.F. Effects of polyamine analogues on prostatic adenocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998;41(6):505–512. <https://doi.org/10.1007/s002800050774>
54. Bergeron R.J., Wiegand J., McManis J.S., Weimar W.R., Smith R.E., Algee S.E., Fannin T.L., Slusher M.A., Snyder P.S. Polyamine analogue antidiarrheals: a structure-activity study. *J. Med. Chem.* 2001;44(2):232–244. <https://doi.org/10.1021/jm000277+>
55. Wolff A.C., Armstrong D.K., Fetting J.H., Carducci M.K., Riley C.D., Bender J.F., Casero Jr. R.A., Davidson N.E. A Phase II study of the polyamine analog N^1,N^{11} -diethyl-norspermine (DENSp_m) daily for five days every 21 days in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(16):5922–5928.
56. Хомутов Р.М., Денисова Г.Ф., Хомутов А.Р., Белостоцкая К.М., Шлосман Р.Б., Артамонова Е.Ю. Аминооксипропиламин – эффективный ингибитор орнитиндекарбоксилазы *in vitro* и *in vivo*. *Биоорганическая химия*. 1985;11(11):1574–1576.
[Khomutov R.M., Denisova G.F., Khomutov A.R., Belostotskaya K.M., Shlosman R.B., Artamonova E.Yu. Aminoxypropylamine is an effective inhibitor of ornithine decarboxylase *in vitro* and *in vivo*. *Bioorganicheskaya Khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1985;11(11):1574–1576 (in Russ.).]
57. Khomutov A.R., Shvetsov A.S., Vepsäläinen J., Kramer D.L., Porter C.W., Hyvönen T., Keinänen T., Eloranta T.O., Khomutov R.M. New aminooxy analogs of biogenic polyamines. *Russ. J. Bioorganic Chem.* 1996;22(7):476–478.
58. Eloranta T.O., Khomutov A.R., Khomutov R.M., Hyvönen T. Aminoxy analogues of spermidine as inhibitors of spermine synthase and substrates of hepatic polyamine acetylating activity. *J. Biochem.* 1990;108(4):593–598.
59. Khomutov M.A., Weisell J., Hyvönen M., Keinänen T.A., Vepsäläinen J., Alhonen L., Khomutov A.R., Kochetkov S.N. Hydroxylamine derivatives for regulation of spermine and spermidine metabolism. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1431–1446 <https://doi.org/10.1134/S0006297913130051>
60. Edwards M.L., Prakash N.J., Stemerick D.M., Sunkara S.P., Bitonti A.J., Davis G.F., Dumont J.A., Bey P. Polyamine analogs with antitumor activity. *J. Med. Chem.* 1990;33(5):1369–1375. <https://doi.org/10.1021/jm00167a014>
61. Seiler N., Douaud F., Havouis R., LeRoch N., Renault J., Vaultier M., Moulinoux J. Dimethylsilane polyamines, a new class of potential anticancer drugs. *Int. J. Oncol.* 1997;11(4):835–841. <https://doi.org/10.3892/ijo.11.4.835>
62. Levy S. B. Antibiotic resistance—the problem intensifies. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005;57(10):1446–1450. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.001>
63. Xu M., Davis R.A., Feng Y., Sykes M.L., Shelper T., Avery V.M., Camp D., Quinn R.J. Ianthelliformisamines A–C, antibacterial bromotyrosine-derived metabolites from the marine sponge *Suberea ianthelliformis*. *J. Nat. Prod.* 2012;75(5):1001–1005. <https://doi.org/10.1021/np300147d>
64. Choudhary A., Naughton L.M., Montánchez I., Dobson A.D., Rai D.K. Current status and future prospects of marine natural products (MNP)s as antimicrobials. *Mar. Drugs*. 2017;15(9):272. <https://doi.org/10.3390/md15090272>
65. Khan F.A., Ahmad S., Kodipelli N., Shivange G., Anindya R. Syntheses of a library of molecules on the marine natural product ianthelliformisamines platform and their biological evaluation. *Org. Biomol. Chem.* 2014;12(23):3847–3865. <https://doi.org/10.1039/C3OB42537A>
66. Li S.A., Cadelis M.M., Sue K., Blanchet M., Vidal N., Brunel J.M., Bourguet-Kondracki M., Copp B.R. 6-Bromoindolglyoxylamido derivatives as antimicrobial agents and antibiotic enhancers. *Bioorg. Med. Chem.* 2019;27(10):2090–2099. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.04.004>
67. Borselli D., Blanchet M., Bolla J.M., Muth A., Skruber K., Phanstiel IV, O., Brunel J.M. Motuporamine Derivatives as Antimicrobial Agents and Antibiotic Enhancers against Resistant Gram-Negative Bacteria. *ChemBioChem*. 2017;18(3):276–283. <https://doi.org/10.1002/cbic.201600532>
68. Balakrishna R., Wood S.J., Nguyen T.B., Miller K.A., Kumar E.S., Datta A., David S.A. Structural correlates of antibacterial and membrane-permeabilizing activities in acylpolyamines. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(3):852–861. <https://doi.org/10.1128/aac.50.3.852-861.2006>
69. Blanchet M., Borselli D., Brunel J.M. Polyamine derivatives: a revival of an old neglected scaffold to fight resistant Gram-negative bacteria? *Future. Med. Chem.* 2016;8(9):963–973. <https://doi.org/10.4155/fmc-2016-0011>
70. Laurence D.R., Bennett P.N. *Clinical Pharmacology*. Edinburgh, London, and New York: Churchill Livingstone; 1987. V. 1. 788 p.
71. Marton L.J., Pegg A.E. Polyamines as targets for therapeutic intervention. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995;35(1):55–91. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.35.040195.000415>
72. Bitonti A.J., Dumont J.A., Bush T.L., Edwards M.L., Stemerick D.M., McCann P.P., Sjoerdsma A. Bis(benzyl) polyamine analogs inhibit the growth of chloroquine-resistant human malaria parasites (*Plasmodium falciparum*) *in vitro* and in combination with alpha-difluoromethylornithine cure murine malaria. *PNAS USA*. 1989;86(2):651–655. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.2.651>
73. Baumann R.J., Hanson W.L., McCann P.P., Sjoerdsma A., Bitonti A.J. Suppression of both antimony-susceptible and antimony-resistant *Leishmania donovani* by a bis(benzyl)polyamine analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34(5):722–727. <https://doi.org/10.1128/aac.34.5.722>

74. Baumann R.J., McCann P.P., Bitonti A.J. Suppression of *Leishmania donovani* by oral administration of a bis(benzyl)polyamine analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(7):1403–1407. <https://doi.org/10.1128/aac.35.7.1403>
75. Majumder S., Kierszenbaum F. Inhibition of host cell invasion and intracellular replication of *Trypanosoma cruzi* by *N,N'*-bis(benzyl)-substituted polyamine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993;37(10):2235–2238. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.10.2235>
76. Labadie G.R., Choi S.R., Avery M.A. Diamine derivatives with antiparasitic activities. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2004;14(3):615–619. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.11.055>
77. Klenke B., Barrett M.P., Brun R., Gilbert I.H. Antiplasmodial activity of a series of 1,3,5-triazine-substituted polyamines. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;52(2):290–293. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg307>
78. Verlinden B.K., De Beer M., Pachaiyappan B., Besaans E., Andayi W.A., Reader J., Niemand J., Biljon R., Guy K., Egan T., Woster P.M., Birkholtz L.M. Interrogating alkyl and arylalkylpolyamino (bis)urea and (bis)thiourea isosteres as potent antimalarial chemotypes against multiple lifecycle forms of *Plasmodium falciparum* parasites. *Bioorg. Med. Chem.* 2015;23(16):5131–5143. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.036>
79. Niemand J., Burger P., Verlinden B.K., Reader J., Joubert A.M., Kaiser A., Louw A.I., Kirk K., Phanstiel IV O., Brikholtz L. Anthracene-polyamine conjugates inhibit *in vitro* proliferation of intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* parasites. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013;57(6):2874–2877. <https://doi.org/10.1128/aac.00106-13>
80. Liew L.P., Pearce A.N., Kaiser M., Copp B.R. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* evaluation of antimalarial polyamines. *Eur. J. Med. Chem.* 2013;69:22–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.07.055>
81. Wang J., Kaiser M., Copp B.R. Investigation of indolglyoxamide and indolacetamide analogues of polyamines as antimalarial and antitrypanosomal agents. *Mar. Drugs.* 2014;12(6):3138–3160. <https://doi.org/10.3390/md12063138>
82. El Bissati K., Redel H., Ting L.M., Lykins J.D., McPhillie M.J., Upadhy R., Woster P.M., Yarett N., Kim K., Weiss L.M. Novel synthetic polyamines have potent antimalarial activities *in vitro* and *in vivo* by decreasing intracellular spermidine and spermine concentrations. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9:9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00009>
83. Eckert H., Bajorath J. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches. *Drug Discov. Today.* 2007;12(5–6):225–233. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.01.011>
84. Huang C.J., Moczydlowski E. Cytoplasmic polyamines as permeant blockers and modulators of the voltage-gated sodium channel. *Biophys. J.* 2001;80(3):1262–1279. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(01\)76102-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)76102-4)
85. Fu L.Y., Cummins T.R., Moczydlowski E.G. Sensitivity of cloned muscle, heart and neuronal voltage-gated sodium channels to block by polyamines: a possible basis for modulation of excitability *in vivo*. *Channels.* 2012;6(1):41–49. <https://doi.org/10.4161/chan.19001>
86. Nichols C.G., Lee S. Polyamines and potassium channels: A 25-year romance. *J. Biol. Chem.* 2018;293(48):18779–18788. <https://doi.org/10.1074/jbc.tml118.003344>
87. Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э., Борисова В.А., Игнатов Ю.Д. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2009;7(1):3–27.
[Melnikov K.N., Vislobokov A.I., Kolpakova M.E., Borisova V.A., Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* = *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2009;7(1):3–27 (in Russ.).]
88. Bergeron R.J., Wiegand J., Weimar W.R., Snyder P.S. Polyamine analogue antiarrhythmics. *Pharmacol. Res.* 1998;38(5):367–380. <https://doi.org/10.1006/phrs.1998.0384>
89. Mokrov G.V., Likhoshesterov A.M., Barchukov V.V., Stolyaruk V.N., Tsorin I.B., Vititnova M.B., Kryzhanovskii S.A., Gudashcheva T.A., Seredenin S.B. Synthesis and Cardiotropic Activity of Linear Methoxyphenyltriazalkanes. *Pharm. Chem. J.* 2019;53(6):500–506. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02027-7>
90. Борисова Е.Я., Афанасьева Е.Ю., Борисова Н.Ю., Арзамасцев Е.В., Черкашин М.И. Антиаритмики нового поколения класса *N*-замещенных аминоксидов. *Лекарственный дизайн. Микроэлементы в медицине.* 2005;6(3):56–61.
[Borisova E.Ya., Afanas'eva E.Yu., Borisova N.Yu., Arzamastsev E.V., Cherkashin M.I. New generation antiarrhythmic remedies of the *N*-substituted amidoamines class. *Drug design. Mikroelementy v meditsine* = *Trace elements in medicine (Moscow).* 2005;6(3):56–61 (in Russ.).]
91. Афанасьева Е.Ю., Борисова Е.Я., Арзамасцев Е.В., Борисова Н.Ю., Черкашин М.И. Токсичность новых функционально замещенных аминов. *Микроэлементы в медицине.* 2005;6(3):74–77.
[Afanas'eva E.Yu., Borisova E.Ya., Arzamastsev E.V., Borisova N.Yu., Cherkashin M.I. Toxicity of novel functionally substituted amines. *Mikroelementy v meditsine* = *Trace elements in medicine (Moscow).* 2005;6(3):74–77 (in Russ.).]
92. Williams K., Zappia A.M., Pritchett D.B., Shen Y.M., Molinoff P.B. Sensitivity of the *N*-methyl-D-aspartate receptor to polyamines is controlled by NR₂ subunits. *Mol. Pharmacol.* 1994;45(5):803–809.
93. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E., Furukawa H., Wollmuth L.P., Gibb A.J., Traynelis S.F. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J. Gen. Physiol.* 2018;150(8):1081–1105. <https://doi.org/10.1085/jgp.201812032>
94. Kristiansen L.V., Huerta I., Beneyto M., Meador-Woodruff J.H. NMDA receptors and schizophrenia. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007;7(1):48–55. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.013>
95. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2017;57(4):1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>
96. Massey P.V., Johnson B.E., Moul P.R., Auberson Y.P., Brown M.W., Molnar E., Collingridge G.L., Bashir Z.I. Differential roles of NR_{2A} and NR_{2B}-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J. Neurosci.* 2004;24(36):7821–7828. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1697-04.2004>
97. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Sailor K., Dempsey R.J. Polyamines and central nervous system injury: spermine and spermidine decrease following transient focal cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 2002;938(1–2):81–86. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02447-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02447-2)

98. Harada J., Sugimoto M. Polyamines prevent apoptotic cell death in cultured cerebellar granule neurons. *Brain Res.* 1997;753(2):251–259. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)00011-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00011-5)
99. Kish S.J., Wilson J.M., Fletcher P.J. The polyamine synthesis inhibitor α -difluoromethylornithine is neuroprotective against *N*-methyl-D-aspartate-induced brain damage *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.* 1991;209(1–2):101–103. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(91\)90017-k](https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90017-k)
100. Sparapani M., Dall'Olio R., Gandolfi O., Ciani E., Contestabile A. Neurotoxicity of polyamines and pharmacological neuroprotection in cultures of rat cerebellar granule cells. *Exp. Neurol.* 1997;148(1):157–166. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6627>
101. Benveniste H., Jørgensen M.B., Diemer N.H., Hansen A.J. Calcium accumulation by glutamate receptor activation is involved in hippocampal cell damage after ischemia. *Acta Neurol. Scand.* 1988;78(6):529–536. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb03697.x>
102. Chao J., Seiler N., Renault J., Kashiwagi K., Masuko T., Igarashi K., Williams K. *N*¹-Dansyl-Spermine and *N*¹-(*n*-Octanesulfonyl)-Spermine, Novel Glutamate Receptor Antagonists: Block and Permeation of *N*-Methyl-D-Aspartate Receptors. *Mol. Pharmacol.* 1997;51(5):861–871. <https://doi.org/10.1124/mol.51.5.861>
103. Seiler N., Douaud F., Renault J., Delcrois J.G., Havouis R., Uriac P., Moulinoux J.P. Polyamine sulfonamides with NMDA antagonist properties are potent calmodulin antagonists and cytotoxic agents. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1998;30(3):393–406. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(97\)00150-7](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(97)00150-7)
104. Kirby B.P., Shaw G.G. Effect of spermine and *N*¹-dansyl-spermine on epileptiform activity in mouse cortical slices. *Eur. J. Pharmacol.* 2005;524(1–3):53–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.09.009>
105. Jin L., Sugiyama H., Takigawa M., Katagiri D., Tomitori H., Nishimura K., Kaur N., Phanstiel O., Kitajima M., Takayama H., Okawara T., Williams K., Kashiwagi K., Igarashi K. Comparative studies of anthraquinone- and anthracene-tetraamines as blockers of *N*-methyl-D-aspartate receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007;320(1):47–55. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.110528>
106. Gilad G.M., Gilad V.H. Novel polyamine derivatives as neuroprotective agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;291(1):39–43.
107. Kumamoto T., Nakajima M., Uga R., Ihayazaka N., Kashiwagi K., Katakawa K., Ishikawa T., Saiki R., Nishimura K., Igarashi K. Design, synthesis, and evaluation of polyamine-memantine hybrids as NMDA channel blockers. *Bioorg. Med. Chem.* 2018;26(3):603–608. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.12.021>
108. Igarashi K., Shirahata A., Pakk A.J., Kashiwagi K., Williams K. Benzyl-polyamines: Novel, Potent *N*-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;283(2):533–540.
109. Cen J., Liu L., He L., Liu M., Wang C.J., Ji B.S. *N*¹-(quinolin-2-ylmethyl)butane-1,4-diamine, a polyamine analogue, attenuated injury in *in vitro* and *in vivo* models of cerebral ischemia. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2012;30(7):584–595. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.08.008>
110. Гришин Е.В., Волкова Т.М., Арсеньев А.С., Решетова О.С., Оноприенко В.В., Магазаник Л.Г., Антонов С.М., Федорова И.М. Структурно-функциональная характеристика аргиопина – блокатора ионных каналов из яда паука *Argiope lobata*. *Биоорганическая Химия*. 1986;12(8):1121–1124.
- [Grishin E.V., Volkova T.M., Arseniev A.S., Reshetova O.S., Onoprienko V.V., Magazanik L.G., Antonov S.M., Fedorova I.M. Structure-functional characteristics of argiopine—an ion channel blocker from the venom of spider *Argiope lobata*. *Bioorganicheskaya Khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1986;12 (8):1121–1124 (in Russ.).]
111. Nelson J.K., Frølund S.U., Tikhonov D.B., Kristensen A.S., Strømgaard K. Inside Cover: Synthesis and Biological Activity of Argiotoxin 636 and Analogues: Selective Antagonists for Ionotropic Glutamate Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009;48(17):2994–2994. <https://doi.org/10.1002/anie.200990085>
112. Wimo A. Pharmacoeconomic aspects of memantine (Ebixa®) in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res.* 2003;3(6):675–680. <https://doi.org/10.1586/14737167.3.6.675>
113. Iino M., Koike M., Isa T., Ozawa S. Voltage-dependent blockage of Ca (2+)-permeable AMPA receptors by joro spider toxin in cultured rat hippocampal neurones. *J. Physiol.* 1996;496(2):431–437. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021696>
114. Salamoni S.D., da Costa J.C., Palma M.S., Konno K., Nihei K.I., Azambuja N.A., Neto E.P., Venturin G.T., Tavares A.A., Abreu D.S., Breda R.V. The antiepileptic activity of JSTX-3 is mediated by *N*-methyl-D-aspartate receptors in human hippocampal neurons. *Neuroreport*. 2005;16(16):1869–1873. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000185012.98821.2b>
115. Andersen T.F., Vogensen S.B., Jensen L.S., Knapp K.M., Strømgaard K. Design and synthesis of labeled analogs of PhTX-56, a potent and selective AMPA receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.* 2005;13(17):5104–5112. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.023>
116. Nurowska E, Tumiatti V, Dworakowska B. Effect of polyamines on the nicotinic ACh receptor. *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 2018;12(3):73–76. <https://doi.org/10.26444/jpcr/93936>
117. Harris J., Munday M., Tomlinson S., Mellor I., Nakanishi K., Bell D., Usherwood P.N.R. Interaction of polyamide toxin Philanthotoxin-343 with cloned and mutant glutamate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Toxicon*. 1996;7(34):730–731.
118. Karst H., Piek T. Structure-activity relationship of philanthotoxins—II. Effects on the glutamate gated ion channels of the locust muscle fibre membrane. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 1991;98(2–3):479–489. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(91\)90237-n](https://doi.org/10.1016/0742-8413(91)90237-n)
119. Jensen L.S., Bølcho U., Egebjerg J., Strømgaard K. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of Polyamine Toxin Derivatives: Potent Ligands for the Pore-Forming Region of AMPA Receptors. *ChemMedChem*. 2006;1(4):419–428. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200500093>
120. Strømgaard K., Mellor I. AMPA receptor ligands: synthetic and pharmacological studies of polyamines and polyamine toxins. *Med. Res. Rev.* 2004;24(5):589–620. <https://doi.org/10.1002/med.20004>
121. Olsen C.A., Mellor I.R., Wellendorph P., Usherwood P.N., Witt M., Franzyk H., Jaroszewski J.W. Tuning Wasp Toxin Structure for Nicotinic Receptor Antagonism: Cyclohexylalanine-Containing Analogues as Potent and Voltage-Dependent Blockers. *ChemMedChem*. 2006;1(3):303–305. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200500067>
122. Strømgaard K., Mellor I.R., Andersen K., Neagoe I., Pluteanu F., Usherwood P.N., Krogsgaard-Larsen P., Jaroszewski J.W. Solid-Phase synthesis and pharmacological evaluation of analogues of PhTX-12—A potent and selective nicotinic acetylcholine receptor antagonist. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2002;12(8):1159–1162. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(02\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00120-8)

123. Bolognesi M.L., Rosini M., Andrisano V., Bartolini M., Minarini A., Tumiatto V., Melchiorre C. MTDL design strategy in the context of Alzheimer's disease: from lipocrine to memocine and beyond. *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(6):601–613. <https://doi.org/10.2174/138161209787315585>

124. Kabir A., Jash C., Payghan P.V., Ghoshal N., Kumar G.S. Polyamines and its analogue modulates amyloid fibrillation in lysozyme: A comparative investigation. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 2020;1864(5):129557. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129557>

125. Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 2016;8(6):595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>

126. Blennow K., Mattsson N., Schöll M., Hansson O., Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015;36(5):297–309. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.002>

127. Di Paolo M.L., Cozza G., Milelli A., Zonta F., Sarno S., Minniti E., Ursini F., Rosini M., Minarini A. Benextramine and derivatives as novel human monoamine oxidases inhibitors: an integrated approach. *FEBS J.* 2019;286(24):4995–5015. <https://doi.org/10.1111/febs.14994>

128. Caslake R., Macleod A., Ives N., Stowe R., Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;4.Art.No.:CD006661. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006661.pub2>

129. Riederer P., Müller T. Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2017;13(2):233–240. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1273901>

130. Thomas S.J., Shin M., McInnis M.G., Bostwick J.R. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):433–449. <https://doi.org/10.1002/phar.1576>

Об авторах:

Егоров Олег Сергеевич, магистр кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: egorov1997@inbox.ru. ResearcherID AAW-7636-2020, <https://orcid.org/0000-0003-1930-8227>

Борисова Надежда Юрьевна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ladask714485@yandex.ru. Scopus Author ID 55780738100, <https://orcid.org/0000-0002-7316-8109>

Борисова Елена Яковлевна, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: helen-bor714485@yandex.ru. Scopus Author ID 8880163900, <https://orcid.org/0000-0002-8122-3577>

Режаббаев Музаффар Латибжонович, аспирант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: Rezhabbayev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5393-913X>

Афанасьева Елена Юльевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ (121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а). E-mail: embroilment@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5620-4649>

Арзамасцев Евгений Вениаминович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ (121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а). E-mail: arz4146931@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1270-3067>

About the authors:

Oleg S. Egorov, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: egorov1997@inbox.ru. Scopus Author ID 8880163900, <https://orcid.org/0000-0002-8122-3577>

Nadezhda Yu. Borisova, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ladask714485@yandex.ru. Scopus Author ID 55780738100, <https://orcid.org/0000-0002-7316-8109>

Elena Ya. Borisova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: helen-bor714485@yandex.ru. Scopus Author ID 8880163900, <https://orcid.org/0000-0002-8122-3577>

Muzaffar L. Rezhabbayev, Postgraduate Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: Rezhabbayev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5393-913X>

Elena Yu. Afanas'eva, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation (15a, 3 Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russia). E-mail: embroilment@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5620-4649>

Evgeny V. Arzamastsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Drug Toxicology, National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation (15a, 3 Cherepkovskaya ul., Moscow, 121552, Russia). E-mail: arz4146931@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1270-3067>

*Поступила: 18.01.2021; получена после доработки: 26.01.2021; принята к опубликованию: 13.08.2021.
The article was submitted: January 18, 2021; approved after reviewing: January 26, 2021; accepted for publication: August 13, 2021.*

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>



УДК 54.052

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Применение микрофлюидного аппаратного оснащения
в синтезе производных олигогексаметиленгуанидина**

**Д.А. Ахмедова^{1,2,*}, Д.О. Шаталов¹, И.С. Иванов¹, А.В. Айдакова^{1,2}, А. Гербст³,
Л. Грайнер⁴, А.П. Каплун¹, А.С. Журбенко¹, С.А. Кедик¹**

¹МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 119571 Россия

²Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

³Wingflow AG, Фрик АК 5070, Швейцария

⁴Мангеймский университет прикладных наук, Мангейм, 68163 Германия

* Автор для переписки, e-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com

Аннотация

Цели. Разработать методику микрофлюидного синтеза солей олигогексаметиленгуанидина в реакторе проточного типа и оценить ее эффективность по сравнению с синтезом в классическом емкостном реакторе, а также сравнить чистоту продуктов, полученных данными методами.

Методы. Синтез олигогексаметиленгуанидина дигидрокарбоната (ОГМГ-ДГК) проводили с применением микрофлюидного аппаратного оснащения и классическим методом в объеме. Подтверждение чистоты и структуры полученного продукта осуществляли с помощью ¹³C ЯМР спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Результаты. Спектр ¹³C ЯМР ОГМГ-ДГК при классическом синтезе в объеме демонстрирует, что продукт является неразветвленным и содержит дополнительно неидентифицируемые примеси в отличие от образца, полученного микрофлюидным способом. Анализ методом ВЭЖХ показал, что образец ОГМГ-ДГК, синтезированный с помощью микрофлюидной технологии, имеет в 1.5 раза более низкое содержание исходных мономеров.

Выводы. Синтез ОГМГ-ДГК в проточном реакторе имеет преимущество по сравнению с классическим способом синтеза в объеме, поскольку выдает продукт с более высокой степенью чистоты.

Ключевые слова: резистентность к противомикробным препаратам, олигогексаметиленгуанидин, гидрокарбонат, микрофлюидный синтез

Для цитирования: Ахмедова Д.А., Шаталов Д.О., Иванов И.С., Айдакова А.В., Гербст А., Грайнер Л., Каплун А.П., Журбенко А.С., Кедик С.А. Применение микрофлюидного аппаратного оснащения в синтезе производных олигогексаметиленгуанидина. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):307–317. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

RESEARCH ARTICLE

The use of microfluidic hardware in the synthesis of oligohexamethylene guanidine derivatives

Diana A. Akhmedova^{1,2,@}, Denis O. Shatalov¹, Ivan S. Ivanov¹, Anna V. Aydakova^{1,2}, Alexander Herbst³, Lasse Greiner⁴, Alexander P. Kaplun¹, Anton S. Zhurbenko¹, Stanislav A. Kedik¹

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia

³Wingflow AG, Frick AG, 5070 Switzerland

⁴Mannheim University of Applied Sciences, Mannheim, 68163 Germany

@Corresponding author, e-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com

Abstract

Objectives. To develop a method for the microfluidic synthesis of oligohexamethylene guanidine salts in a flow-type reactor and to evaluate its effectiveness in relation to the synthesis in a traditional capacitive reactor and compare the purities of products obtained by these methods.

Methods. The synthesis of oligohexamethylene guanidine bihydrocarbonate (OHMG-BHC) was done using microfluidic hardware and the classical approach in volume. The purity and structure of the resulting product were confirmed by ¹³C NMR spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC).

Results. The ¹³C NMR spectrum of OHMG-BHC in classical bulk synthesis demonstrates that the product is unbranched and contains additionally unidentifiable impurities, in contrast to the sample obtained by the microfluidic method. Furthermore, the HPLC analysis showed that the OHMG-BHC sample synthesized using microfluidic technology has a 1.5-fold lower content than the initial monomers.

Conclusions. The advantage of synthesizing OHMG-BHC in a flow-type reactor compared to the traditional method of synthesis in volume is demonstrated since a product with a higher degree of purity is obtained.

Keywords: antimicrobial resistance, oligohexamethylene guanidine, bihydrocarbonate, microfluidic synthesis

For citation: Akhmedova D.A., Shatalov D.O., Ivanov I.S., Aydakova A.V., Herbst A., Greiner L., Kaplun A.P., Zhurbenko A.S., Kedik S.A. The use of microfluidic hardware in the synthesis of oligohexamethylene guanidine derivatives. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):307–317 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, резистентность к противомикробным препаратам является глобальной угрозой для человечества¹. Появление в XX веке эффективных антибиотиков позволило совершить большой прорыв в противомикробной терапии, однако повсеместное использование антимикробных препаратов привело к появлению резистентной патогенной микрофлоры, что затрудняет лечение возникающих

инфекций и делает его все более сложным и дорогостоящим. Таким образом, важной задачей является поиск и синтез новых веществ, проявляющих антимикробную активность [1, 2]. В этом отношении перспективными являются соединения ряда алкиленгуанидинов, в частности, олигогексаметиленгуанидин (ОГМГ), с широким спектром активности, низким классом токсичности и обладающие пролонгированным действием [3, 4]. Для данного класса соединений не выявлено бактериальной устойчивости, в связи с чем они могут быть рекомендованы к применению, например, в качестве активных фармацевтических субстанций в готовых лекарственных формах [5].

¹<https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance/en/> (дата обращения 04.04.2021) [Accessed April 04, 2021]

Одним из основных современных направлений в разработке противомикробных соединений является синтез аналогов и производных, замена функциональных групп или части молекулы уже исследованных препаратов, с выявлением той небольшой их части, которая удовлетворяет требованиям, предъявляемым по противомикробному действию и биологической безопасности [6]. Согласно этому подходу были синтезированы и исследованы такие производные олигоалкиленгуанидина, как гидрохлорид ОГМГ и гидросукцинат ОГМГ. Проведенные исследования доказали их эффективность при воздействии на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы по сравнению с хлоргексидином и мирамистином [5, 7]. Предполагается, что новые соединения класса ОГМГ также будут обладать высокой эффективностью в отношении широкого спектра патогенной микрофлоры. В связи с этим актуальной является задача по поиску способов получения новых производных ОГМГ, например, гидроцитрата, гидросульфосалицилата и гидросалицилата.

Традиционно соли ОГМГ получают в реакторах емкостного типа путем поликонденсации исходных мономеров – гексаметилендиамина и гуанидина гидрокарбоната или гуанидина гидрохлорида. В зависимости от выбора солей гуанидина получают дигидрокарбонат ОГМГ (ОГМГ-ДГК) или гидрохлорид ОГМГ (ОГМГ-ГХ), которые в последующем

преобразуют в другие солевые формы ОГМГ (рис. 1). Однако традиционный метод синтеза в объеме обладает рядом недостатков, например, наличием турбулентного режима смешения и, как следствие, неравномерностью протекания процесса, что приводит к высокому содержанию остаточных мономеров и к анизотропии молекулярно-массовых характеристик получаемого продукта [8–10].

В настоящее время быстро развивающейся областью химического синтеза является микрофлюидика. Основное преимущество микрофлюидной технологии – высокая эффективность процесса за счет улучшенного массо- и теплообмена, обеспечивающихся ламинарным течением, а также возможность точного контроля параметров [11–16]. Ранее нами была отработана технология микрофлюидного синтеза ОГМГ-ГХ [17, 18], используемого в качестве полупродукта для получения других производных ОГМГ, синтез которого осуществляли по схеме 1 (рис. 1). Однако в качестве недостатка можно отметить, что в данной схеме для проведения дальнейшей реакции требуются дополнительные стадии: сначала получение основания ОГМГ и/или ОГМГ-ДГК, а затем его соответствующей соли (рис. 1, схема 1). В качестве альтернативы можно рассмотреть осуществление синтеза через полупродукт ОГМГ-ДГК (рис. 1, схема 2), в результате которого удастся сократить количество стадий, что в совокупности с использованием микрофлюидного аппаратного оснащения позволит получать продукт,

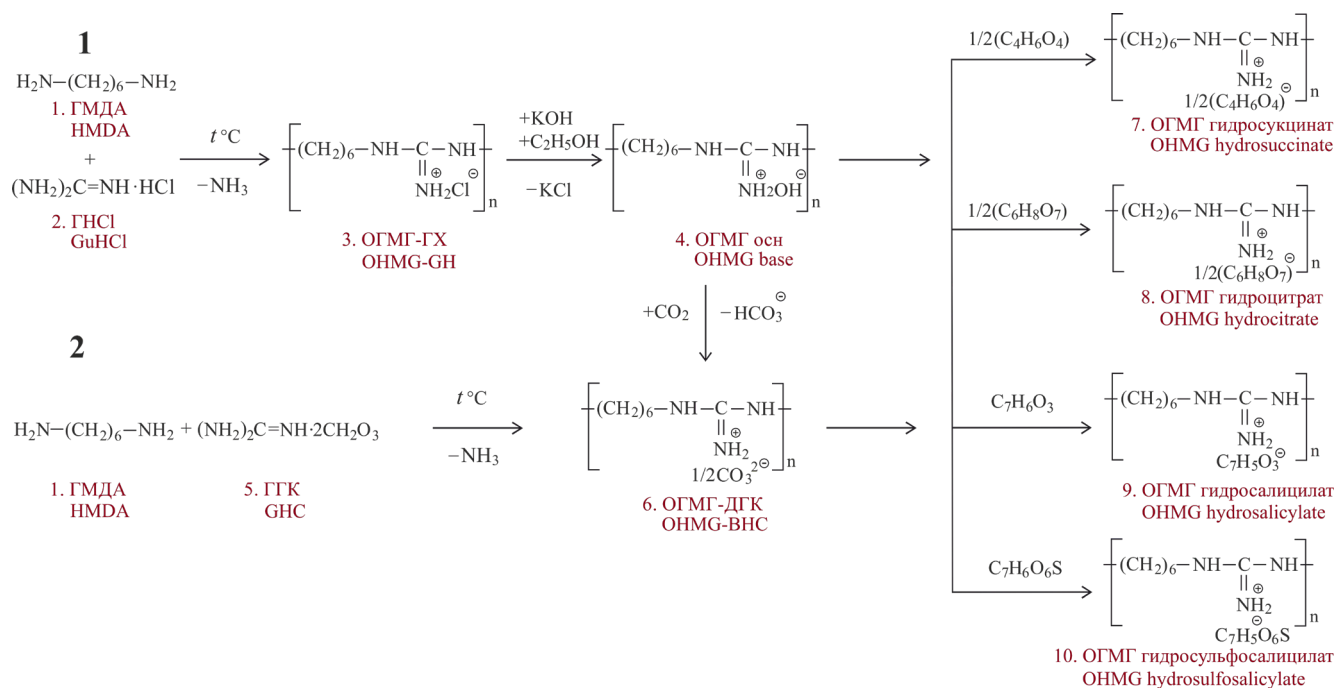


Рис. 1. Схема синтеза солей ОГМГ. ГМДА – гексаметилендиамин; ГНCl – гуанидин гидрохлорид; ОГМГ осн – основание олигогексаметиленгуанидина; ГГК – гуанидин гидрокарбонат.

Fig. 1. Scheme synthesis of OHMG salts. HMDA – hexamethylenediamine; GuHCl – guanidine hydrochloride; OHMG base – the base of oligohexamethylene guanidine; GHC – guanidine hydrocarbonate.

обладающий лучшими критериями качества, чем его аналог, синтезируемый в объеме. Таким образом, целью исследования является сравнение эффективности методов получения соли ОГМГ и чистоты полученного продукта в зависимости от используемого подхода – синтеза классическим способом в емкостном реакторе или с применением микрофлюидики в реакторе проточного типа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В эксперименте были использованы следующие реактивы: гексаметилендиамин (ГМДА, *Acros Organics*, Бельгия); гуанидина гидрокарбонат (ГГК, *Sigma-Aldrich*, США). Для микрофлюидного синтеза использовали микрореакторный модуль Qmix Pro Ext компании *Wingflow AG* (Швейцария), состоящий из шприцевых насосов (neMESYS MPM, Швейцария) и капилляра с диаметром 1/8 дюйма (Qmix Q + HP flow, Швейцария) (рис. 2). Для выпаривания водной смеси использовали роторный испаритель (IKA RV 10, Германия).

ОГМГ-ДГК был получен двумя способами – с применением традиционного синтеза в объеме и в проточном реакторе.

Способ 1 – синтез в емкостном реакторе. В предварительно взвешенной трехгорлой колбе объемом 250 мл смешивали 1.55 г (1 моль) ГГК и 1.0 г (1 моль) ГМДА. Колбу с навесками исходных компонентов устанавливали на нагревательной плите, обеспечивая теплоизоляцию с помощью асбестовой ткани. Смешивание компонентов проводили с помощью верхнеприводного перемешивающего устройства с погруженной в колбу лопастной мешалкой. Синтез

начинали при одновременном перемешивании и нагреве содержимого колбы при 90 °С в течение 1 ч. После этого температуру расплава поднимали до 110 °С и проводили поликонденсацию в течение 4 ч. По окончании процесса сформированный полимер охлаждали до комнатной температуры и отбирали пробу для ЯМР анализа продукта и количественного содержания родственных примесей [8].

Способ 2 – микрофлюидный синтез в проточном реакторе. В предварительно взвешенном стакане смешивали 1.55 г (1 моль) ГГК, 1.0 г (1 моль) ГМДА и 11.5 г воды очищенной с помощью магнитной мешалки и эллиптического якоря при комнатной температуре до полного растворения веществ. Вода очищенная выступала в качестве растворителя, что позволило избежать ограничения пропускной способности капилляра и, как следствие, его забивки. Итоговая концентрация раствора составляла 8.7% и 13.0% в случае ГМДА и ГГК, соответственно. Полученную смесь с помощью шприцевого насоса непрерывно подавали в капилляр со скоростью около 0.01 мл/мин. Поликонденсацию проводили при 90 °С в течение 1 ч, после чего нагрев повышали до 110 °С и рабочую смесь выдерживали в течение 4 ч. Таким образом, соль ОГМГ образовывалась в потоке жидкости по мере ее перемещения по длине реактора при определенных значениях температуры и времени. По окончании синтеза рабочую смесь собирали в круглодонную колбу и переносили на стадию выпаривания с помощью роторного испарителя при температуре 97 °С. После стадии выпаривания от сформированного полимера отбирали пробу, которую впоследствии анализировали методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и ¹³С ЯМР.

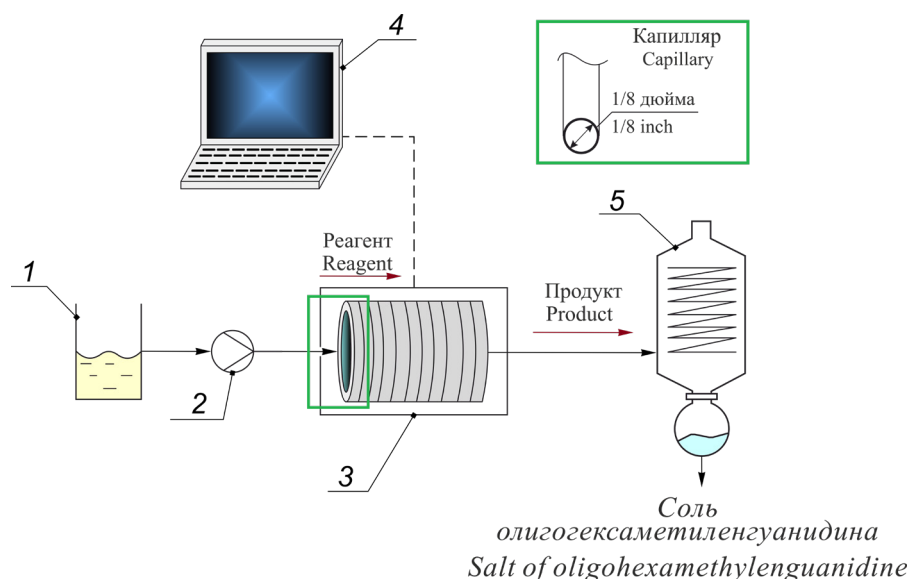


Рис. 2. Аппаратурная схема микрофлюидного синтеза: 1 – водный раствор ГГК и ГМДА; 2 – шприцевой насос; 3 – микрореактор; 4 – управляющая ЭВМ; 5 – роторный испаритель.

Fig. 2. Hardware diagram of microfluidic synthesis: 1 – an aqueous solution of GHC and HMDA; 2 – a syringe pump; 3 – a microreactor; 4 – a control computer; 5 – a rotary evaporator.

Спектры ^{13}C ЯМР образцов синтезированных соединений регистрировали с помощью ЯМР-спектрометра Bruker DPX (*Bruker*, Германия), в качестве растворителя использовали оксид дейтерия D_2O , резонансная частота составляла 75 МГц.

Количественное определение примесей в ОГМГ-ДГК проводили согласно Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV издания ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» на хроматографе *Thermo Fisher Scientific* (США). Контролируемый предел родственных примесей, а именно ГМДА и ГТК, был определен согласно работе И.С. Иванова² и составил 0.05 мас. %. Концентрацию ГМДА и ГТК определяли хроматографически методом внешних стандартов с УФ-детектированием при длинах волн 205 нм и 264 нм, соответственно³.

Условия для хроматографического определения ГМДА: колонка Luna C18(2) 5 мкм, 150 × 4.6 мм; подвижная фаза А: вода для хроматографии; подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 1 мл/мин;

температура: 25 °С; объем вводимой пробы: 20.0 мкл; время анализа: 30 мин; градиентный профиль: 0–3 мин. 0% В, 4–15 мин. 90% В, 16–30 мин. 0% В.

Условия для хроматографического определения ГТК: колонка Luna C18(2) 5 мкм, 250 × 4.6 мм; подвижная фаза А: вода для хроматографии; подвижная фаза В: ацетонитрил; расход: 1 мл/мин; температура: 30 °С; объем петли – 100 мкл; градиентный профиль: 0–1 мин. 40% В, 10–16 мин. 90% В, 17–20 мин. 40% В.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Подлинность синтезированных соединений была подтверждена путем сравнения сигналов в типичном ^{13}C ЯМР спектре ОГМГ-ДГК, приведенном в вышеупомянутой работе И.С. Иванова (рис. 3), с сигналами в спектрах полученных образцов (рис. 4 и 5). Анализ спектров ^{13}C ЯМР (табл. 1) показал, что в случае образца, полученного классическим способом в объеме,

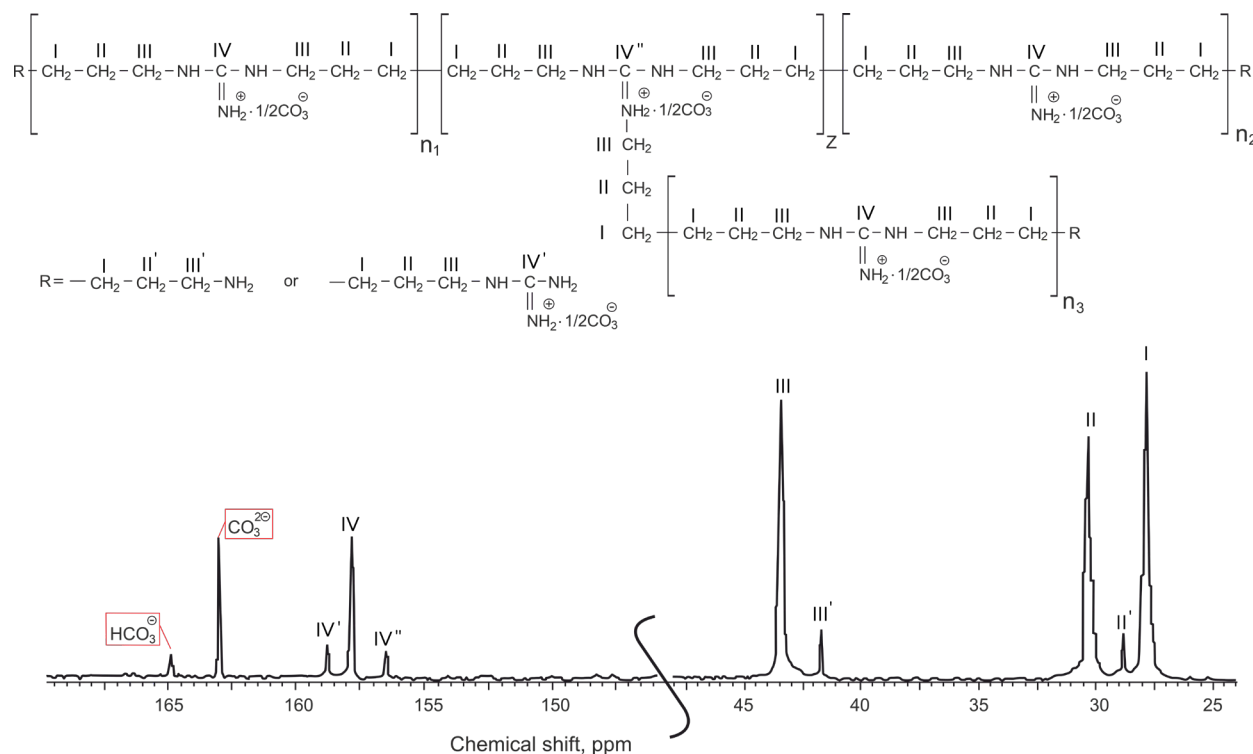


Рис. 3. Типичный спектр ^{13}C ЯМР ОГМГ-ДГК (сигналы в спектре обозначены в соответствии с нумерацией атомов в структурной формуле соединения, представленной на рисунке).

Fig. 3. Typical OHMG-BHC ^{13}C NMR spectrum (the signals in the spectrum are indicated according to the numbering of the atoms in the structural formula of the compound shown in the figure).

² Иванов И.С. Микрофлюидный синтез субстанции гидросукцината олигогексаметиленгуанидина и создание офтальмологического препарата на ее основе: дисс. канд. фарм. наук. Москва: ФГБОУ ВО «РТУ МИРЭА»; 2021. 118 с. С. 38–40. [Ivanov I.S. Microfluidic synthesis of the substance oligohexamethylene guanidine hydrosuccinate and the creation of an ophthalmic drug based on it. Cand. Thesis (Pharm.). Moscow: RTU MIREA; 2021. 118 p., 38–40.]

³ Шаталов Д.О. Разработка и стандартизация методов контроля качества разветвленного олигогексаметиленгуанидин гидрохлорида: дисс. канд. фарм. наук. Самара: Сам. гос. мед. ун-т; 2015. 137 с. С. 67–70. [Shatalov D.O. Development and standardization of quality control methods for branched oligohexamethylene guanidine hydrochloride. Cand. Thesis (Pharm.). Samara: Sam. gos. med. un-t; 2015. 137 p., 67–70.]

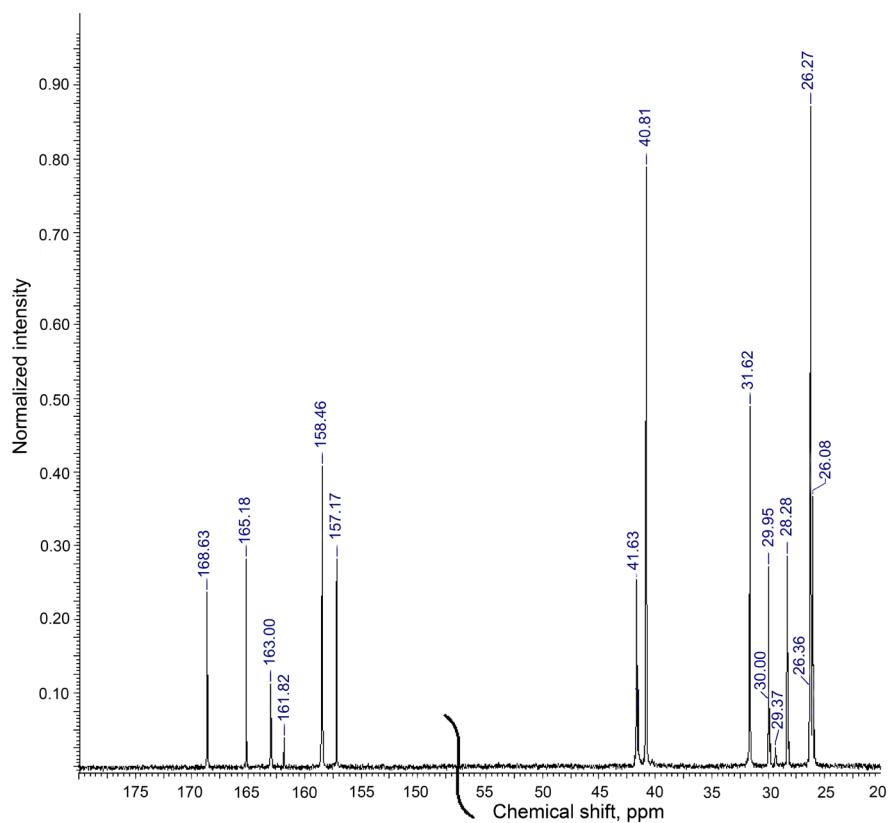


Рис. 4. ^{13}C ЯМР спектр ОГМГ-ДГК, полученного в объеме.

Fig. 4. ^{13}C NMR spectrum of OHMG-BHC obtained in volume.

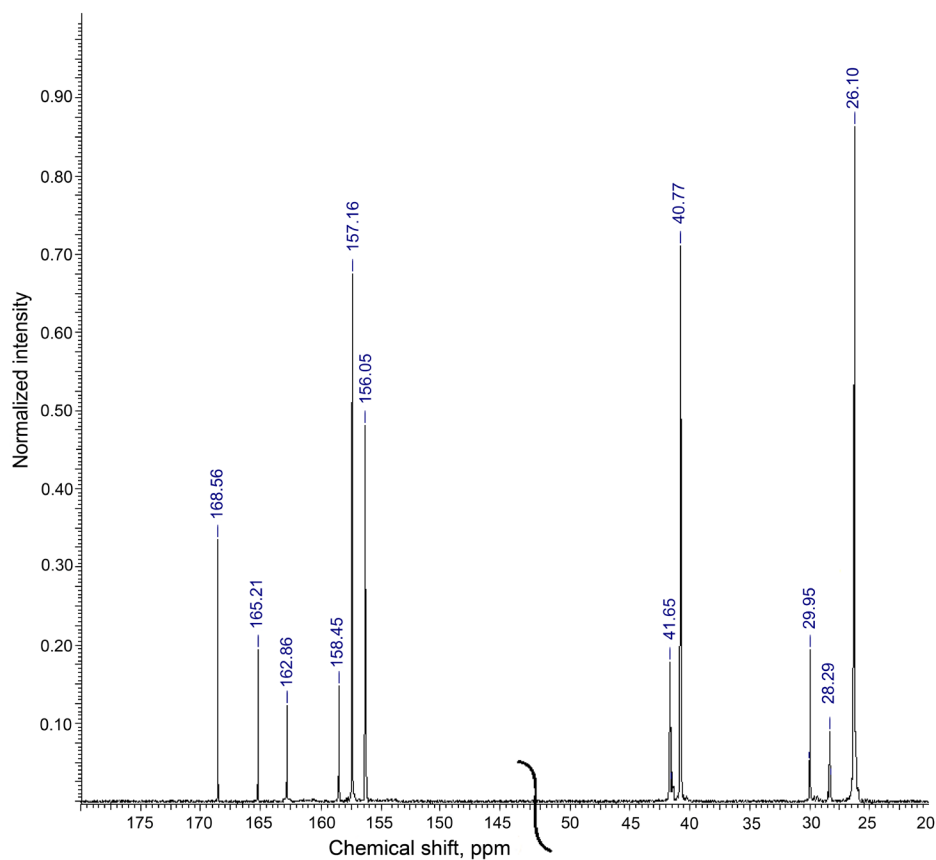


Рис. 5. ^{13}C ЯМР спектр ОГМГ-ДГК, полученного микрофлюидным синтезом.

Fig. 5. ^{13}C NMR spectrum of OHMG-BHC obtained by microfluidic synthesis.

Таблица 1. Положение сигналов в спектре ^{13}C ЯМР образцов ОГМГ-ДГК
Table 1. Position of signals in the ^{13}C NMR spectrum of OHMG-BHC samples

Обозначение Designation	Химический сдвиг, м.д. Chemical shift, ppm		
	Типичный спектр Typical spectrum	Объемный синтез Volume synthesis	Микрофлюидный синтез Microfluidic synthesis
I	26.0	26.27	26.10
II'	28.5	28.28	28.29
II	30.0	29.95	29.95
III'	40.0	40.81	40.77
III	41.5	41.63	41.65
IV''	156.0	—	156.05
IV	157.5	157.17	157.16
IV'	158.0	158.46	158.45
CO_3^{2-}	163.0	163.00	162.86
HCO_3	165.0	165.18	165.21
Сигналы примесей Impurity signals	—	168.63/161.82 31.82/30.00/29.37/26.36/26.08	168.56

отсутствует сигнал при 156 м.д., характеризующий разветвленную структуру ОГМГ-ДГК, кроме того, в спектре присутствуют сигналы от неидентифицируемых примесей. Однако применение микрофлюидной технологии позволяет достичь разветвления олигомерной цепи ОГМГ-ДГК, что способствует повышению антимикробной активности [19].

Анализ методом ВЭЖХ образцов ОГМГ гидрокарбоната, полученного двумя способами, показал, что в продукте присутствуют исходные мономеры ГГК

(рис. 6) и ГМДА (рис. 7) с временами удерживания 14.38 мин и 4.07 мин, соответственно. Результаты анализа свидетельствуют (табл. 2) о том, что ОГМГ-ДГК, полученный с помощью микрофлюидной технологии, имеет примерно в 1.5 раза более низкое содержание исходных мономеров – ГМДА и ГГК, что свидетельствует о более полном протекании реакции и расходовании реагентов. Тем не менее, результаты показывают необходимость проведения дальнейшей очистки продукта вне зависимости от выбора метода синтеза.

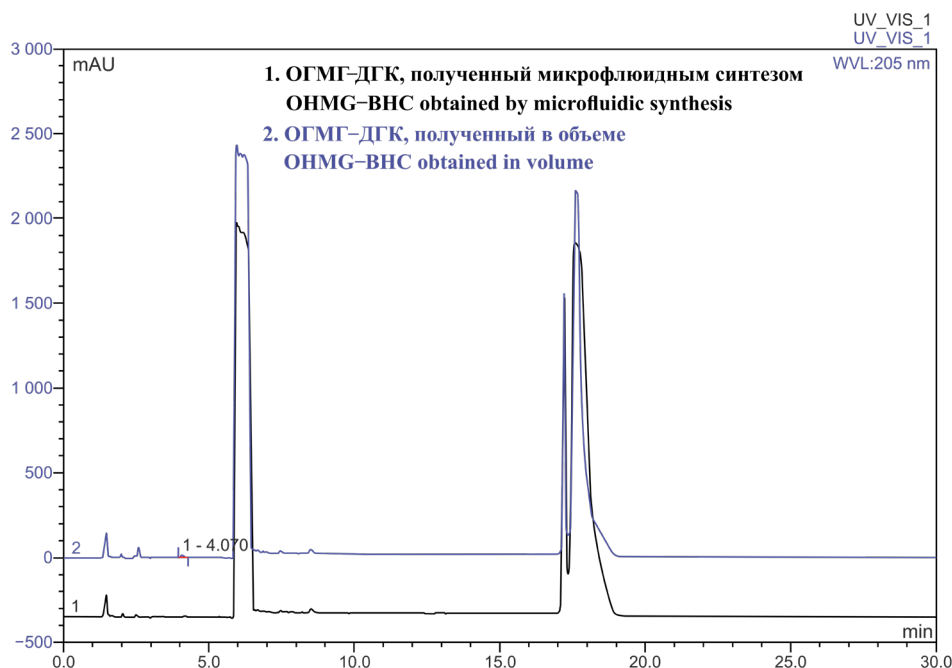


Рис. 6. Хроматограммы определения количественного содержания ГГК в образцах ОГМГ-ДГК, полученного двумя способами.

Fig. 6. Two methods obtained chromatograms for determining the quantitative content of GC in OHMG-BHC samples.

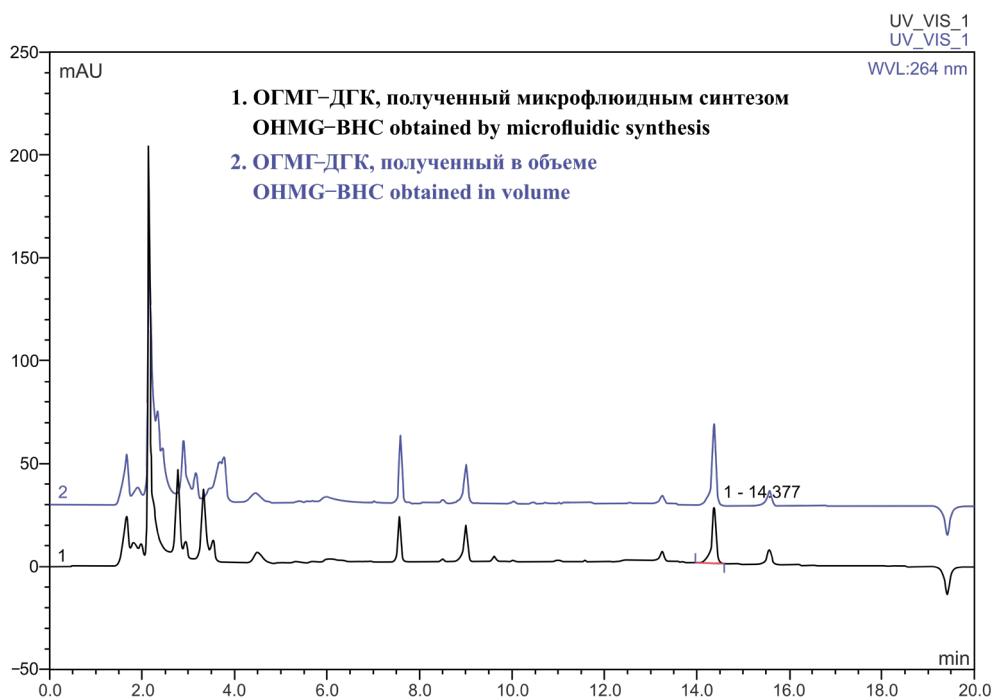


Рис. 7. Хроматограммы определения количественного содержания ГМДА в образцах ОГМГ-ДГК, полученного двумя способами.

Fig. 7. Two methods obtained chromatograms for determining the quantitative content of HMDA in OHMG-BHC samples.

Таблица 2. Содержание примесей в ОГМГ-ДГК
Table 2. The content of impurities in OHMG-BHC

Синтез Synthesis	ГТК, мас. % GHC, wt %	ГМДА, мас. % HMDA, wt %
Объемный Voluminous	1.372	0.628
Микрофлюидный Microfluidic	0.821	0.451

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные этапы исследования показали преимущество использования микрофлюидного аппаратного оснащения при синтезе ОГМГ-ДГК по сравнению с классическим методом в объеме. В результате применения микрофлюидной технологии получается продукт более высокой степени чистоты, который может использоваться в качестве полупродукта для получения других солей ОГМГ, что позволит расширить линейку биологически активных соединений с противомикробной активностью и область их применения.

Вклад авторов

Д.А. Ахмедова – подготовка оригинального проекта, проведение экспериментальных исследований, администрирование проекта;

Д.О. Шаталов – создание концепции исследования, реализация аналитического этапа при осуществлении экспериментальных исследований;

И.С. Иванов – разработка методологии, подготовка оригинального проекта, проведение экспериментальных исследований;

А.В. Айдакова – проведение экспериментальных исследований;

А. Гербст – разработка технологической базы для проведения исследования, анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи;

Л. Грайнер – разработка технологической базы для проведения исследования, анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи;

А.П. Каплун – обработка экспериментальных данных, корректировка проведения экспериментальных исследований;

А.С. Журбенко – проведение экспериментальных исследований;

С.А. Кедик – создание концепции исследования, разработка технологической базы для проведения исследования.

Authors' contributions

D.A. Akhmedova – preparing the original project, conducting experiments, managing the project;

D.O. Shatalov – creating a research concept, implementation of the analytical stage in experimental studies;

I.S. Ivanov – methodology development, preparing the original project, conducting experiments;

A.V. Aydakova – conducting experiments;

A. Herbst – development of a technological base for conducting research; analysis of literary sources, writing and editing the text of the article;

L. Greiner – development of a technological base for conducting research; analysis of literary sources, writing and editing the text of the article;

A.P. Kaplun – processing experimental data, adjustment of experimental studies;

A.S. Zhurbenko – conducting experiments;

S.A. Kedik – creating a research concept, development of a technological base for conducting research.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wanted: a reward for antibiotic development. *Nat. Biotechnol.* 2018;36(7):555. <https://doi.org/10.1038/nbt.4193>
2. Gil-Gil T., Laborda P., Sanz-García F., Hernando-Amado S., Blanco P., Martínez J.L. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen.* 2019;8(11):e945. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
3. Асямова А.В., Герунов В.И. Производные гуанидина в медицине и сельском хозяйстве. *Вестник Омского ГАУ.* 2017;4(29):130–135.
4. Pasero C., D'Agostino I., De Luca F., Zamperini C., Deodato D., Truglio G.I., Sannio F., Del Prete R., Ferraro T., Visaggio D., Mancini A., Guglielmi M.B., Visca P., Docquier J.-D., Botta M. Alkylguanidine Compounds as Potent Broad-Spectrum Antibacterial Agents: Chemical Library Extension and Biological Characterization. *J. Med. Chem.* 2018;61(20):9162–9176. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00619>
5. Beliaikov S.V., Shatalov D.O., Kedik S.A., Aydakova A.V., Zasyapkina N.A. Preliminary *in vitro* and *in vivo* evaluation of specific activity of branched oligohexamethyleneguanidine hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020;46(9):1517–1523. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810267>
6. Hua D., Hongtao Yu. New Antibiotics: Where Are They? *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.* 2018;10(1):7629–7631. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.10.001909>
7. Коваленко А.В., Шаталов Д.О., Кедик С.А., Громакова А.И., Каплун А.П., Иванов И.С., Стерин И.В. Направление развития медикаментозной терапии инфекционных конъюнктивитов (обзор литературы). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2019;22(12):5–11. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-01>
8. Воинцева, И.И., Гембицкий П.А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки. М.: ЛКМ-пресс; 2009. 304 с. ISBN 978-5-9901286-2-0
9. Weia D., Maa Q., Guana Y., Hua F., Zhenga A., Zhangb X., Tengb Z., Jiangb H. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Materials Science and Engineering.* 2009;29(6):1776–1780
10. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825
11. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B.* 1990;2(4):244–248.

REFERENCES

1. Wanted: a reward for antibiotic development. *Nat. Biotechnol.* 2018;36(7):555. <https://doi.org/10.1038/nbt.4193>
2. Gil-Gil T., Laborda P., Sanz-García F., Hernando-Amado S., Blanco P., Martínez J.L. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen.* 2019;8(11):e945. <https://doi.org/10.1002/mbo3.945>
3. Asyamova A.V., Gerunov V.I. Guanidine derivatives in medicine and agriculture. *Vestnik of Omsk SAU.* 2017;4(29):130–135 (in Russ.).
4. Pasero C., D'Agostino I., De Luca F., Zamperini C., Deodato D., Truglio G.I., Sannio F., Del Prete R., Ferraro T., Visaggio D., Mancini A., Guglielmi M.B., Visca P., Docquier J.-D., Botta M. Alkylguanidine Compounds as Potent Broad-Spectrum Antibacterial Agents: Chemical Library Extension and Biological Characterization. *J. Med. Chem.* 2018;61(20):9162–9176. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00619>
5. Beliaikov S.V., Shatalov D.O., Kedik S.A., Aydakova A.V., Zasyapkina N.A. Preliminary *in vitro* and *in vivo* evaluation of specific activity of branched oligohexamethyleneguanidine hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2020;46(9):1517–1523. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1810267>
6. Hua D., Hongtao Yu. New Antibiotics: Where Are They? *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.* 2018;10(1):7629–7631. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.10.001909>
7. Kovalenko A.V., Shatalov D.O., Kedik S.A., Gromakova A.I., Kaplun A.P., Ivanov I.S., Sterin I.V. The direction of development of drug therapy for infectious conjunctivitis (literature review). *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2019;22(12):5–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-12-01>
8. Vointseva, I.I., Gembitskiĭ P.A. *Poliguanidiny – dezinfektsionnye sredstva i polifunktsional'nye dobavki (Polyguanidines are disinfectants and multifunctional additives)*. Moscow: LKM-press; 2009. 304 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9901286-2-0
9. Weia D., Maa Q., Guana Y., Hua F., Zhenga A., Zhangb X., Tengb Z., Jiangb H. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Materials Science and Engineering.* 2009;29(6):1776–1780.
10. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825.
11. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B.* 1990;2(4):244–248.

12. Srinivasan R., Firebaugh S.L., Hsing I.-M., Ryley J., Harold M.P., Jensen K.F., Schmidt M.A. Chemical performance and high temperature characterization of micromachined chemical reactors. In: *Proceedings of International Solid State Sensors and Actuators Conference (Transducers 1997)*. 1997;1:163–166. <https://doi.org/10.1109/SENSOR.1997.613608>
13. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. *Chimia*. 2002;56(11):636–646.
14. Marre S., Roig Y., Aymonier C. Supercritical microfluidics: Opportunities in flow-through chemistry and materials science. *J. Supercrit. Fluids*. 2012;66:251–264.
15. Kockmann N., Gottsponer M., Zimmermann B., Roberge D.M. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production. *Chem. Eur. J.* 2008;14:7470–7477. <https://doi.org/10.1002/chem.200800707>
16. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825.
17. Иванов И.С., Кедик С.А., Шаталов Д.О., Легонькова О.А., Айдакова А.В., Норин А.М., Харьковская М.Д. Перспективы применения микрофлюидики для синтеза соединений алкиленгуанидинового ряда. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2020;12:30–37. <https://doi.org/10.31044/1994-6260-2020-0-12-30-37>
18. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Беляков С.В., Иванов И.С., Айдакова А.В., Седишев И.П. Способ получения солей разветвленного олигогексаметиленгуанидина, имеющих степень чистоты, достаточную для их применения в качестве фармацевтической субстанции: пат. 2729421 РФ. Заявка № 2019122256; заявл. 15.07.2019; опубл. 06.08.2020. Бюл. № 22.
19. Кедик С.А., Седишев И.П., Панов А.В., Жаворонков Е.С., Ха А.К. Разветвленные олигомеры на основе производного гуанидина и содержащее их дезинфицирующее средство: пат. 2443684 РФ. Заявка № 2010150831/04; заявл. 13.12.2010; опубл. 27.02.2012. Бюл. № 6.
12. Srinivasan R., Firebaugh S.L., Hsing I.-M., Ryley J., Harold M.P., Jensen K.F., Schmidt M.A. Chemical performance and high temperature characterization of micromachined chemical reactors. In: *Proceedings of International Solid State Sensors and Actuators Conference (Transducers 1997)*. 1997;1:163–166. <https://doi.org/10.1109/SENSOR.1997.613608>
13. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. *Chimia*. 2002;56(11):636–646.
14. Marre S., Roig Y., Aymonier C. Supercritical microfluidics: Opportunities in flow-through chemistry and materials science. *J. Supercrit. Fluids*. 2012;66:251–264.
15. Kockmann N., Gottsponer M., Zimmermann B., Roberge D.M. Enabling continuous-flow chemistry in microstructured devices for pharmaceutical and fine-chemical production. *Chem. Eur. J.* 2008;14:7470–7477. <https://doi.org/10.1002/chem.200800707>
16. Bally F., Serra C. A., Brochon C., Hadziioannou G. Synthesis of Branched Polymers under Continuous-Flow Microprocess: An Improvement of the Control of Macromolecular Architectures. *Macromol. Rapid Commun.* 2011;32:1820–1825.
17. Ivanov I.S., Kedik S.A., Shatalov D.O., Legon'kova O.A., Aydakova A. V., Norin A.M., Khar'kovskaya M.D. Prospects for use of microfluidics for synthesis of alkylen guanidinetype compounds. *Polymer Science. Series D*. 2020;12:30–37 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1995421221020088>
18. Shatalov D.O., Kedik S.A., Belyakov S.V., Ivanov I.S., Aydakova A.V., Sedishev I.P. Method of producing branched oligohexamethylene guanidine salts having degree of purity sufficient for use thereof as pharmaceutical substance: RU Pat. 2729421. Publ. 06.08.2020. (in Russ.).
19. Kedik S.A., Sedishev I.P., Panov A.V., Zhavoronok E.S., Ha A.C. Branched oligomers based on a guanidine derivative and a disinfectant containing them: RU Pat. 2443684. Publ. 27.02.2012. (in Russ.).

Об авторах:

Ахмедова Диана Александровна, студентка кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); исследователь, Институт фармацевтических технологий (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

Шаталов Денис Олегович, к.фарм.н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: shat-05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

Иванов Иван Сергеевич, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

Айдакова Анна Викторовна, аспирант кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); исследователь, Институт фармацевтических технологий (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

Гербст Александр, д.т.н., генеральный директор «Wingflow AG» (5070, Швейцария, Frick AG, Günsacker 5). E-mail: herbst@wingflow.ch, <https://orcid.org/0000-0003-2706-6360>

Грайнер Лассе, д.т.н., профессор, декан факультета биотехнологии «Мангеймский университет прикладных наук» (68163, Германия, Мангейм, ул. Пауля-Виттсака, 10). E-mail: greiner@wingflow.ch, <https://orcid.org/0000-0002-5427-0378>

Каплун Александр Петрович, д.х.н., профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com, Scopus Author ID 7006433250, <https://orcid.org/0000-0002-5600-8648>

Журбенко Антон Станиславович, студент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: Zhurbenko_anton@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5572-0695>

Кедик Станислав Анатольевич, д.т.н., профессор, зав. кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); генеральный директор АО «Институт фармацевтических технологий» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

About the authors:

Diana A. Akhmedova, Master Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Researcher, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

Denis O. Shatalov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shat-05@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

Ivan S. Ivanov, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

Anna V. Aydakova, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Researcher, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

Alexander Herbst, Dr. Sci. (Eng.), General Director, Wingflow AG (Gänsacker 5, Frico AG, 5070, Switzerland). E-mail: herbst@wingflow.ch. <https://orcid.org/0000-0003-2706-6360>

Lasse Greiner, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Faculty of Biotechnology, Mannheim University of Applied Sciences (10, Paul-Wittsack Street, Mannheim, 68163, Germany). E-mail: greiner@wingflow.ch, <https://orcid.org/0000-0002-5427-0378>

Alexander P. Kaplun, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: alexander.p.kaplun@gmail.com. Scopus Author ID 7006433250, <https://orcid.org/0000-0002-5600-8648>

Anton S. Zhurbenko, Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: Zhurbenko_anton@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5572-0695>

Stanislav A. Kedik, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

*Поступила: 24.04.2021; получена после доработки: 11.05.2021; принята к опубликованию: 02.08.2021.
The article was submitted: April 24, 2021; approved after reviewing: May 11, 2021; accepted for publication: August 02, 2021.*

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-318-336>



УДК 543.06

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Биологические функции кобальта, токсикология
и обнаружение в антидопинговом контроле**

И.В. Пронина^{1,2,@}, Е.С. Мочалова¹, Ю.А. Ефимова³, П.В. Постников^{1,@b}

¹Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 105005 Россия

²Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, 125315 Россия

³МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

[@] Автор для переписки, e-mail: ^apronina@dopingtest.ru, ^bpostnikov@dopingtest.ru

Аннотация

Цели. В последнее десятилетие чрезвычайную популярность в спорте высших достижений приобрели стимуляторы кроветворения. Этот факт подтверждают и участвовавшие громкие допинговые скандалы, связанные с их употреблением. Соли кобальта относятся к данному классу веществ, их использование приводит к увеличению кислородной емкости крови и к мощной стимуляции обменных процессов, что дает несомненные конкурентные преимущества. Применение солей кобальта регламентировано в соответствии с Запрещенным списком Всемирного антидопингового агентства. В настоящее время проблематике выявления злоупотреблений солями кобальта в антидопинговом контроле посвящено всего несколько работ. Лишь единичные лаборатории вводят определение солей кобальта в свою методологическую базу. Цель данного обзора состоит в том, чтобы привлечь внимание научного сообщества на токсичность соединений кобальта, последствия их приема, фармакокинетику, проблематику и способы обнаружения ввиду их доступности на современном рынке и участвовавших случаев злоупотребления ими.

Результаты. В представленном обзоре рассмотрены основные биологические функции кобальта и клеточные уровни воздействия, токсичность и симптоматика при отравлении его солями. Обобщены и систематизированы литературные данные по основным

используемым методам идентификации кобальта как допингового агента. Особое внимание уделено содержанию кобальта в биологически-активных добавках, при приеме которых спортсменов может сдать положительный допинг-тест на кобальт.

Выводы. На основе анализа перспективных подходов и методов определения кобальта, сделан вывод о несомненном преимуществе высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой для детекции кобальта как допингового агента. Отсутствие четких требований к методам идентификации со стороны ВАДА и обязательности определения кобальта, несомненно, делает привлекательным прием его солей недобросовестными спортсменами. Ввиду этого существует необходимость внедрения вышеуказанного метода в практику антидопинговых лабораторий в ближайшем будущем.

Ключевые слова: стимуляторы кроветворения, кобальт, БАД, HIF, антидопинговый контроль, масс-спектрометрия

Для цитирования: Пронина И.В., Мочалова Е.С., Ефимова Ю.А., Постников П.В. Биологические функции кобальта, токсикология и обнаружение в антидопинговом контроле. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):318–336. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-318-336>

REVIEW ARTICLE

Biological functions of cobalt and its toxicology and detection in anti-doping control

Irina V. Pronina^{1,2,@a}, Elena S. Mochalova¹, Yuliya A. Efimova³, Pavel V. Postnikov^{1,@b}

¹National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University, Moscow, 105005 Russia

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, 125315 Russia

³MIREA – Russian Technological University (M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

@Corresponding author, e-mail: ^apronina@dopingtest.ru, ^bpostnikov@dopingtest.ru

Abstract

Objectives. Over the last decade, hematopoietic stimulants have grown increasingly popular in elite sports. This is supported by the growing number of high-profile doping scandals linked to their use. A group of these stimulants includes cobalt salts, which cause an increase in the oxygen capacity of the blood as well as a powerful stimulation of metabolic processes, resulting in noticeable competitive advantages. The use of cobalt salts is regulated according to the Prohibited List of the World Anti-Doping Agency (WADA). Currently, only a few works have been dedicated to solving the problem of detecting the abuse of cobalt salts in anti-doping control. Only a few laboratories have included cobalt salt determination in their methodological bases. The purpose of this review is to attract the attention of the scientific community to the toxicity of cobalt compounds, consequences of their intake, and pharmacokinetics, as well as the problems in their detection methods due to their widespread availability in the modern market and the growing number of abuse cases.

Results. The main biological functions of cobalt, cellular levels of exposure, toxicity, and symptoms of cobalt salt poisoning are presented in detail in this review article. The data from the literature on the main methods for detecting cobalt as a doping agent have been generalized and systematized. There is a major focus on the amount of cobalt in dietary supplements that could cause an athlete to test positive for cobalt when they are consumed.

Conclusions. After analyzing promising cobalt detection approaches and methods, it was determined that high-performance liquid chromatography in combination with inductively coupled plasma mass spectrometry has an undeniable advantage for detecting cobalt as a doping agent. The lack of explicit WADA requirements for detection methods and the lack of its obligation to determine cobalt make it tempting for unscrupulous athletes to use its salts. Therefore, anti-doping laboratories must implement the abovementioned method as soon as possible.

Keywords: hematopoietic stimulants, cobalt, biological functions, dietary supplements, HIF, anti-doping control, toxic effect, mass spectrometry

For citation: Pronina I.V., Mochalova E.S., Efimova Yu.A., Postnikov P.V. Biological functions of cobalt and its toxicology and detection in anti-doping control. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):318–336 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-318-336>

ВВЕДЕНИЕ

В течение многих десятилетий хлорид кобальта(II) эффективно использовался для терапевтического лечения анемий различного происхождения. Однако, кобальт и его соединения в высоких дозах весьма токсичны¹ и являются сильнейшими неорганическими ядами. Сульфат кобальта, например, обладает канцерогенным [1, 2] и мутагенным действием. Выявленные со временем побочные эффекты препаратов кобальта и последовавшее однозначное признание его в качестве канцерогена полностью исключили кобальт из списка современных клинически значимых стимуляторов эритропоэза и ограничивают его использование в экспериментах. Одновременно с этим, доступность препаратов на фармацевтическом рынке, удобный способ перорального применения, мощная стимуляция эритропоэза и тот факт, что валидированные методы определения растворимых солей кобальта в моче человека обычно не включаются в методологический арсенал современного антидопингового анализа, приводят к возникновению проблемы выявления факта применения кобальта в качестве допингового агента. Предполагаемое злоупотребление хлоридом кобальта в качестве допинга неоднократно обсуждалось ранее [3–5]. Антидопинговые правила, в данном случае, не только способствуют честной

конкуренции в спорте, но и выполняют задачу защиты спортсменов от воздействия веществ, опасность которых может быть недооценена. Согласно Запрещенному списку Всемирного антидопингового агентства (ВАДА) 2021 г. применение спортсменами солей кобальта жестко регламентируется в соответствии со статьей S2 «Пептидные гормоны, факторы роста, подобные субстанции и миметики», пунктом 1.2 «активаторы гипоксия-индуцируемого фактора (HIF)».

Биологические функции кобальта как микроэлемента

Кобальт – природный микроэлемент со свойствами, подобными свойствам железа и никеля, вызывает заметный и стабильный полицитемический ответ [6, 7] посредством более эффективной транскрипции гена эритропоэтина. Действие хлорида кобальта в количестве 120 или 150 мг/день приводит к значительному увеличению (до 20%) гематокрита и гемоглобина в сравнении с их уровнями до приема препарата [7]. Поэтому, учитывая естественную склонность некоторых спортсменов экспериментировать с инновационными, незаконными и потенциально вредными для здоровья допинговыми средствами и методами, введение хлорида кобальта может вскоре стать наиболее подходящим дополнением или замещением для веществ, стимулирующих эритропоэз. Тем не менее, введение хлорида кобальта не лишено небезопасных последствий, которые включают токсическое воздействие на сердце, печень, почки, щитовидную железу и развитие онкологических процессов [2, 5].

Основной биологической ролью кобальта считается его присутствие в молекуле витамина B12 (цианокобаламина), в которой массовая доля кобальта составляет около 4%. Витамин B12 необходим для нормального функционирования нервной системы и принимает участие в процессе кроветворения.

¹ Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 36 с. [Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii (Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines). Moscow: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2009. 36 p. (in Russ.).]

Недостаток кобальта приводит, в частности, к злокачественной (пернициозной) анемии у человека, так называемой болезни Аддисона-Бирмера. Количественное определение кобальта играет важную роль при дифференциации В12-дефицитной анемии от фолиеводефицитной, при которой концентрация кобальта в крови находится в пределах нормы. Однако чаще количественное определение кобальта в крови в клинической медицине применяется для выявления интоксикации, а не дефицита, поскольку дефицит кобальта, по мнению многих ученых, соответствует недостаточности витамина В12.

В меньшей степени известно, что кобальт является коферментом и входит в активный центр ряда жизненно важных ферментов организма человека: рибонуклеозидтрифосфатредуктазы (КФ 1.4.3.8), метилтрансферазы (КФ 2.1.1.13), метилмалонил-КоА-мутаза (КФ 5.4.99.2), метилмалонил-КоА-карбоксилтрансферазы (КФ 2.1.3.1), пропионил-КоА-карбоксилазы (КФ 6.4.1.3) [8]. Кобальт может выступать в качестве кофермента также в составе некоторых пирофосфатаз, пептидаз, аргиназы [9]. Есть сведения о возможном влиянии кобальта на активность ферментов, в частности, аденилатциклазы и ряда других [10, 11]. Особое влияние он оказывает на ферменты метаболизма гема [12].

Физиологические и патофизиологические эффекты кобальта разнообразны. Существуют данные о влиянии его на метаболизм углеводов и липидов, на функцию щитовидной железы, состояние миокарда. Кобальт внесен в перечень канцерогенных агентов IARC (Агентства по исследованию рака Международной Организации Здравоохранения), однако, некоторые его комплексные соединения оказывают противоопухолевое действие [13]. Он токсичен, в то же время сам, за счет образования прочных связей с циан-ионом, может выступать в качестве антидота при интоксикации цианидами [14]. Есть сведения об эпилептогенном действии кобальта. Ряд работ первой половины XX века свидетельствуют о влиянии кобальта на артериальное давление и тонус сосудов [15, 16].

Человек получает неорганический кобальт с пищей. Кобальт в достаточном количестве для суточной потребности организма содержится в рыбе и морепродуктах, печени, почках, орехах, грибах, овощах и фруктах. Согласно исследованиям, проведенным на здоровых людях, в желудочно-кишечном тракте всасывается 5–20% поступающего с пищей неорганического кобальта при пероральном приеме от 1 мкг до 1.2 мг хлорида кобальта. Всасывание растворимого кобальта выше у женщин, чем у мужчин [17]. Период полувыведения не установлен.

Исследования на крысах с изотопом $^{57}\text{Co}^{2+}$, добавленным в питьевую воду, показывают, что ион Co^{2+} накапливается главным образом в печени,

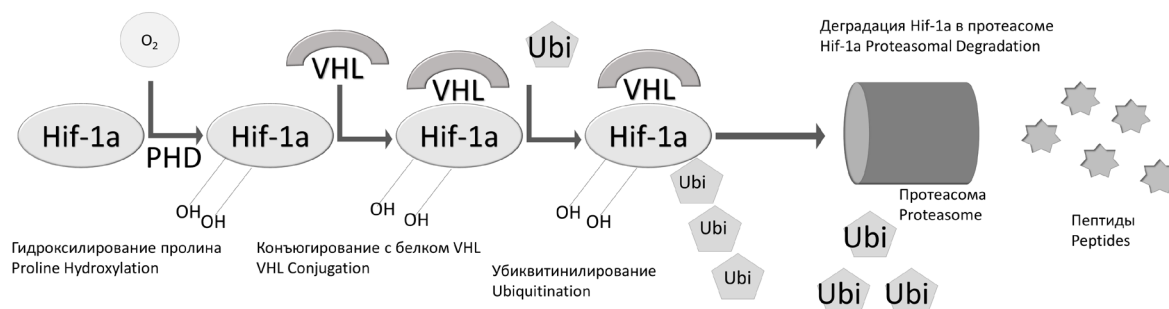
легких и почках [18], а также поджелудочной железе и селезенке [10, 19, 20]. В крови человека содержание кобальта составляет в среднем 0.238 мг/кг, при этом в эритроцитах оно варьирует от 0.059 до 0.13, а в сыворотке от 0.0055 до 0.40 мг/кг. Его излишки на 86% экскретируются почками и на 14% кишечником. Также концентрация кобальта в крови варьирует в зависимости от сезона и времени суток, что связано с особенностями питания человека.

Клеточный уровень воздействия кобальта

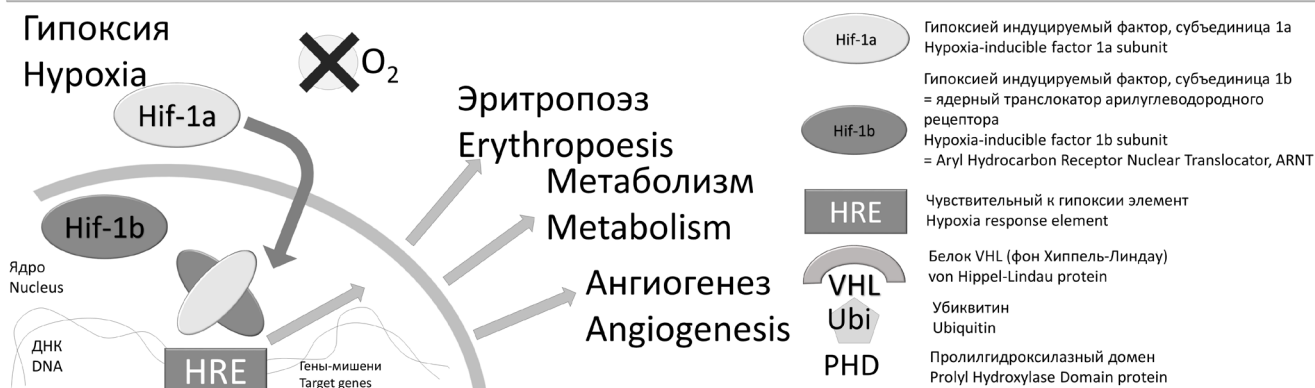
Ген эритропоэтина регулируется наличием/отсутствием кислорода под контролем фактора транскрипции HIF-1. Показано, что после того, как сигнал о понижении концентрации кислорода в окружающей клетки среде принят, в клетке начинается цепь событий, ключевым из которых является связывание так называемого индуцируемого гипоксией фактора 1 (Hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) с чувствительным к гипоксии элементом (Hypoxia-response element, HRE), являющимся частью энхансера гена эритропоэтина [21–26]. HIF-1 принадлежит к семейству транскрипционных факторов BHLH (basic-helix-loop-helix) и состоит из двух субъединиц HIF-1a и HIF-1b [14, 26]. HIF-1a является ключевым регулятором клеточного и системного кислородного гомеостаза благодаря повышению активности связывания с последовательностью ДНК гена-мишени эритропоэтина при гипоксии. В нормоксических условиях главный медиатор HIF-1a быстро расщепляется протеасомой [26] (см. рисунок). Известно, что необходимым кофактором для активности пролил-гидролаз в протеасоме является ион железа Fe^{2+} , обратимо связанный с активным центром этих металлоферментов [27]. Следовательно, снижение доступности железа путем конкурентного замещения ионами кобальта Co^{2+} приводит к ингибированию активности фермента [28, 29]. При гипоксии или введении хлорида кобальта, имитирующего гипоксию, деградация HIF-1a заметно ингибируется. Как следствие, HIF-1a связывается с HIF-1b, проникает сквозь ядерную мембрану и в составе HRE мощно активирует транскрипцию гена эритропоэтина [26].

Удобной моделью для исследования закономерностей индукции гипоксией экспрессии гена эритропоэтина *in vitro* оказались культуры клеток гепатобластомы человека Hep3B и HepG2 [11]. Согласно представлениям авторов гипотезы, роль кислородного сенсора в клетках играет молекула гемопротейна, конформация которой зависит от парциального давления кислорода в среде, в которой находятся эритропоэтин-продуцирующие клетки. Если парциальное давление кислорода низкое, гемопротейн переходит в дезокси-конформацию и тем самым запускает цепь молекулярных событий, в конце концов, приводящих к экспрессии гена эритропоэтина.

Нормоксия Normoxia



Гипоксия Hypoxia



Действие HIF при нормальном парциальном давлении кислорода – нормоксия в клетке и при кислородной недостаточности – гипоксия (аналогично действию препаратов кобальта).

The effect of HIF at normal partial pressure of oxygen is normoxia in the cell and at oxygen deficiency is hypoxia (similar to the effect of cobalt preparations).

В условиях достаточно высокого парциального давления кислорода молекула гемопротейна находится в неактивной окси-конформации и не стимулирует продукцию эритропоэтина. Существенным оказалось то, что хлорид кобальта в рамках этой гипотезы действует через сходные механизмы: атом кобальта вытесняет атом железа из гема сенсорной молекулы и занимает его место, что приводит к «запиранию» гемопротейна в активной дезокси-конформации и экспрессии гена эритропоэтина, как и в условиях гипоксии.

С химической точки зрения кобальт является типичным d-элементом и в соединениях проявляет две степени окисления: +2 (в большинстве соединений) и +3 (в основном, в комплексах). Характерными химическими свойствами d-элементов, находящими отражение в биологии, являются переменные состояния окисления, участие в окислительно-восстановительных реакциях, способность к образованию комплексных ионов, каталитическая активность. Благодаря сходству в размере атома и иона с другими микро- и макроэлементами кобальт способен, помимо оказания собственных биологических эффектов, имитировать или модифицировать действие других элементов [9, 30–32].

Методами квантовой химии была исследована атомная и электронная структура комплексов

металлопорфиринов (MeP) с молекулами кислорода (MeP)–O₂ и воды (MeP)–H₂O в присутствии имидазола в качестве второго лиганда и без него (имидазольная группа гистидина – это ближайшая к гему функциональная группа глобина) [33]. Исследователи оценили и сравнили сродство ионов железа и кобальта к гему в условиях, имитирующих нормоксию (MeP)–O₂ и гипоксию (MeP)–H₂O. Вкратце, гипотеза состоит в том, что ионы кобальта могут вытеснять ионы железа из молекул гемопротейнов, в том числе гемоглобина, что изменяет конформацию гема таким же образом, каким ее изменяет низкая концентрация кислорода внутри клетки (гипоксия). Данный механизм объяснил универсальный ответ различных клеток организма на избыток кобальта [34–36] и, как следствие, эритропоэтический эффект действия неорганического кобальта на организм в целом.

Исследователи определили энергию и особенности химической связи, а также изменения пространственной конфигурации гема в условиях гипоксии и при замещении атома железа на атом кобальта [36]. В комплексах железо- и кобальтопорфиринов с молекулой кислорода (O₂) и молекулой воды (H₂O) обе молекулы занимают 5-ое координационное положение, а имидазольное кольцо аминокислоты гистидина занимает 6-ое координационное положение. Показано,

что ион кобальта в комплексе с порфирином при наличии в 6-м координационном положении имидазола (имитация глобинового окружения) и присоединении в 5-м координационном положении кислорода (имитация нормоксии) смещается примерно так же, как ион железа при присоединении воды в 5-м координационном положении (имитация гипоксии)². Эти данные объясняют, почему избыток кобальта в организме воспринимается клетками как гипоксия и способствует запуску соответствующих компенсаторных процессов, в число которых входит активация экспрессии гена эритропоэтина³.

Следует отметить, что влияние неорганического кобальта на организм не ограничивается стимуляцией эритропоэза. К настоящему времени установлено, что в различных клетках HIF-1 вызывает экспрессию различных белков, то есть адаптация клеток и организма в целом к гипоксии осуществляется универсальным путем – через активацию белков HIF, являющихся транскрипционными факторами для генов. Гены кодируют белки, стимулирующие не только продукцию новых эритроцитов, но и ангиогенез (это может быть основой канцерогенного действия кобальта), то есть образование новых кровеносных сосудов [2], а также гликолиз как способ получения энергии при недостатке или отсутствии кислорода [37–42]. В частности, показано, что посредством HIF-1 при гипоксии стимулируется экспрессия генов ряда ферментов гликолиза [43–46], регуляторов ангиогенеза и тонуса сосудов

[47–49], трансферрина и его рецептора [50–52], белка, связывающегося с инсулиноподобным фактором роста [53] и некоторыми другими. Подсчитано, что около 5% генома человека находится под контролем HIF-1 и что, кроме генов, контролирующих гликолиз и ангиогенез, мишенями HIF-1 являются также гены, регулирующие клеточный рост, деление, выживание и подвижность клеток [37] (см. рисунок).

Некоторые из HIF-активированных генов кодируют белки, которые могут повышать физическую работоспособность независимо от эритропоэза (например, гликолитические ферменты, переносчики глюкозы, ангиогенные пептиды). В настоящее время накоплены достоверные сведения о влиянии ионов кобальта на биологические процессы в организме, не связанные с синтезом эритроцитов, но способные оказать влияние на спортивные достижения. По этическим соображениям исследования в данной области проводятся, в основном, на животных, однако возможность переноса полученных результатов на человека очевидна даже для неспециалиста. Показано, например, что предварительное введение крысам хлорида кобальта в дозе 12.5 мг/кг массы тела защищало их от высотного отека легких, возникающего при гипоксии, вызванной нахождением в условиях высокогорья [54]. По данным другого исследования на крысах, предварительное скармливание добавки хлорида кобальта увеличивало митохондриальный биогенез, поглощение глюкозы и метаболизм посредством улучшения аэробного клеточного дыхания в скелетных мышцах, что увеличивало физическую работоспособность [55, 56]. А в 2018 г. группой ученых из Германии и США было проведено исследование влияния малых доз кобальта на работоспособность добровольцев при аэробных нагрузках [57]. Ученые обнаружили, что прием добровольцами, ни один из которых не занимался спортом на профессиональном уровне, 5 мг кобальта в день в течение 3-х недель приводил к увеличению выносливости и максимальной силы.

Биологически активные добавки и кобальт

Профессиональные и, в особенности, элитные спортсмены широко используют различные пищевые добавки. Исследования показывают, что в последние годы конкурентоспособные спортсмены все чаще сталкиваются с запрещенными соединениями в составе доступных на фармацевтическом рынке биодобавок для повышения эффективности тренировок, уровня подготовки к выступлениям и улучшению спортивных характеристик организма в целом. Проблема состоит в том, что производители биодобавок далеко не всегда корректно указывают состав продукта на упаковке, что приводит к обнаружению запрещенных веществ у спортсменов, искренне уверенных в отсутствии таковых в допинг-пробах.

² Моргулис И.И. Ранняя реакция организма млекопитающего на воздействие хлоридом кобальта: дис. канд. биол. наук. Красноярск: ФИЦ «Красноярский научный центр» СО РАН.; 2006. 112 с. URL: <https://www.dissercat.com/content/rannaya-reaktsiya-organizma-mlekovitayushchego-na-vozdeistvie-khloridom-kobalta> (дата обращения 12 мая 2021 г.) [Morgulis I.I. Early reaction of the mammalian organism to exposure to cobalt chloride. Cand. Thesis. Krasnoyarsk: Krasnoyarskii nauchnyi tsentr; 2006. 112 p. URL: <https://www.dissercat.com/content/rannaya-reaktsiya-organizma-mlekovitayushchego-na-vozdeistvie-khloridom-kobalta> (accessed May 12, 2021) (in Russ.).]

³ Постников П.В. Разработка высокочувствительной методики качественного определения гибридного белка эритропоэтина, слитого с FC-частью иммуноглобулина g человека (ЭПО-FC), в образцах сыворотки крови с целью антидопингового контроля: дисс. канд. хим. наук. М.: Московский технологический университет; 2017. 152 с. <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-vysokochuvstvitelnoimetodiki-kachestvennogo-opredeleniya-gibridnogo-belka-eritro> [Postnikov P.V. Development of a highly sensitive method for the qualitative determination of the hybrid protein erythropoietin fused with the FC-part of human immunoglobulin g (EPO-FC) in blood serum samples for the purpose of anti-doping control. Cand. Thesis. Moscow: Moskovskii tekhnologicheskii universitet; 2017. 152 p. <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-vysokochuvstvitelnoimetodiki-kachestvennogo-opredeleniya-gibridnogo-belka-eritro> (in Russ.).]

Эта тенденция прослеживается повсеместно [58, 59]. Следует вспомнить, например, о нашумевших сообщениях некоторых антидопинговых агентств, в том числе РУСАДА (Российское антидопинговое агентство), НАДА (Национальное антидопинговое агентство) Республики Беларусь и других о необходимости с осторожностью применять витаминный комплекс «Компливит», в состав которого входит неорганический кобальт. Часто, однако, вещества, стимулирующие эритропоэз (например, эритропоэтин, стабилизаторы HIF), не упоминаются в качестве ингредиентов таких продуктов. Одновременно с этим в последнее время в личном окружении элитных спортсменов обнаруживали смеси запатентованного и потому нераскрытого состава (в том числе, и предназначенные только для ветеринарного использования!) [60].

В работах Гейера [61, 62] предметом исследования на допинг были продукты, открыто рекламируемые с, возможно, законными свойствами, способствующими повышению спортивной эффективности. Эти смеси, конфискованные или приобретенные для тестирования

у интернет-поставщиков Центром профилактических допинг-исследований (Германия) и различными антидопинговыми организациями, с якобы заявленными свойствами улучшения кроветворения, были направлены на биохимический анализ с целью обнаружения эритропоэтина (ЭПО) и его производных, а также низкомолекулярных HIF-стабилизаторов или переходных металлов, таких как кобальт; гормона роста, гормонов, стимулирующих выработку релизинг-факторов гормона роста (GHRH), релизинг-пептидов гормона роста (GHRP), низкомолекулярных органических аналитов, таких как анаболические агенты, стимуляторы, β_2 -агонисты и прочие, и отдельных микроэлементов, включая кобальт и никель в соответствии с установленными протоколами. В общей сложности 19 продуктов было подвергнуто различным методам аналитического тестирования, включая газовую и жидкостную tandemную хромато-масс-спектрометрию высокого разрешения (GC-MS, LC-HRMS-MS), гель-электрофорез и масс-спектрометрию с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS), как описано в [59]. Результаты тестирования представлены в таблице.

Анализ присутствия неорганического кобальта в конфискованных и приобретенных у интернет-поставщиков продуктах (по данным Центра профилактических допинг-исследований (Германия) [62])
Analysis of the presence of inorganic cobalt in products confiscated and purchased from online suppliers (on data of the Center for Preventive Doping Research, Germany) [62]

Продукт № Product No.	Рекламируемый эффект Advertised effect	Состав продукта (предлагаемый способ введения) Product composition (suggested route of administration)	Компоненты, определенные в продукте, имеющие отношение к допинг-контролю (≥ 0.1 мг/мл) Components identified in the product relevant to doping control (≥ 0.1 mg/mL)	Заявлено на этикетке (Да/Нет) Stated on the label (Yes/No)	Примечание Note
1	Стимуляция эритропоэза Erythropoiesis stimulation	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	Кобальт (0.1 мг/мл) Cobalt (0.1 mg/mL) Никель (7.5 мг/мл) Nickel (7.5 mg/mL)	Нет No Нет No	Обнаружен цианокобаламин около 2.0 мг/мл, что соответствует примерно 90 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 2.0 mg/mL), which is about 90 μ g/mL of cobalt
2	Эритропоэз Erythropoiesis	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	Кобальт (4.8 мг/мл) Cobalt (4.8 mg/mL)	Нет No	Обнаружен цианокобаламин (около 1.7 мг/мл), что составляет около 75 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 1.7 mg/mL), which is about 75 μ g/mL of cobalt
3	Увеличивает поставку кислорода в мышечную ткань Increases oxygen supply to muscle tissue	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	—	—	Состав не определен Composition is not determined

Таблица. Продолжение
Table. Continued

Продукт № Product No.	Рекламируемый эффект Advertised effect	Состав продукта (предлагаемый способ введения) Product composition (suggested route of administration)	Компоненты, определенные в продукте, имеющие отношение к допинг-контролю (≥ 0.1 мг/мл) Components identified in the product relevant to doping control (≥ 0.1 mg/mL)	Заявлено на этикетке (Да/Нет) Stated on the label (Yes/No)	Примечание Note
4	Противодействует усталости Counteracts fatigue	Водный раствор (для инъекций) Water solution (for injection)	–	–	Состав не определен Composition is not determined
5	Противовоспалительные свойства Anti-inflammatory properties	Гель (в/м или в/в) Gel (intravenously or intramuscularly)	–	–	Состав не определен Composition is not determined
6	–	Водный раствор Water solution	Кобальт (3.4 мг/мл) Cobalt (3.4 mg/mL)	Нет No	–
7	–	Водный раствор Water solution	–	–	Состав не определен Composition is not determined
8	Стимуляция эритропоэза Erythropoiesis stimulation	Водная суспензия (в/в) Water Suspension (intravenously)	Кобальт (1.9 мг/мл) Cobalt (1.9 mg/mL)	Нет No	Обнаружен цианокобаламин (около 2.6 мг/мл), что составляет около 110 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 2.6 mg/mL), which is about 110 µg/mL of cobalt
9	Эритропоэз Erythropoiesis	Водная суспензия (в/в) Water Suspension (intravenously)	Кобальт (2.2 мг/мл) Cobalt (2.2 mg/mL)	Нет No	–
10	Эритропоэз Erythropoiesis	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	Кобальт (3.3 мг/мл) Cobalt (3.3 mg/mL)	Нет No	Обнаружен цианокобаламин (около 3.0 мг/мл), что составляет около 270 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 3.0 mg/mL), which is about 270 µg/mL of cobalt
11	Повышенная конкурентно-способность Increased competitiveness	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	–	–	Состав не определен Composition is not determined
12	Противодействует усталости Counteracts fatigue	Водная суспензия (в/в) Water Suspension (intravenously)	–	–	Состав не определен Composition is not determined
13	Увеличивает транспорт кислорода Increases oxygen transport	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	–	–	Состав не определен Composition is not determined

Таблица. Окончание
Table. Continued

Продукт № Product No.	Рекламируемый эффект Advertised effect	Состав продукта (предлагаемый способ введения) Product composition (suggested route of administration)	Компоненты, определенные в продукте, имеющие отношение к допинг-контролю (≥ 0.1 мг/мл) Components identified in the product relevant to doping control (≥ 0.1 mg/mL)	Заявлено на этикетке (Да/Нет) Stated on the label (Yes/No)	Примечание Note
14	Увеличивает транспорт кислорода Increases oxygen transport	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	–	–	Состав не определен Composition is not determined
15	Эритропоэз Erythropoiesis	Водная суспензия (в/м или в/в) Water Suspension (intravenously or intramuscularly)	Кобальт (2.7 мг/мл) Cobalt (3.3 mg/mL)	Да Yes	На этикетке указан глюконат кобальта (2.0 мг/мл), что составляет около 260 мкг/мл кобальта, цианокобаламин (0.25 мг/мл), что составляет около 10 мкг/мл кобальта The label indicates the presence of cobalt gluconate (2.0 mg/mL), which is about 260 µg/mL of cobalt, cyanocobalamin (0.25 mg/mL), which is about 10 µg/mL of cobalt
16	Стимуляция эритропоэза Erythropoiesis stimulation	Водная суспензия (в/м или в/в) Water Suspension (intravenously or intramuscularly)	Кобальт (0.2 мг/мл) Cobalt (0.2 mg/mL)	Да Yes	На этикетке указан глюконат кобальта (0.7 мг/мл), что составляет около 90 мкг/мл кобальта, цианокобаламин (0.15 мг/мл), что составляет около 7 мкг/мл кобальта The label indicates the presence of cobalt gluconate (0.7 mg/mL), which is about 90 µg/mL of cobalt, cyanocobalamin (0.15 mg/mL), which is about 7 µg/mL of cobalt
17	Эритропоэз Erythropoiesis	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	Кобальт (0.1 мг/мл) Cobalt (0.1 mg/mL)	Нет No	Обнаружен цианокобаламин (около 4.0 мг/мл), что составляет около 175 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 4.0 mg/mL), which is about 175 µg/mL of cobalt
18	Эритропоэз Erythropoiesis	Водный раствор (в/в) Water solution (intravenously)	Кобальт (0.1 мг/мл) Cobalt (0.1 mg/mL)	Нет No	Обнаружен цианокобаламин (около 3.3 мг/мл), что составляет около 140 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 3.3 mg/mL), which is about 140 µg/mL of cobalt
19	–	Водный раствор в конфискованном шприце Water solution in confiscated syringe	Кобальт (5.5 мг/мл) Cobalt (5.5 mg/mL)	Не известно Unknown	Обнаружен цианокобаламин (около 5.3 мг/мл), что составляет около 230 мкг/мл кобальта Cyanocobalamin is detected (about 5.3 mg/mL), which is about 230 µg/mL of cobalt

Следует отметить, что три из рассмотренных продуктов имели очень похожие этикетки с одинаковыми названиями одного бренда, однако их содержание существенно отличалось. Предполагается, что среди них были подделки, фальсификаты, и/или на рынке ведется распространение продуктов разного состава, но с очень похожей упаковкой [62].

Что же касается ветеринарных препаратов, достаточно интересные исследования были проведены совместно Жокей-клубом Гонконга и Скаковым обществом Объединенных Арабских Эмиратов на базе лаборатории конного допинга в Гонконге (Racing Laboratory of the Hong Kong Jockey Club) [63], а также независимо от них Британским скаковым обществом на базе Школы ветеринарной медицины и науки Университета города Ноттингема [64]. Были исследованы широко используемые витаминные препараты, некоторые из которых можно приобрести в ветеринарных аптеках в России без рецепта (например, Нето-15 или VAM® Injection). Лабораторный анализ проб крови лошадей, получавших данные препараты строго по инструкции производителя и под контролем ветеринарных специалистов, показал превышение порогового значения кобальта в течение 3–5 дней после применения препарата.

Результаты исследования Гейера [61, 62] заставляют всерьез задуматься о проведении дополнительной разъяснительной и образовательной работы среди спортсменов по применению витаминно-минеральных и иных биологически-активных добавок. Со стороны Национальной антидопинговой лаборатории МГУ начаты исследования по разработке методик определения запрещенных веществ не только в пробах крови спортсменов, но и в предлагаемых на рынке БАД.

Использование препаратов кобальта в клинике и в качестве допингового агента

Прогресс в понимании физиологической регуляции системы эритропоэза, достигнутый за последние десять лет, выявил новые опорные точки для фармакологических манипуляций. Аэробная емкость крови коррелирует с общей массой гемоглобина в эритроцитах, а, следовательно, с количеством эритроцитов. Поскольку работоспособность мышц напрямую зависит от количества кислорода, которым они снабжаются через кровь, увеличение массы эритроцитов в конечном итоге способствует увеличению аэробной выносливости [65]. Именно этот факт побуждает нечестных спортсменов искусственно стимулировать эритропоэз. Чаще всего для этих целей используют рекомбинантный человеческий эритропоэтин (rhEpo) и его аналоги, но, во-первых, их использование может быть легко обнаружено посредством тестирования на наличие

допинга⁴ [66, 67], а во-вторых, они довольно дорогие и их использование связано с определенными трудностями (например, rhEpo существует только в инъекционных формах). Среди недорогих и доступных препаратов, с точки зрения допинг-контроля, особый интерес представляет хлорид кобальта(II). Ионы кобальта активируют индуцируемые гипоксией транскрипционные факторы, которые увеличивают экспрессию эритропоэтина [68].

Эритропоэз-стимулирующая активность неорганического кобальта была впервые замечена еще в 1940-е гг., и с конца 1940-х до конца 1970-х гг. хлорид кобальта применялся для лечения пациентов с анемией. Лекарство обычно давали в виде таблеток в разделенных дозах во время еды. Хлорид кобальта является эталонным веществом для калибровки лекарственной субстанции rhEpo *in vivo*; 5 мкмоль хлорида кобальта имеет ту же эритропоэз-стимулирующую активность, что и одна международная единица (IU) rhEpo [69].

Джефферсон [70] выявил повышенные концентрации кобальта примерно у 50% жителей высокогорья с чрезмерным эритроцитозом. Процент свободных ионов кобальта составляет всего 5–12% от общего количества кобальта в плазме крови, основная его часть связана с альбумином [71]. Кобальт выводится преимущественно с мочой, а небольшое количество выводится с желчью через желудочно-кишечный тракт. Нормальная концентрация кобальта в моче составляет <2 мкг/л у лиц, не употребляющих какие-либо добавки и не подвергающихся воздействию среды с повышенным содержанием кобальта. При приеме хлорида кобальта концентрация кобальта в моче у женщин выше (медиана: 109.7 нмоль/ммоль креатинина), чем у мужчин (медиана: 38.4 нмоль/ммоль креатинина). После однократного внутривенного введения неорганического кобальта у взрослых мужчин 40% кобальта выводилось из организма в течение первых 24 ч, далее до 70% в течение одной недели и до 80% в течение одного месяца, в то время как примерно 10% все еще присутствовали через один год.

⁴ Постников П.В. Разработка высокочувствительной методики качественного определения гибридного белка эритропоэтина, слитого с FC-частью иммуноглобулина g человека (ЭПО-FC), в образцах сыворотки крови с целью антидопингового контроля: дисс. канд. хим. наук. М.: Московский технологический университет; 2017. 152 с. <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-vysokochuvstvitelnoi-metodiki-kachestvennogo-opredeleniya-gibridnogo-belka-eritro> [Postnikov P.V. Development of a highly sensitive method for the qualitative determination of the hybrid protein erythropoietin fused with the FC-part of human immunoglobulin g (EPO-FC) in blood serum samples for the purpose of anti-doping control. Cand. Thesis. Moscow: Moskovskii tekhnologicheskii universitet; 2017. 152 p. <https://www.dissercat.com/content/razrabotka-vysokochuvstvitelnoi-metodiki-kachestvennogo-opredeleniya-gibridnogo-belka-eritro> (in Russ.).]

Можно предположить, что соли кобальта могут быть использованы спортсменами в качестве альтернативы другим эритропоэз-стимулирующим агентам (инъекции rhEpo) или кровяному допингу в виде аутологичной гемотрансфузии или переливания эритроцитов [5]. Действительно, хлорид кобальта легко доступен, недорог, прост в дозировке и очень эффективен. Его можно принимать в виде таблеток или добавлять в спортивные напитки (с содержанием электролитов, протеиновые коктейли, энергетические напитки). Было только несколько испытаний внутривенного или внутримышечного введения хлорида кобальта, так как парентеральный путь предотвращает развитие нежелательных желудочно-кишечных эффектов, однако специфическая токсичность внутривенного введения так и не была до конца изучена. Внутримышечное введение хлорида кобальта может быть довольно болезненным и вызвать некроз тканей.

Потенциальное злоупотребление кобальтом заслуживает особого внимания со стороны антидопинговых организаций. Недобросовестные спортсмены и тренеры, применяющие хлорид кобальта для улучшения результатов в спорте, игнорируют его кумулятивное токсическое действие и многочисленные побочные эффекты, которые привели к отказу от данного препарата в медицине. Хотя терапия хлоридом кобальта доказала свою эффективность в стимуляции эритропоэза как при внепочечной, так и при почечной анемии, септической инфекции, миелодисплазии, серповидноклеточной анемии, ревматоидного артрита и хронической болезни почек, накопление элемента при постоянном приеме и возникающие со временем токсические эффекты слишком велики.

Токсическое действие кобальта

Кобальт не является высокотоксичным металлом, однако в высоких дозах он может оказывать нежелательное воздействие и наносить значительный урон здоровью человека. Острыми симптомами отравления могут быть отек легких, тошнота, рвота, кровотечение, почечная недостаточность. При хронической интоксикации возникает патология легких, аллергический дерматит, гиперкератоз, нарушения функции щитовидной железы, кардиомиопатия и сердечная недостаточность (особенно, при алкоголизме), нейропатии [72]. Повышенная температура воздуха усиливает токсическое действие кобальта. Вдыхание пыли при обработке легированных кобальтом металлов может привести к развитию интерстициальных заболеваний легких, астмы.

Первые сведения о токсичности кобальта появились еще в XIX веке, однако особое внимание изучению данного вопроса было уделено при открытии синдрома «пивной кардиомиопатии». В 1960-х гг. соли кобальта (хлорид и сульфат в

концентрации 1.2–1.5 мг/л) использовались некоторыми пивоваренными компаниями для стабилизации пены. Люди, регулярно выпивавшие более четырех литров пива в день, получали серьезные побочные эффекты и проблемы, связанные с нарушением сердечной деятельности, в отдельных случаях это приводило к летальному исходу. Признаками синдрома были кардиомегалия, различного вида аритмии, цианоз, низкий сердечный выброс, выпот в перикарде и гипотония. С 1964 по 1966 гг. были описаны случаи кобальтовой кардиомиопатии, связанной с употреблением пива, в Омахе (штат Небраска, США), Квебеке (Канада), Левене (Бельгия) и Миннеаполисе (штат Миннесота, США). Заболевание возникало у людей несмотря на то, что количество кобальта (до 10 мг/день) было меньше, чем дозы, используемые при лечении анемии. С тех пор использование кобальта в пивоварении прекращено и в настоящее время является незаконным. Это также способствовало скорому прекращению его использования для лечения анемий.

Кардиомиопатии также наблюдались у рабочих, работающих с твердыми металлами, которые вдыхали кобальт в концентрациях, превышающих 100 мкг на 1 м³ воздуха. Сердечная недостаточность может также возникнуть в результате внутривенного или внутримышечного введения хлорида кобальта. Например, 17-летняя женщина с хронической болезнью почек умерла от быстро прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии после девяти месяцев терапии хлоридом кобальта (25 мг в день). При патологоанатомическом вскрытии содержание кобальта в миокарде составляло 8.9 мкг/г (сухая ткань) (норма 0.2 мкг/г). Вайсбеккер [73, 74] отмечал повышение систолического артериального давления у всех пациентов, которые проходили терапию хлоридом кобальта. Это согласуется с данными о том, что лечение с помощью рекомбинантных эпоэтинов также может быть связано с повышением артериального давления, хотя механизмы этого повышения до конца не изучены.

Кертис [75] вводил 50 мг хлорида кобальта ежедневно в течение трех месяцев 23 пациентам с хронической болезнью почек на гемодиализе. Это лечение, как и ожидалось, привело к увеличению концентрации гемоглобина на 10 г/л примерно у 50% пациентов. Однако, один пациент умер через три месяца после завершения курса терапии кобальтом, и гистологическое исследование ткани миокарда показало, что у него развилась кардиомиопатия. В посмертном периоде концентрация кобальта в миокарде составляла 1.65 мкг/г, что примерно в 25–80 раз выше, чем в контрольных образцах. Кертис [75] выполнил перспективное исследование концентраций кобальта в крови здоровых людей в качестве контроля и пациентов, находящихся на гемодиализе, после

двухнедельного введения хлорида кобальта. В обеих группах наблюдалось долговременное повышение концентрации кобальта в крови, которое нормализовалось через шесть недель после прекращения приема хлорида кобальта.

Ширрмахер [76] описал случай 35-летней женщины, которая ежедневно получала 100 мг хлорида кобальта для лечения почечной анемии. Из-за развития неврологического заболевания прием хлорида кобальта(II) был прекращен через шесть месяцев. При осмотре у пациента наблюдалась двусторонняя нейросенсорная потеря слуха, потеря вибрационной чувствительности обеих ног и нарушения при проведении пяточно-коленной пробы, а также диффузное увеличение щитовидной железы. Существуют и другие сообщения, свидетельствующие о нарушении слуха при терапии хлоридом кобальта. Из 17 пациентов с хронической болезнью почек, которым Гарднер [15] назначал дозы 50–150 мг хлорида кобальта перорально ежедневно, от четырех пациентов поступали жалобы на возникновение шума в ушах через 4–16 недель. Аудиограмма показала потерю слуха на частотах, превышающих 1000 Гц. Слух вернулся, когда терапия была прекращена. Другие исследователи так же подтвердили потерю слуха при терапии хлоридом кобальта и ее обратимость при прекращении лечения. Лич [77] описал атрофию зрительного нерва у 32-летнего пациента, которого лечили от панцитопении хлоридом кобальта(II) в дозировке до 200 мг в день четырьмя интервалами лечения, каждый продолжительностью от трех до четырех месяцев, в течение трех лет. У пациента развилась перфузия хориоидеи и атрофия зрительного нерва, влияющая на остроту зрения, также наблюдались тошнота и рвота, часто сопровождающие состояние хронической интоксикации организма.

Кобальт ингибирует поглощение йода щитовидной железой. Таким образом, микседема и гиперплазия щитовидной железы были относительно распространенными побочными эффектами лечения солями кобальта. Крисс [78] наблюдал нарушения в работе щитовидной железы во время терапии хлоридом кобальта у пяти пациентов. Среди них было четверо детей с серповидно-клеточной анемией, которые ежедневно получали от 30 до 100 мг CoCl_2 в течение 14–30 недель. Через несколько недель после прекращения терапии зоб и дисфункция щитовидной железы уменьшились. Поскольку нежелательные эффекты были явно связаны с лечением кобальтом, автор подверг критике его небрежное использование в качестве терапевтического средства.

Пероральное введение 500 мг хлорида кобальта может вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта, тошноту, рвоту, потерю веса. Маклоу [37] сообщил о 6-летнем мальчике,

у которого появились боли в животе и рвота после приема напитка, содержащего 2.5 г хлорида кобальта. Концентрация кобальта в его плазме крови составила 7.23 μM (нормальное значение $<0.02 \mu\text{M}$) через 7 ч после приема и 0.09 μM через месяц. Якобинер и Райбин [79] описали худший случай: 19-месячный мальчик умер примерно через 7 ч после того, как проглотил около 30 мл раствора хлорида кобальта. Вскрытие показало некроз слизистой желудка; печень, почки и селезенка были перегружены кобальтом.

Некоторые аспекты биохимических свойств неорганического кобальта в отношении его биодоступности и потенциальной опасности применения обобщались неоднократно в различных работах [27, 37, 38]. Позднее сотрудниками Бирмингемского центра Национальной службы информации о ядах Великобритании была составлена монография, описывающая токсические эффекты хлорида кобальта [39]. Кобальт и его соединения могут попадать в организм человека различными способами (перорально, дермально, ингаляционно, внутривенно, подкожно). В зависимости от пути попадания токсичность кобальта, ткань организма или орган и степень его повреждения варьируются. Кроме того, решающее значение имеют время воздействия и количество потребляемого кобальта. При высокой дозировке (>25 мг/день) существует опасность непереносимости и повреждения органов [40].

Несмотря на то, что токсическое действие кобальта доказано многократно, молекулярные механизмы его токсичности до конца не идентифицированы. Вредное воздействие кобальта при применении в высоких концентрациях связывают главным образом с вызываемым эффектом гипоксии или «ощущением» клеткой нехватки кислорода. А для нормального функционирования всех клеток любого организма кислород жизненно необходим. Кобальт генотоксичен [53, 80], индуцирует окислительный стресс [53], апоптоз [81]. Ионы кобальта, посредством стабилизации HIF, могут активировать гены, кодирующие белки, которые участвуют в росте опухоли (например, фактор роста эндотелия сосудов [56] и переносчик Р-гликопротеина с множественной лекарственной устойчивостью). Было установлено, что введение солей кобальта способствует развитию карциномы у экспериментальных животных. Кроме того, оказалось, что неорганический кобальт индуцирует разрывы цепей ДНК, перекрестное сшивание ДНК-белок, обмена сестринскими хроматидами и образование микроядер в культурах клеток млекопитающих. Растворимые соли кобальта(II) классифицируются Международной ассоциацией классификационных обществ Всемирной организации здравоохранения как канцерогены группы 2В (возможно, канцерогенные для человека) [22]. Из-за токсических побочных

эффектов их использование в качестве миметиков гипоксии в настоящее время ограничивается лишь лабораторными экспериментами [23].

Риск возникновения нежелательных явлений увеличивается с увеличением дозы и продолжительности лечения. Продолжительность терапевтического введения хлорида кобальта в среднем составляла приблизительно 10 недель. Доза кобальта 0.03 мг на 1 кг массы тела в день при оральном введении – значение, которое считается безопасным с точки зрения токсических воздействий на здоровье в общей популяции в течение всей жизни при ежедневном применении кобальта. Эта доза намного ниже, чем использовавшиеся в клинике для стимуляции эритропоэза терапевтические дозы. К сожалению, многие спортсмены либо не знают, либо не учитывают возможные риски для здоровья, вызванные приемом кобальта в качестве допингового агента.

Определение кобальта в биологических образцах

Ранее были предприняты первые попытки разработать стратегии выявления допинга солями кобальта у спортсменов. В качестве параметра было предложено использовать содержание кобальта в эритроцитах, поскольку поглощение неорганического кобальта эритроцитами практически необратимо и отражает концентрацию кобальта в плазме [43]. Юнис [44] использовал биокинетическую модель, чтобы оценить уровни кобальта в цельной крови и моче, возникающие в результате орального приема кобальта в количествах, превышающих типичные нормы потребления с пищей. После 10 дней приема кобальта в суточной дозе от 0.4 до 1.0 мг прогнозируемые концентрации кобальта составляли от 1.7 до 10 мкг/л в крови и от 20 до 120 мкг/л в моче. Прогнозировалось, что применение препаратов неорганического кобальта из расчета 1.0 мг кобальта в день ежедневно на протяжении года и более приводят к определению концентраций кобальта от 5.7 до 13 мкг/л в крови и от 65 до 150 мкг/л в моче.

Концентрация кобальта была также установлена с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии с графитовой кюветой, в экспериментальных образцах она составляла 0.1–0.5 мкг/л плазмы крови человека по данным рабочей группы IACS WHO [22].

Методы определения кобальта в моче человека, совместимые с рутинными процедурами допинг-контроля, включают метод газовой хромато-масс-спектрометрии [82] и валидированный метод количественной tandemной масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией с нижним пределом детектирования 50 пг/мл [83]. Другие широко используемые и чувствительные методы количественного определения основаны на применении масс-спектрометрии и атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ICP–MS,

ICP–AES), электротермической атомно-абсорбционной спектроскопии (ETAAS) [84] и др. Поскольку кобальт является естественным и необходимым микроэлементом [50] и может присутствовать в моче здоровых людей в концентрациях от 40 до 810 пг/мл [85], обязательным является определение контрольных и пороговых значений, которые подтвердят неблагоприятное аналитическое заключение. Высокочувствительный метод жидкостной хромато-масс-спектрометрии с ионизацией индуктивно-связанной плазмой (LC–ICP–MS) с пределами обнаружения до 0.8 пг/мл является лучшим аналитическим подходом для решения этой задачи.

В современных антидопинговых методиках для определения неорганического кобальта регламентировано использование только пластиковой лабораторной посуды из полипропилена, так как в стеклянной посуде могут содержаться следовые количества кобальта как результат технологического процесса изготовления, что может отразиться на результате анализа [63, 86].

На анализ можно брать мочу, плазму или сыворотку крови, также в разработке находится метод определения содержания кобальта в эритроцитах в сравнении с содержанием кобальта в плазме, позволяющий отличить источник попадания кобальта в организм (различные формы витамина B12 или неорганический кобальт) [76]. Кровь собирают в пробирки с Li-гепарином (литиевой солью гепарина) или с ЭДТА (калиевой или натриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты) и сразу центрифугируют для отделения плазмы. Мочу собирают в чистые пластиковые контейнеры. Пробы хранятся до анализа замороженными при –20 °C.

Скрининговый анализ, как правило, проводится методом ICP–MS [59, 63, 86–88] с использованием стандартных растворов кобальта и германия с сертифицированными значениями, соответствующими стандартным эталонным материалам (Standard Reference Material, SRM) 3113 и 3120a Национального института стандартов и технологий (National Institute of Standards and Technology, NIST), используемым для построения калибровочной кривой (растворы кобальта) и в качестве внутреннего стандарта (растворы германия). Рабочие стандартные растворы кобальта и германия готовят из соответствующих стандартных растворов путем разбавления 3.25% (v/v) азотной кислотой. В лабораториях Европы также часто используют стандартный раствор кобальта CertiPUR® (1 мг/мл) компании Merck, Германия, в качестве внутреннего стандарта – стандарт эмиссии индиевой плазмы (1 мг/мл) от VWR International GmbH (Брухзаль, Германия) и для настройки ICP–MS и построения калибровочных кривых стандартный раствор, содержащий 10 мкг/мл германия, кобальта,

лития, титана и иттрия в 2% азотной кислоте компании *Agilent Technologies* (Вальдбронн, Германия).

Градуировочные смеси, образцы контроля качества (Quality Control, QC) и соответствующие бланковые пробы анализируют вместе с каждой партией тестируемых образцов. Градуировочные смеси и образцы QC изготавливают из стандартных рабочих растворов кобальта. Отношения площади пиков кобальта к внутреннему стандарту (германий) по сравнению с добавленными концентрациями кобальта подбирают с использованием линейной регрессии для получения градуировочной зависимости. Концентрации общего кобальта в исследуемых образцах интерполируют, используя градуировочную зависимость. Для образцов QC фактическая восстановленная концентрация кобальта получается путем вычитания концентрации соответствующей пустой матрицы из общей определенной концентрации. По выбору лаборатории градуировочные смеси можно готовить в сверхчистой воде, плазме или моче в зависимости от того, какие пробы анализируются. Градуировочные зависимости строят, по крайней мере, по шести точкам в диапазоне от 0 до 25 нг/мл или более в плазме и от 0 до 500 нг/мл или более в моче. В каждую серию включают один или два образца QC и/или сертифицированный стандартный образец (Certified Reference Material, CRM). Образцы QC готовят путем добавления в очищенную плазму и мочу стандартного раствора кобальта.

Пробоподготовку мочи для скринингового анализа проводят добавлением внутреннего стандарта (раствора германия) и разведением образца 3.25% азотной кислотой в 5–50 раз. При подготовке проб плазмы (сыворотки) крови после добавления внутреннего стандарта проводят депротеинизацию пробы раствором трихлоруксусной кислоты (10 г ТХУ и 120 мг NaCl на 100 мл сверхчистой воды) с последующим добавлением 3.25% азотной кислоты и центрифугированием. Итоговое разведение образца плазмы также должно быть в 5–50 раз. На анализ обычно берут 80–100 мкл исходной пробы. Разбавленный образец вводят через автосэмплер в ICP–MS. В качестве плазмообразующего газа используется аргон, в качестве газа-мишени – гелий. Изотопы, подлежащие детектированию: m/z 59 для кобальта и m/z 72 для германия [55]. Сбор всех данных проводится с проведением трех параллельных определений. После каждого ввода пробы игла автосэмплера промывается деионизированной водой в течение 5 с в порту для ополаскивания и 5 с во флаконе для ополаскивания, после чего следует промывка 0.07% Triton-X в течение максимум 100 с для минимизации переноса. Наконец, зонд автосэмплера снова промывается деионизированной водой в течение 20 с перед следующей инфузией.

Подтверждающий анализ на кобальтовый допинг проводят обычно методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии (LC–MS) [63, 86, 87]. Внутренний стандарт при этом, как правило, не используют. До анализа плазмы или сыворотки крови проводят осаждение белков. Неорганический кобальт определяют в комплексе с диэтилтиокарбаматом (DDC), что требует дополнительной пробоподготовки. Обнаружение комплекса Co-DDC проводят в режиме положительной ионизации электрораспылением в одном временном отрезке с использованием выбранного мониторинга реакции. Выбранный ион-предшественник комплекса Co-DDC имеет m/z 355 [63].

При рутинных исследованиях проб на допинг требуются быстрые и простые протоколы подготовки образцов к анализу, и в этой связи интересна работа Кнупа [87], в которой детально описан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазменной (HPLC–ICP–MS), позволяющий отнести хроматографические пики к запрещенному к использованию неорганическому кобальту или кобальту, входящему в состав цианокобаламина, что является крайне важным для допинг-контроля. Кроме того, метод отличается очень высокой чувствительностью и возможностью детектировать одну частицу кобальта из 10^{12} других частиц, а также проводить анализ изотопного состава интересующего иона, что делает его методом выбора для использования в современном допинг-контроле.

Дополнительные стратегии тестирования, основанные на выявлении косвенных биологических эффектов введения хлорида кобальта, таких как активация транскрипции гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [45], изменение профиля микроРНК-маркеров или усиленный синтез дельта-аминолевулината [46], могут быть надежными альтернативами, но они потребуют длительного и сложного процесса клинической и аналитической проверки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос использования кобальта в качестве допингового агента для улучшения спортивных результатов был и будет актуален. В статье подробно рассмотрены основные биологические эффекты его воздействия на организм, сопоставимые с применением таких эритропоэз-стимулирующих агентов как рекомбинантные эритропоэтины или ингибиторы HIF-пролилгидроксилаз. Отсутствие четкого, утвержденного ВАДА, технического документа по определению кобальта или методу анализа и обязательности его определения всеми антидопинговыми лабораториями мира, несомненно, делает его все более перспективным для приема недобросовестными спортсменами. Особое внимание уделено проблематике

употребления солей кобальта в медицинских целях и в качестве биологически активных добавок, отмечен потенциальный вред его применения ввиду токсического влияния на организм человека, и возможное наложение санкций на спортсменов за использование таких БАД.

Собраны и обобщены литературные данные по основным используемым методам идентификации кобальта. Из всех методов, рассмотренных в обзоре, самым перспективным и высокочувствительным является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазменной (HPLC–ICP–MS),

позволяющий отличить эндогенный кобальт, входящий в состав витамина B12 от запрещенного к применению неорганического кобальта.

В настоящее время перед антидопинговыми лабораториями стоит первостепенная задача внедрения вышеуказанного метода в методологическую базу для однозначного определения злоупотреблений солями кобальта со стороны спортсменов. Это позволит снизить как количество дисквалификаций за их использование, так и предотвратить возможные случаи потенциальных отравлений ими.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nieboer E., Sanford W.E. Essential, toxic and therapeutic functions of metals (including determinant of reactivity). In: *Rev. Biochem. Toxicol.* New York: Elsevier; 1985;7:205–245

2. Salnikow K., Donald S.P., Bruick R.K., Zhitkovich A., Phang J.M., Kasprzak K.S. Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress. *J. Biol. Chem.* 2004;279(39):40337–40344. <https://doi.org/10.1074/jbc.m4030572003>

3. Lippi G., Franchini M., Guidi G.C. Cobalt chloride administration in athletes: a new perspective in blood doping? *Br. J. Sports Med.* 2005;39(11):872–873. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2005.019232>

4. Jelkmann W. Erythropoiesis stimulating agents and techniques: a challenge for doping analysts. *Curr. Med. Chem.* 2009;16(10):1236–1247. <https://doi.org/10.2174/092986709787846668>

5. Lippi G., Franchini M., Guidi G.C. Blood doping by cobalt. Should we measure cobalt in athletes? *J. Occup. Med. Toxicol.* 2006;1:18. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-1-18>

6. Lippi G., Montagnana M., Guidi G.C. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? *Int. J. Cardiol.* 2006;108(3):410–411. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.03.040>

7. Davis J.E., Fields J.P. Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1958;99(2):493–495. <https://doi.org/10.3181/00379727-99-24395>

8. Моргулис И.И., Хлебоброс Р.Г. Биологическая роль кобальта. Красноярск: Красноярский научный центр СО РАН Сибирский федеральный университет; 2005. 24 с. URL: <http://modernproblems.org.ru/ecology/25-hlebopos10.html> (дата обращения 12 мая 2021 г.)

[Morgulis I.I., Khlebopros R.G. *Biologicheskaya rol' kobal'ta (The biological role of cobalt)*. Krasnoyarsk: Krasnoyarskii nauchnyi tsentr Sib. Otd. Ros. Akad. Nauk; 2005. 24 p. URL: <http://modernproblems.org.ru/ecology/25-hlebopos10.html> (accessed May 12, 2021) (in Russ.).]

9. Кудрин А.В. Металлы и протеолитические ферменты. *Вопр. биол. мед. фарм. химии.* 1999;(3):19–24.

[Kudrin A.V. Metals and proteolytic enzymes. *Vopr. biol., med. i farm. khimii = Probl. of Biol., Med. and Pharm. Chemistry.* 1999;(3):19–24 (in Russ.)]

10. Taylor A., Marks V. Cobalt: a review. *J. Hum. Nutr.* 1978;32(3):165–177. <https://doi.org/10.3109/09637487809144525>

11. Ueno M., Seferynska J., Beckman B., Brookins J., Nakashima J., Fisher J. W. Enhanced erythropoietin secretion in hepatoblastoma cells in response to hypoxia. *Am. J. Physiol.* 1989;257(4Pt. 1):C743–C749. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1989.257.4.c743>

12. Калиман П.А., Беловецкая И.В. Влияние хлорида кобальта на активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крысы. *Биохимия.* 1986;51(8):1307–1308.

[Kaliman P.A., Belovetskaya I.V. Effect of cobalt chloride on the activity of key enzymes of heme metabolism in rat liver. *Biokhimiya = Biochemistry.* 1986;51(8):1307–1308 (in Russ.).]

13. Осинский С., Левитин И., Бубновская Л. Селективность действия редокс-активных комплексов кобальта(III) на опухолевую ткань. *Экспериментальная онкология.* 2004;26(2):18–24.

[Osinskii S., Levitin I., Bubnovskaya L. Selectivity of the action of redox-active complexes of cobalt(III) on tumor tissue. *Eksperimental'naya onkologiya = Experimental Oncology.* 2004;26(2):18–24 (in Russ.).]

14. Izom G.E., Way J.L. Cyanide intoxication: protection with cobaltous chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1973;24(3):449–456. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(73\)90051-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(73)90051-3)

15. Gardner F.H. The use of cobaltous chloride in the anemia associated with chronic renal disease. *J. Lab. Clin. Med.* 1953;41(1):56–64.

16. Wintrobe M.M., Grinstein M., Dubash J.J., Humphreys S.R., Ashenbrucker H., Worth W. The anemia of infection, VI. The influence of cobalt on the anemia associated with inflammation. *Blood.* 1947;2(4):323–331. <https://doi.org/10.1182/blood.v2.4.323.323>

17. Christensen J.M., Poulsen O.M., Thomsen M. A short-term cross-over study on oral administration of soluble and insoluble cobalt compounds: sex differences in biological levels. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1993;65(4):233. <https://doi.org/10.1007/bf00381196>

18. Edel J., Pozzi G., Sabbioni E., Pietra R., Devos S. Metabolic and toxicological studies on cobalt. *Sci. Total Environ.* 1994;150(1–3):233–244. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90159-7](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90159-7)
19. Young R.S. Cobalt. In: Frieden E. (Ed.). *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*. UK: Springer; 1985;3:133–147. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-4775-0_6
20. Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann. Clin. Biochem.* 1996;33(Pt 6):486–510. <https://doi.org/10.1177/000456329603300603>
21. Barceloux D.G. Cobalt. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999;37(2):201–206. <https://doi.org/10.1081/clt-100102420>
22. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: 2006. V. 86. 353 p. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol86/mono86.pdf> (accessed May 12, 2021).
23. Beuck S., Schänzer W., Thevis M. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis. *Drug Test. Analysis.* 2012;4(11):830–845. <https://doi.org/10.1002/dta.390>
24. Ebert B., Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug Test Anal.* 2014;6(3):185–189. <https://doi.org/10.1002/dta.1528>
25. Jelkmann W. The disparate roles of cobalt in erythropoiesis, and doping relevance. *Open J. Hematol.* 2012;3(1):1–9.
26. Zang Q., Yan Q., Yang H., Wei W. Oxygen sensing and adaptability won the 2019 Nobel Prize in Physiology or medicine. *Genes & Diseases.* 2019;6(4):328–332. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.006>
27. Stolze I.P., Mole D.R., Ratcliffe P.J. Regulation of HIF: prolyl hydroxylases. *Novartis Found. Symp.* 2006;272:15–25. <https://doi.org/10.1002/9780470035009.ch3>
28. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A., Hewitson K.S., O'Rourke J., Mole D.R., Mukherji M., Metzen E., Wilson M.I., Dhanda A., Tian Y.M., Masson N., Hamilton D.L., Jaakkola P., Barstead R., Hodgkin J., Maxwell P.H., Pugh C.W., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell.* 2001;107(1):43–54. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00507-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00507-4)
29. Коломейцев А.В., Тарарина Л.И., Моргулис И.И. Влияние хлорида кобальта на кроветворение у мышей в ранние сроки после воздействия. *Вестник КРАСГАУ.* 2003;2:101–103.
[Kolomeitsev A.V., Tararina L.I., Morgulis I.I. The effect of cobalt chloride on hematopoiesis in mice early after exposure. *Vestnik KrasGAU = The Bulletin of KrasGAU.* 2003;2:101–103 (in Russ.).]
30. Гончаревская О.А., Монин Ю.Г., Наточин Ю.В. Регуляция скорости проксимальной и дистальной реабсорбции при внутриканальцевом введении кобальта. *Физиол. журн. СССР.* 1985;71(10):1287–1292.
[Goncharevskaya O.A., Monin Yu.G., Natochin Yu.V. Regulation of the rate of proximal and distal reabsorption with intratubular administration of cobalt. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR = J. Physiology USSR.* 1985;71(10):1287–1292 (in Russ.).]
31. Yamagami K., Nishimura S., Sorimachi M. Cd²⁺ and Co²⁺ at micromolar concentrations mobilize intracellular Ca²⁺ via the generation of inositol 1,4,5-triphosphate in bovine chromaffin cells. *Brain Res.* 1998;798(1–2):316–319. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00445-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00445-4)
32. Comhaire S., Blust R., Van Ginneken L., Vanderborght, O.L.J. Branchial cobalt uptake in the carp, *Cyprinus carpio*: effect of calcium channel blockers and calcium injection. *Fish Physiol. Biochem.* 1998;18(1):1–13. <https://doi.org/10.1023/A:1007746117932>
33. Goldberg M.A., Imagawa S., Dunning S.P., Bunn H.F. Oxygen sensing and erythropoietin gene regulation. In: Baldamus C.A., Koch K.M., Scigalla P., Wiecek L. (Eds.). *Erythropoietin: From Molecular Structure to Clinical Application; Contrib. Nephrol.* Basel: Karger; 1989;76:39–56. <https://doi.org/10.1159/000417880>
34. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor. *Genes Dev.* 2003;17(21):2614–2623. <https://doi.org/10.1101/gad.1145503>
35. Malard V., Berenguer F., Pratt O., Ruat S., Steinmerz G., Quemeneur E. Global gene expression profiling in human lung cells exposed to cobalt. *BMS Genomics.* 2007;8:147–164. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-147>
36. Романова Т.А., Кравченко О.В., Моргулис И.И., Кузубов А.А., Краснов П.О., Аврамов П.В. Подтверждение гипотезы гемопротеинового сенсора *ab initio* методом квантовой химии. *Коорд. химия.* 2004;30(6):432–435.
[Romanova T.A., Kravchenko O.V., Morgulis I.I., Kuzubov A.A., Krasnov P.O., Avramov P.V. Hypothesis of hemoprotein sensor confirmed by *ab initio* quantum-chemical method. *Russ. J. Coord. Chem.* 2004;30(6):403–406. <https://doi.org/10.1023/B:RUO.0000030160.11788.20>]
37. Mucklow E.S., Griffin S.J., Delves H.T., Suchak B. Cobalt poisoning in a 6-year-old. *Lancet.* 1990;335(8695):981. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91053-d](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91053-d)
38. Simonsen L.O., Harbak H., Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Sci. Total Environ.* 2012;432:210–215. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.009>
39. Bradberry S., Sabatta M., Vale J. Cobalt Chloride. UKPID Monograph. URL: www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid50.htm (accessed May 12, 2021).
40. Finley B.L., Monnot A.D., Paustenbach D.J., Gaffney S.H. Derivation of a chronic oral reference dose for cobalt. *Regul. Toxicol. Pharm.* 2012;64(3):491–503. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.08.022>
41. Linna A., Oksa P., Groundstroem K., Halkosaari M., Palmroos P., Huikko S., Uitti J. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup. Environ. Med.* 2004;61(11):877–885. <https://doi.org/10.1136/oem.2003.009605>
42. Yuan Y., Hilliard G., Ferguson T., Millhorn D.E. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α . *J. Biol. Chem.* 2003;278(18):15911–15916. <https://doi.org/10.1074/jbc.m300463200>
43. Simonsen L.O., Brown A.M., Harbak H., Kristensen B.I., Bennekou P. Cobalt uptake and binding in human red blood cells. *Blood Cell Mol. Dis.* 2011;46(4):266–276. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2011.02.009>
44. Unice K.M., Monnot A.D., Gaffney S.H., Tvermoes B.E., Thuett K.A., Paustenbach D.J., Finley B.L. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model. *Food Chem. Toxicol.* 2012;50(7):2456–2461. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.009>

45. Gray M.J., Zhang J., Ellis L.M., Semenza G.L., Evans D.B., Watowich S.S., Gallick G.E. HIF-1 α , STAT3, CBP/p300 and Ref-1/APE are components of a transcriptional complex that regulates Src-dependent hypoxia-induced expression of VEGF in pancreatic and prostate carcinomas. *Oncogene*. 2005;24(19):3110–3120. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208513>
46. Singh N.K., Chhabra R., Datta K. Nonenzymatic synthesis of delta-aminolevulinate (ALA) by cobalt (Co⁺⁺). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987;143(2):439–446. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(87\)91373-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(87)91373-8)
47. Chai Y.C., Mendes L.F., van Gastel N., Carmeliet G., Luyten F.P. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization. *Acta Biomater.* 2018;72:447–460. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.03.048>
48. Peters K., Schmidt H., Unger R.E., Kamp G., Pröls F., Berger B.G., Kirkpatrick C.J. Paradoxical effects of hypoxia-mimicking divalent cobalt ions in human endothelial cells *in vitro*. *Mol. Cell. Biochem.* 2005;270(1–2):157–166. <https://doi.org/10.1007/s11010-005-4504-z>
49. De Laia A.G.S., Valverde T.M., Barrioni B.R., da Silva Cunha P., de Goes A.M., de Miranda M.C., Gomes D.A., Gueiros-Junior C.M., de Sa M.A., de Magalhães Pereira M. Cobalt-containing bioactive glass mimics vascular endothelial growth factor A and hypoxia inducible factor 1 function. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2021;109(7):1051–1064. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37095>
50. Okamoto S., Eltis L.D. The biological occurrence and trafficking of cobalt. *Metallomics*. 2011;3(10):963–970. <https://doi.org/10.1039/c1mt00056j>
51. Gluhcheva Y., Pavlova E., Petrova E., Tinkov A.A., Ajsuvakova O.P., Skalnaya M.G., Vladov I., Skalny A.V. The Impact of Perinatal Cobalt Chloride Exposure on Extramedullary Erythropoiesis, Tissue Iron Levels, and Transferrin Receptor Expression in Mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020;194(2):423–431. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01790-8>
52. Xu X., Liu T., Wu J., Wang Y., Hong Y., Zhou H. Transferrin receptor-involved HIF-1 signaling pathway in cervical cancer. *Cancer Gene Ther.* 2019;26(11–12):356–365. <https://doi.org/10.1038/s41417-019-0078-x>
53. De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.* 2003;533(1–2):135–152. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.07.012>
54. Shukla D., Saxena S., Purushothaman J., Shrivastava K., Singh M., Shukla S., Malhotra V.K., Mustoori S., Bansal A. Hypoxic preconditioning with cobalt ameliorates hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2011;656(1–3):101–109. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.01.038>
55. Saxena S., Shukla D., Bansal A. Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;264(3):324–334. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.08.033>
56. Suzuki J. Time-course changes in VEGF expression and capillarity in the early stage of exercise training with Co treatment in rat skeletal muscles. *Acta Physiol. Scand.* 2004;181(2):225–232. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201x.2004.01279.x>
57. Hoffmeister T., Schwenke D., Krug O., Wachsmuth N., Geyer H., Thevis M., Byrnes W.C., Schmidt W.F.J. Effects of 3 Weeks of Oral Low-Dose Cobalt on Hemoglobin Mass and Aerobic Performance. *Front. Physiol.* 2018;9:1289. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01289>
58. da Justa Neves D.B., Caldas E.D. Dietary supplements: International legal framework and adulteration profiles, and characteristics of products on the Brazilian clandestine market. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015;73(1):93–104. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.06.013>
59. Krug O., Thomas A., Walpurgis K., Piper T., Sigmund G., Schänzer W., Laussmann T., Thevis M. Identification of black market products and potential doping agents in Germany 2010–2013. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70(11):1303–1311. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1743-5>
60. Thevis M., Krug O., Piper T., Geyer H., Schänzer W. Solutions Advertised as Erythropoiesis-stimulating Products were Found to Contain Undeclared Cobalt and Nickel Species. *Int. J. Sports Med.* 2015;37(1):82–84. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569350>
61. Geyer H., Braun H., Burke L.M., Stear S.J., Castell L.M. A-Z of nutritional supplements: dietary supplements, sports nutrition foods and ergogenic aids for health and performance-Part 22. *Br. J. Sports Med.* 2011;45(9):752–754. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2011-090180>
62. Geyer H., Parr M.K., Koehler K., Mareck U., Schänzer W., Thevis M. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J. Mass Spectrom.* 2008;43(7):892–902. <https://doi.org/10.1002/jms.1452>
63. Ho E.N.M., Chan G.H.M., Wan T.S.M., Curl P., Riggs C.M., Hurley M.J., Sykes D. Controlling the misuse of cobalt in horses. *Drug Test. Anal.* 2015;7(1):21–30. <https://doi.org/10.1002/dta.1719>
64. Hillyer L.L., Ridd Z., Fenwick S., Hincks P., Paine S.W. Pharmacokinetics of inorganic cobalt and a vitamin B12 supplement in the Thoroughbred horse: Differentiating cobalt abuse from supplementation. *Equine Vet. J.* 2018;50(3):343–349. <https://doi.org/10.1111/evj.12774>
65. Calbet J.A., Lundby C., Koskolou M., Boushel R. Importance of hemoglobin concentration to exercise: acute manipulations. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2006;151(2–3):132–140. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.01.014>
66. Reichel C., Gmeiner G. Erythropoietin and analogs. In: Thieme D., Hemmersbach P. (Eds.). *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis. Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010;195:251–294. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79088-4_12
67. Okano M., Sato M., Kaneko E., Kageyama S. Doping control of biosimilar epoetin kappa and other recombinant erythropoietins after intravenous application. *Drug Test. Anal.* 2011;3(11–12):798–805. <https://doi.org/10.1002/dta.369>
68. Rodriguez-Jimenez F.J., Moreno-Manzano V. Modulation of hypoxia-inducible factors (HIF) from an integrative pharmacological perspective. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012;69(4):519–534. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0813-4>
69. Jelkmann W. Efficacy of recombinant erythropoietins: is there unity of international units? *Nephrol. Dial. Transpl.* 2009;24(5):1366–1368. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp058>
70. Jefferson J.A., Escudero E., Hurtado M.E., Pando J., Tapia R., Swenson E. R., Prchal J., Schreiner G.F., Schoene R.B., Hurtado A., Johnson R.J. Excessive erythrocytosis, chronic mountain sickness, and serum cobalt levels. *Lancet.* 2002;359(9304):407–408. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07594-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07594-3)
71. Jansen H.M., Knollema S., van der Duin L.V., Willemsen A.T., Wiersma A., Franssen E.J., Russel F.G., Korf J., Paans A.M. Pharmacokinetics and dosimetry of cobalt-55 and cobalt-57. *J. Nucl. Med.* 1996;37(12):2082–2086.

72. Ebert B., Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug Test Anal.* 2014;6(3):185–189. <https://doi.org/10.1002/dta.1528>
73. Weißbecker L. Die Kobalttherapie. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 1950;75:116–118.
74. Weissbecker L. Neue Möglichkeiten der Kobalttherapie. *Klin. Wochenschr.* 1951;29:80–82. <https://doi.org/10.1007/BF01480495>
75. Curtis J.R., Goode G.C., Herrington J., Urdaneta L.E. Possible cobalt toxicity in maintenance hemodialysis patients after treatment with cobaltous chloride: a study of blood and tissue cobalt concentrations in normal subjects and patients with terminal and renal failure. *Clin. Nephrol.* 1976;5(2):61–65.
76. Schirmacher U.O. Case of cobalt poisoning. *Brit. Med. J.* 1967;1(5539):544–545. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5539.544>
77. Licht A., Oliver M., Rachmilewitz E.A. Optic atrophy following treatment with cobalt chloride in a patient with pancytopenia and hypercellular marrow. *Isr. J. Med. Sci.* 1972;8(1):61–66.
78. Kriss J. P., Carnes W. H., Gross R. T. Hypothyroidism and thyroid hyperplasia in patients treated with cobalt. *J. Am. Med. Assoc.* 1955;157(2):117–121. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02950190017004>
79. Jacobziner H., Raybin H.W. Poison control... accidental cobalt poisoning. *Arch. Pediatr.* 1961;78:200–205.
80. Lison D., De Boeck M., Verougstraete V., Kirsch-Volders M. Update on the genotoxicity and carcinogenicity of cobalt compounds. *Occup Environ Med.* 2001;58(10):619–625. <https://doi.org/10.1136/oem.58.10.619>
81. Pulido M.D., Parrish A.R. Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutat Res.* 2003;533(1–2):227–241. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2003.07.015>
82. Aggarwal S.K., Kinter M., Herold D.A. Determination of cobalt in urine by gas chromatography-mass spectrometry employing nickel as an internal standard. *J. Chromatogr. B.* 1992;576(2):297–304. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(92\)80203-3](https://doi.org/10.1016/0378-4347(92)80203-3)
83. Minakata K., Suzuki M., Suzuki O. Application of electrospray ionization tandem mass spectrometry for the rapid and sensitive determination of cobalt in urine. *Anal. Chim. Acta* 2008;614(2):161–164. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.03.043>
84. Todorovska N., Karadjova I., Arpadjan S., Stafilov T. Electrothermal atomic absorption spectrometric-determination of cobalt in human serum and urine. *Acta Pharm.* 2003;53(2):83–90.
85. Sarmiento-Gonzalez A., Marchante-Gayon J.M., Tejerina-Lobo J.M., Paz-Jimenez J., Sanz-Medel A. High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008;391(1):2583–2589. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2188-4>
86. Popot M.-A., Ho E.N.M., Stojiljkovic N., Bagilet F., Remy P., Maciejewski P., Loup B., Chan G.H.M., Hargrave S., Arthur R.M., Russo C., White J., Hincks P., Pearce C., Ganio G., Zahra P., Batty D., Jarrett M., Brooks L., Prescott L.-A., Bailly-Chouriberry L., Bonnaire Y. and Wan T.S.M. Interlaboratory trial for the measurement of total cobalt in equine urine and plasma by ICP-MS. *Drug Test Anal.* 2017;9(9):1400–1406. <https://doi.org/10.1002/dta.2191>
87. Knoop A., Planitz P., Wüst B., Thevis M. Analysis of cobalt for human sports drug testing purposes using ICP- and LC-ICP-MS. *Drug Test Anal.* 2020;12(11–12):1666–1672. <https://doi.org/10.1002/dta.2962>
88. Galay E.Ph., Dorogin R.V., Temerdashev A.Z. Quantification of cobalt and nickel in urine using inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Heliyon.* 2021;7(1):e06046. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06046>

Об авторах:

Пронина Ирина Валерьевна, к.б.н., главный специалист отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Россия, 105005, Москва, Елизаветинский переулок, дом 10, стр. 1); старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8). E-mail: pronina@dopingtest.ru. Scopus Author ID 8161867200, ResearcherID G-3951-2014, <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>

Мочалова Елена Сергеевна, исполняющий обязанности директора Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Россия, 105005, Москва, Елизаветинский переулок, д. 10, стр. 1). E-mail: mochalova@dopingtest.ru.

Ефимова Юлия Александровна, к.х.н., доцент, кафедра аналитической химии им. Алимарина И.П. Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: efimova_yulia@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3582-0012>

Постников Павел Викторович, к.х.н., начальник отдела допингового контроля Национальной антидопинговой лаборатории (Института) Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Россия, 105005, Москва, Елизаветинский переулок, д. 10, стр. 1). E-mail: postnikov@dopingtest.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582>

About the authors:

Irina V. Pronina, Cand. Sci. (Chem.), Main Specialist, Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia); Senior Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, ul. Baltiiskaya, Moscow, 125315, Russia). E-mail: pronina@dopingtest.ru. Scopus Author ID 8161867200, ResearcherID G-3951-2014, <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>

Elena S. Mochalova, Acting Director, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: mochalova@dopingtest.ru.

Yuliya A. Efimova, Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor, I.P. Alimarin Department of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: efimova_yulia@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3582-0012>

Pavel V. Postnikov, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: postnikov@dopingtest.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582>

*Поступила: 17.05.2021; получена после доработки: 08.06.2021; принята к опубликованию: 23.07.2021.
The article was submitted: May 17, 2021; approved after reviewing: June 08, 2021; accepted for publication: July 23, 2021.*

**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS
AND POLYMERIC COMPOSITES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-337-344>



УДК 678. 541.6

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Пенообразование растворов поливинилового спирта с разной молекулярной массой в воде

А.А. Акимова^{1,@}, В.А. Ломовской^{1,2}, И.Д. Симонов-Емельянов¹

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

²Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

@Автор для переписки, e-mail: akimova@mirea.ru

Аннотация

Цели. Исследовать процесс пенообразования водных растворов поливинилового спирта (ПВС) с различной молекулярной массой и концентрацией и влияние их структуры на кратность их вспенивания.

Методы. Анализ пенообразования растворов проводили по данным динамического светорассеяния, полученным на анализаторе частиц Zetasizer Nano.

Результаты. В работе изучена пенообразующая способность и кратность вспенивания водных растворов ПВС как одного из основных компонентов получения пен специального назначения. Показано, что растворы ПВС в воде представляют собой коллоидные дисперсные системы, состоящие из ассоциатов с разными размерами (от 4.8 до 68.1 нм) в зависимости от молекулярной массы ПВС. Приведены зависимости кратности вспенивания водных растворов ПВС от концентрации, молекулярной массы и температуры раствора. Приведены значения оптимальной концентрации и молекулярной массы ПВС, а также установлены оптимальные условия процесса пенообразования из водных растворов ПВС.

Выводы. Установлено, что с ростом концентрации водных растворов ПВС кратность вспенивания снижается для всех молекулярных масс приблизительно в 1.5 раза, а с увеличением молекулярной массы она возрастает примерно в 2 раза. Кратность вспенивания

водных растворов ПВС с разной концентрацией и молекулярной массой в зависимости от температуры раствора характеризуется максимумом при 30 °С, что связано с уменьшением вязкости и снижением поверхностного натяжения растворов.

Ключевые слова: поливиниловый спирт, молекулярная масса, водные растворы, концентрация растворов, кратность вспенивания

Для цитирования: Акимова А.А., Ломовской В.А., Симонов-Емельянов И.Д. Пенообразование растворов поливинилового спирта с разной молекулярной массой в воде. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):337–344. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-337-344>

RESEARCH ARTICLE

Aqueous polyvinyl alcohol solution foaming at different molecular masses

Anastasiya A. Akimova^{1,@}, Viktor A. Lomovskoy^{1,2},
Igor D. Simonov-Emel'yanov¹

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia

@Corresponding author, e-mail: akimova@mirea.ru

Abstract

Objectives. Investigation of aqueous polyvinyl alcohol (PVA) foaming process and the influence of its water solution structure, when possessed of different molecular weights and concentrations, on foaming multiplicity.

Methods. Solution foaming analysis was performed on the data of dynamic light scattering obtained on the Zetasizer Nano particle analyzer.

Results. In this work, the foaming ability and foaming multiplicity of aqueous PVA solutions (as a main component for obtaining special-purpose foams) have been studied. It is shown that PVA solutions in water are colloidal dispersed systems consisting of different-sized associates (from 4.8 to 68.1 nm), depending on the molecular weight of PVA. Dependencies of aqueous PVA solution foaming multiplicities on the concentration, molecular weight, and solution temperature were given. Optimal values of concentration and molecular PVA weight, as well as optimal foaming process conditions from aqueous PVA solutions, were established.

Conclusions. Increasing PVA concentrations in aqueous solutions cause foaming multiplicity to decrease for all molecular weights by 1.5 times, and increasing molecular weight increases foaming multiplicity by 2 times. The foaming ratio of aqueous PVA solutions with different concentrations and molecular weights (depending on a solution temperature characterized by a maximum of 30 °C) is associated with decreased viscosity and surface tension.

Keywords: polyvinyl alcohol, molecular weight, aqueous solution, solution concentration, foaming multiplicity

For citation: Akimova A.A., Lomovskoy V.A., Simonov-Emel'yanov I.D. Aqueous polyvinyl alcohol solution foaming at different molecular masses. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):337–344 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-337-344>

При создании высокопористых фильтров для отделения воды от углеводородных топлив (керосина, бензина и др.) в качестве исходного компонента используется поливиниловый спирт (ПВС), который избирательно поглощает воду из углеводородной органики [1].

Технология получения фильтров включает стадию получения пен из водных растворов ПВС [2–4]. Структура и параметры образующихся пен, кратность вспенивания, их устойчивость во времени определяются, в первую очередь, молекулярной массой ПВС, концентрацией водных растворов ПВС и технологическими параметрами процессов их получения [5–9]¹.

Несомненный интерес представляет установление основных закономерностей формирования пен с регулируемыми параметрами структуры и свойствами.

Целью данной работы является исследование процесса пенообразования и влияния структуры водных растворов ПВС с различной молекулярной массой и концентрацией, а также силоскоростных и температурных параметров вспенивания на их свойства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования использовали поливиниловый спирт фирмы *Mowiol* (Тайвань) с разной молекулярной массой (M_w): *Mowiol* 5-88 с $M_w = 22000$, *Mowiol* 18-88 с $M_w = 55000$, *Mowiol* 26-88 с $M_w = 68000$ и *Mowiol* 47-88 с $M_w = 81000$ с долей основного вещества 99.95%. Поливиниловый спирт с молекулярной массой больше 81000 брать нецелесообразно, так как в процессе его растворения в воде происходит процесс частичной флокуляции растворенных частиц ПВС и образование крупных ассоциатов, не поддающихся разделению [10, 11].

Растворы поливинилового спирта с заданной концентрацией в воде готовили в мерной колбе объемом 1000 мл, в которую помещали навеску поливинилового спирта и приливали 800 мл деионизированной воды. Деионизированная вода была получена с помощью системы высокой очистки воды 1 типа, *Milli-Q Integral 5* (*Merck Millipore*, Берлингтон, Массачусетс, США), с удельным сопротивлением 18.0 МОм·см. Колбу помещали в термостат при 80 °С и при постоянном перемешивании проводили процесс до полного растворения поливинилового спирта, которое оценивали визуально, а затем остужали до 25 °С. О качестве полного растворения

и гетерогенности растворов разной концентрации ПВС в воде судили по данным динамического светорассеяния, полученных на анализаторе частиц *Zetasizer Nano* (*Malvern Instruments*, США).

Метод основан на регистрации флуктуаций рассеянного света от частиц, находящихся в непрерывном броуновском движении [12]. Через анализируемый образец пропускают лазерный луч и регистрируют интенсивность рассеивания света частицами во времени. При облучении частиц лазером свет рассеивается во всех направлениях. Наблюдаемый рассеянный свет поступает от совокупности рассеивающих элементов в определенном объеме и зависит от углов, под которыми выполняется регистрация, и характеристик апертур. Наблюдаемая интенсивность рассеянного света при любых условиях будет результатом наложения света, рассеянного каждым элементом, и, таким образом, будет зависеть от относительных положений этих элементов. При движении частиц их относительное положение меняется, наблюдаются флуктуации интенсивности рассеянного света. Поскольку под действием броуновской силы частицы двигаются случайным образом, флуктуации интенсивности рассеянного света случайны. Для небольших, быстродвигающихся частиц наблюдаются быстрые флуктуации, для более крупных и более медленных частиц наблюдаются более медленные флуктуации.

Анализ колебаний интенсивности позволяет определить скорость броуновского движения и рассчитать размер частиц по уравнению Стокса-Эйнштейна.

Фотонный анализатор частиц *Zetasizer Nano* имеет диапазон измерений частиц от 0.3 до 10000 нм. Рабочий интервал температур составляет 2–120 °С, угол детектирования рассеянного света 173°, в качестве источника света используется гелий-неоновый лазер с длиной волны 633 нм, мощность источника света 5 мВт. Прибор определяет размеры частиц при помощи измерения скорости флуктуации рассеянного света частицами. Измерение проводили в автоматическом режиме по стандартной методике.

Пены из водных растворов ПВС с разной M_w и концентрацией получали механическим вспениванием [13] при разных температурах. В мерный цилиндр объемом 500 мл с диаметром 50 мм и высотой 350 мм приливали 250 мл раствора поливинилового спирта в воде. Затем в цилиндр помещали трехлопастной ротор верхне-приводной лабораторной мешалки, таким образом, чтобы ротор не касался дна цилиндра (расстояние до дна ~50 мм) и штангенрейсмасом измеряли высоту столба жидкости до начала перемешивания. В зависимости от температуры проведения эксперимента, цилиндр с раствором помещали в термостат при заданной температуре и термостатировали

¹ Вилкова Н.Г. Коллоидно-химические свойства полиэдрических пен и эмульсий: дис. д-ра хим. наук. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова; 2007. 285 с. [Vilkova N.G. Colloidal-chemical properties of polyhedral foams and emulsions. Cand. Thesis (Chem.). Moscow: M.V. Lomonosov Moscow State University; 2007. 285 p. (in Russ.).]

в течение 30 мин. Включали мешалку и проводили процесс пенообразования при скорости 1000 об/мин в течение 5 мин (экспериментально определено, что именно это время необходимо для достижения предельной кратности вспенивания), после чего выключали мешалку и измеряли столб жидкости с пеной еще раз.

Кратность вспенивания (β) рассчитывали по формуле:

$$\beta = \frac{V_{\text{п}}}{V_{\text{ж}}},$$

где $V_{\text{п}}$ – объем полученной пены; $V_{\text{ж}}$ – объем исходного жидкого раствора ПВС в воде.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение гомогенности водных растворов ПВС проводили с помощью метода динамического рассеяния света на анализаторе частиц Zetasizer Nano.

В качестве примера на рис. 1 приведены зависимости интенсивности светорассеяния для 4 об. %

водных растворов ПВС с минимальной (1) и максимальной (2) молекулярной массой от диаметра ассоциатов.

Установлено, что растворы ПВС в воде представляют собой коллоидную дисперсную систему, состоящую из ассоциатов ПВС в воде, причем средний диаметр ассоциатов зависит от молекулярной массы: для $M_w = 22000$ от 4.8 до 50.8 нм, а для $M_w = 81000$ от 5.6 до 68.1 нм.

Ассоциативная структура водных растворов ПВС будет оказывать влияние на процессы пенообразования.

На рис. 2. представлены зависимости кратности вспенивания (β) водных растворов ПВС от концентрации (а) и молекулярной массы (б).

С увеличением концентрации с 4 до 24 об. % водных растворов ПВС с разной молекулярной массой кратность вспенивания снижается от 6.4–3.7 до 4.9–1.8, то есть в ~1.5 раза, вследствие повышения вязкости растворов. На кривых рис. 2а наблюдается перегиб при концентрации раствора ~12 об. %, поэтому интерес представляет зависимость кратности вспенивания от молекулярной массы для растворов с концентрацией 12 об. %.

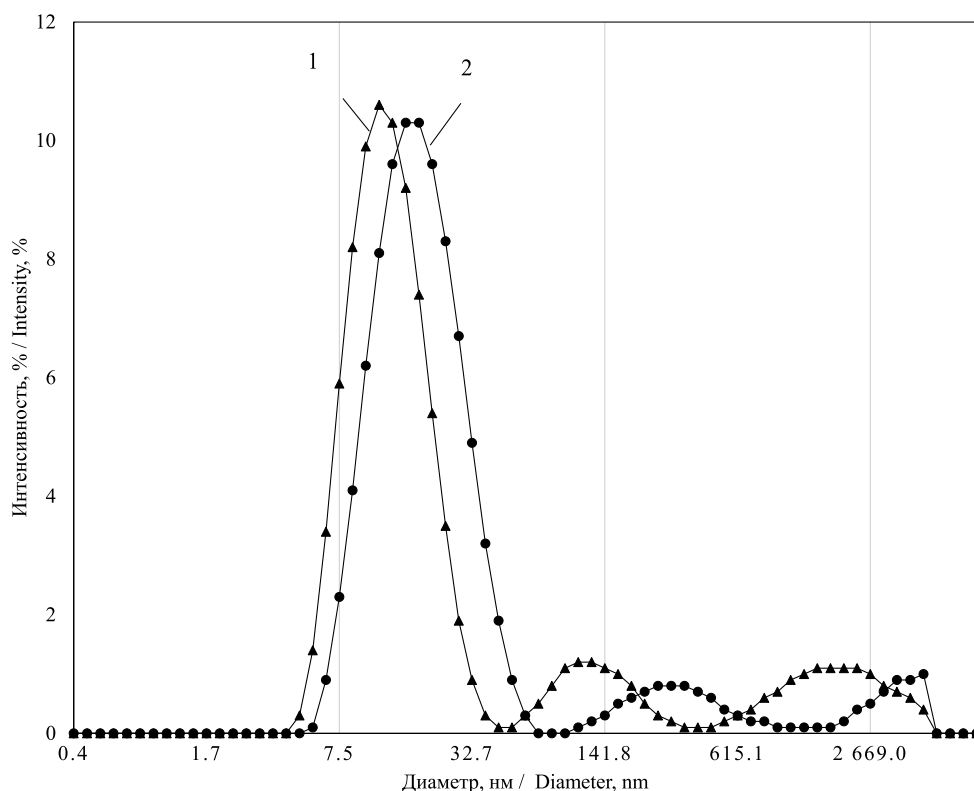


Рис. 1. Зависимость распределения ассоциатов по размерам в 4 об. % водных растворах ПВС с разной молекулярной массой (M_w): 1 – $M_w = 22000$, 2 – $M_w = 81000$.

Fig. 1. Dependence of associate distributions by size in 4 vol % aqueous PVA solutions with different molecular weights (M_w): (1) $M_w = 22000$, (2) $M_w = 81000$.

Влияние молекулярной массы ПВС на пенообразование проявляется в меньшей степени, чем изменение концентрации растворов (рис. 2б), причем на кривой $\beta = f(M_w)$ наблюдается перегиб при $M_w = 55000$, что указывает на увеличение эффективности пенообразования при использовании ПВС с молекулярной массой более 60000. Максимальная кратность вспенивания ($\beta \approx 5.5$) водных растворов достигается для ПВС с $M_w = 81000$ и концентрацией раствора 4 об. %.

На процесс вспенивания водных растворов ПВС существенное влияние будет оказывать температура, так как при ее повышении вязкость растворов снижается, что эквивалентно снижению концентрации растворов.

На рис. 3 приведены зависимости кратности вспенивания водных растворов ПВС с концентрацией 4 об. % от молекулярной массы (а) и температуры (б).

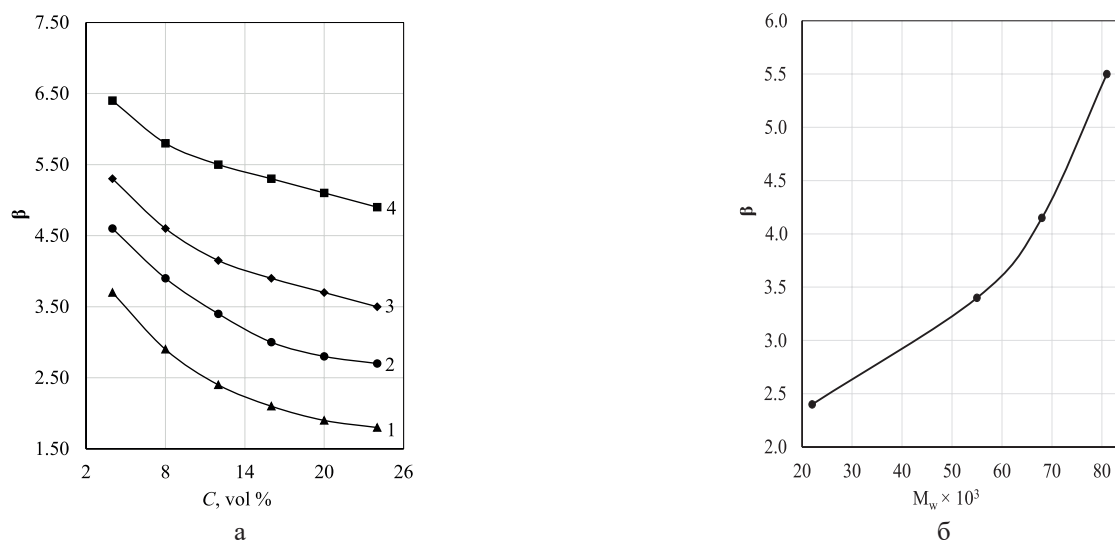


Рис. 2. Зависимость кратности вспенивания β водных растворов ПВС с различной молекулярной массой (M_w) при 20 °С: 1 – 22000, 2 – 55000, 3 – 68000, 4 – 81000 от их концентрации (а) и от молекулярной массы при концентрации 12 об. % (б).

Fig. 2. Dependence of β for aqueous PVA solutions with different M_w at 20 °С: (1) $M_w = 22000$, (2) $M_w = 55000$, (3) $M_w = 68000$, (4) $M_w = 81000$; (a) concentrations, (b) M_w for a concentration of about 12 vol %.

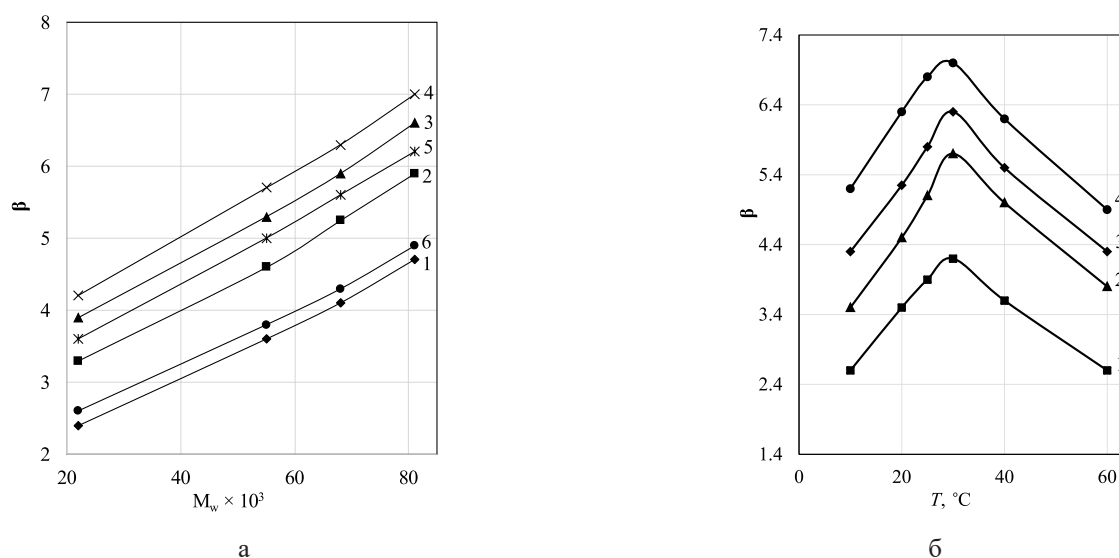


Рис. 3. Зависимость кратности вспенивания β водных растворов ПВС с концентрацией 4 об. % от молекулярной массы при различных температурах вспенивания, °С: 1 – 10, 2 – 20, 3 – 25, 4 – 30, 5 – 40 и 6 – 60 (а) и от температуры вспенивания при разных M_w : 1 – 22000, 2 – 55000, 3 – 68000, 4 – 81000 (б).

Fig. 3. Dependence of β for aqueous PVA solutions at a concentration of 4 vol %: (a) on the M_w at different temperatures: (1) 10 °С, (2) 20 °С, (3) 25 °С, (4) 30 °С, (5) 40 °С, and (6) 60 °С; and (b) on temperature at different M_w : (1) $M_w = 22000$, (2) $M_w = 55000$, (3) $M_w = 68000$, (4) $M_w = 81000$.

Показано, что с увеличением молекулярной массы с 22000 до 81000 кратность вспенивания водных растворов ПВС возрастает практически при всех температурах (10–60 °С) приблизительно в 2 раза.

Как видно из рис. 3а, зависимости кратности вспенивания водных растворов ПВС с концентрацией 4 об. % от молекулярной массы при температурах 10 и 60 °С находятся близко друг к другу, так как у них самая низкая кратность вспенивания, а также наблюдается резкий спад кратности вспенивания при 60 °С, в связи с понижением вязкости раствора [13].

По данным рис. 3б можно проследить влияние температуры на кратность вспенивания водных растворов ПВС с разной молекулярной массой. Установлено, что максимальная кратность вспенивания водных растворов ПВС достигается при температуре 30 °С практически при всех значениях M_w . При увеличении температуры кратность вспенивания понижается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были получены данные по процессам механического пенообразования из водных растворов ПВС с разной молекулярной массой (от 22000 до 81000) и концентрацией растворов (от 4 до 24 об. %) при различных температурах (10–60 °С).

Установлено, что максимальной пенообразующей способностью обладают растворы ПВС с молекулярной массой 81000 и концентрацией 4 об. %. Однако с целью увеличения концентрации ПВС в

водных растворах и получения более устойчивых пен (устойчивость пены – это способность пены сохранять параметры исходной структуры, так как пена является структурированной дисперсной системой) вспенивание можно проводить при оптимальной температуре 30 °С и концентрации раствора ПВС равной 12 об. %. В этом случае достигается максимальная кратность вспенивания $\beta = 4.2$, которая ранее была получена при 4 об. % содержании ПВС в воде.

Кратность вспенивания водных растворов ПВС с разной концентрацией и молекулярной массой в зависимости от температуры раствора характеризуется максимумом при 30 °С, что связано с уменьшением вязкости и снижением поверхностного натяжения растворов.

Вклад авторов

А.А. Акимова – планирование и проведение исследований, обработка материалов исследований, написание текста статьи;

В.А. Ломовской – научное консультирование и помощь в обработке полученных результатов;

И.Д. Симонов-Емельянов – общее руководство процессом исследований и подготовка материала к публикации.

Authors' contribution

A.A. Akimova – planning and conducting research, processing research materials, writing the text of the article;

V.A. Lomovskoy – scientific consulting and assistance in processing the results obtained;

I.D. Simonov-Emel'yanov – general management of research processes and preparation of material for publication.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ушаков С.Н. *Поливиниловый спирт и его производные: в 2 т.* М.-Л.: Изд. АН СССР; 1960. Т. 1. 552 с.
2. Панов Ю.Т. *Научные основы создания пенопластов второго поколения: монография.* Владимир: Ред.-издат. комплекс ВлГУ; 2003. 176 с. ISBN 5-89368-379-X.
3. Лысаков В.Н., Седунов С.Г., Тараскин К.А., Спиридонова М.П. Методы получения и исследования свойств пенных составов, перспективных для создания звукоизоляционных покрытий. *Молекулярные технологии.* 2008;2:61–79.
4. Ломовской В.А., Абатурова Н.А., Ломовская Н.Ю., Хлебникова О.А., Саков Д.М., Галушко Т.Б., Бартенева А.Г. Влияние пористости структуры поливинилформала на его сорбционные характеристики. 5-ая Научная конференция «Физическая химия поверхностных явлений и адсорбции». 1–6 июля 2013 г. Плес: Труды конференции. ФБГОУ ВПО Иван.гос.хим.-технол. ун-т. Иваново, 2014. с.52.

REFERENCES

1. Ushakov S.N. *Polivinilovyi spirt i ego proizvodnye: v 2 t.* (Polyvinyl alcohol and its derivatives: in 2 v.). Moscow, Leningrad: Izd. Akad. Nauk SSSR; 1960. V. 1. 552 p. (in Russ.).
2. Panov Yu.T. *Nauchnye osnovy sozdaniya penoplastov второго поколения: monografiya* (Scientific basis for the creation of second-generation foams). Vladimir: Vladimir Gos. Univ. 2003. 176 p. (in Russ.). ISBN 5-89368-379-X.
3. Lysakov V.N., Sedunov S.G., Taraskin K.A., Spiridonova M.P. Methods of obtaining and studying the properties of foam compositions, promising for creation sound-proof coatings. *Molekul. Tekhnol. = Molecul. Technol.* 2008;2:61–79 (in Russ.).
4. Lomovskoy V.A., Abaturova N.A., Lomovskaya N. Yu., Khlebnikova O. A., Sakov D. M., Galushko T. B., Barteneva A. G. Influence of the porosity of the polyvinylformal structure on its sorption characteristics. 5th Scientific Conference “Physical Chemistry of surface phenomena and adsorption.” July 1–6, 2013 Ples: Proceedings of the conference. FGBOU VPO Ivan. Gos. Khim.-Tekhnol. Univ. Ivanovo, 2014. p. 52. (in Russ.).

5. Вилкова Н.Г., Мишина С.И., Дорчина О.В. Устойчивость пен, содержащих дизельное топливо. *Изв. ВУЗов. Серия: Химия и химическая технология*. 2018;61(6):48–53. <https://doi.org/10.6060/tcct.20186106.5361>

6. Манжай В.Н., Фуфаева М.С. Дисперсность и устойчивость пены, полученной из раствора поливинилового спирта, и свойства сформированных пенокриогелей. *Коллоидный журнал*. 2014;76(4):495–499. <https://doi.org/10.7868/S0023291214040090>

7. Тихомиров В.К. *Пены: теория и практика их получения и разрушения*. М.: Химия; 1983. 265 с.

8. Özarmud Ö., Steeb H. Rheology properties of liquid and particle stabilized foam. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2015;602(1):012031. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/602/1/012031>

9. Бондаренко Ж. В., Адамцевич Н. Ю., Бруцкая И. О. Пенообразование в водных растворах бинарных смесей анионного и неионогенного поверхностно-активных веществ. *Труды БГТУ. Сер. 2. Химические технологии, биотехнология, геоэкология*. 2017;2(199):127–131.

10. Nagarkar R., Patel J. Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*. 2019;3(4):34–44.

11. Muppalaneni S., Omidian H. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *J. Develop. Drugs*. 2013;2:112. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6631.1000112>

12. Хлебцов Б.Н., Ханадеев В.А., Пылаев Т.Е., Хлебцов Н.Г. Метод динамического рассеяния света в исследованиях силикатных и золотых наночастиц. *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер.: Физика*. 2017;17(2):71–84. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2017-17-2-71-84>

13. Тареп А.А. *Физико-химия полимеров*. М.: Научный мир; 2007. 575 с. ISBN 978-589-176-437-8.

5. Vilkova N.G., Mishina S.I., Dorchina O.V. Stability of foams containing diesel fuel. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2018;61(6):48–53 (in Russ.). <https://doi.org/10.6060/tcct.20186106.5361>

6. Manzhai V.N., Fufaeva M.S. Dispersity and stability of foams obtained from poly(vinyl alcohol) solution and the properties of resulting formed foams cryogels. *Colloid J.* 2014;76(4):495–499. <https://doi.org/10.1134/S1061933X14040097>

7. Tikhomirov V.K. *Peny: teoriya i praktika ikh polucheniya i razrusheniya (Foams: theory and practice of their production and destruction)*. Moscow: Khimiya; 1983. 265 p. (in Russ.).

8. Özarmud Ö., Steeb H. Rheology properties of liquid and particle stabilized foam. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2015;602(1):012031. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/602/1/012031>

9. Bondarenko Zh. V., Adamtsevich N. Yu., Brutsкая I. O. Foaming in aqueous solutions of binary mixtures of anionic and nonionic surfactants. *Trudy BGTU. Ser. 2. Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya = Proceedings of BSTU. Ser. 2. Chemical technologies. Biotechnology. Geoecology*. 2017;2(199):127–131 (in Russ.).

10. Nagarkar R., Patel J. Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*. 2019;3(4):34–44.

11. Muppalaneni S., Omidian H. Polyvinyl Alcohol in Medicine and Pharmacy: A Perspective. *J. Develop. Drugs*. 2013;2:112. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6631.1000112>

12. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Pylaev T.E., Khlebtsov N.G. Dynamic light scattering in studies of silicate and gold nanoparticles. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Fizika = Izv. Saratov Univ. (N.S.). Ser.: Physics*. 2017;17(2):71–84 (in Russ.). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2017-17-2-71-84>

13. Tager A.A. *Fiziko-khimiya polimerov (Physical chemistry of polymers)*. Moscow: Nauchnyi mir; 2007. 575 p. (in Russ.). ISBN 978-589-176-437-8

Об авторах:

Акимова Анастасия Александровна, старший преподаватель кафедры проблем управления Института кибернетики ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: akimova@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9882-4005>

Ломовской Виктор Андреевич, д.ф.-м.н., профессор кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); заведующий лабораторией структурообразования в дисперсных системах, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук (119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4). E-mail: lomovskoy49@gmail.com. Scopus Author ID 38361576700. ResearcherID J-5229-2018. <https://orcid.org/0000-0002-6116-1209>

Симонов-Емельянов Игорь Дмитриевич, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: simonov@mitht.ru. Scopus Author ID 6603181099.

About the authors:

Anastasiya A. Akimova, Senior Lecturer, Department of Management Issues Institute of Cybernetics, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: akimova@mirea.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9882-4005>

Viktor A. Lomovskoy, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Professor, Department of Chemistry and Technology of Plastics and Polymer Composites Processing, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); Head of the Laboratory of Structure Formation in Dispersed Systems, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences (31, Leninskii pr., Moscow, 119071, Russia). E-mail: lomovskoy49@gmail.com. Scopus Author ID 38361576700, ResearcherID J-5229-2018, <https://orcid.org/0000-0002-6116-1209>

Igor D. Simonov-Emel'yanov, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Plastics and Polymer Composites Processing, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: simonov@mitht.ru. Scopus Author ID 6603181099.

*Поступила: 03.07.2020; получена после доработки: 25.09.2020; принята к опубликованию: 07.08.2021.
The article was submitted: July 03, 2020; approved after reviewed: September 25, 2020; accepted for publication: August 07, 2021.*

**СИНТЕЗ И ПЕРЕРАБОТКА ПОЛИМЕРОВ
И КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

**SYNTHESIS AND PROCESSING OF POLYMERS
AND POLYMERIC COMPOSITES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-345-351>



УДК 678.5.046

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние релаксационных процессов при деформировании
на электрическое сопротивление полипропиленовых
композитов с техническим углеродом**

А.В. Марков[@], К.С. Тарасова, В.А. Марков

*МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия*

[@]Автор для переписки, e-mail: markovan@bk.ru

Аннотация

Цели. Работа посвящена изучению влияния деформации изгиба при повышенных температурах на изменение электрического сопротивления электропроводящих полипропиленовых композитов, наполненных техническим углеродом.

Методы. Исследовались полипропиленовые композиты с техническим углеродом УМ-76. Образцы изгибались и выдерживались при заданном прогибе в интервале 20–155 °С.

Результаты. При деформировании образцов наблюдался обратимый рост электрического сопротивления. Последующая выдержка образцов в деформированном состоянии сопровождалась экспоненциальным падением их электрического сопротивления. Были рассчитаны средние времена и энергия активации электрической релаксации деформированных полипропиленовых композитов (30–32 кДж/моль), а также проведено их сравнение с аналогичными характеристиками полиэтиленовых композитов (около 14–16 кДж/моль).

Выводы. При механическом деформировании электропроводящих полипропиленовых композитов с техническим углеродом, в том числе при повышенных температурах, характер релаксации электрического сопротивления аналогичен характеру релаксации механического напряжения. Средние времена и энергия активации электрической релаксации деформированных полипропиленовых композитов сопоставимы с аналогичными показателями для механической релаксации. Это указывает на общий механизм этих процессов.

Ключевые слова: электропроводящий полипропилен, технический углерод, электрическое сопротивление, деформация, релаксация, эффект ПТК

Для цитирования: Марков А.В., Тарасова К.С., Марков В.А. Влияние релаксационных процессов при деформировании на электрическое сопротивление полипропиленовых композитов с техническим углеродом. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):345–351. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-345-351>

RESEARCH ARTICLE

Effect of relaxation processes during deformation on electrical resistivity of carbon black polypropylene composites

Anatoly V. Markov[@], Katerina S. Tarasova, Vasily A. Markov

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

[@]Corresponding author, e-mail: markovan@bk.ru

Abstract

Objectives. To study the relationship between bending deformation and the change in the electrical resistance of carbon black polypropylene composites.

Methods. Conductive polypropylene composites filled with carbon black UM-76 were investigated. The samples were deformed and kept under constant bending at temperatures of 20–155 °C.

Results. The deformation of the samples led to a reversible increase in their electrical resistance, while subsequent holding of the samples in the deformed state was accompanied by an exponential drop in their electrical resistance. The average times and activation energies of the electrical relaxation of the deformed polypropylene composites were calculated (30–32 kJ/mol) and compared with similar characteristics of polyethylene composites (15–16 kJ/mol).

Conclusions. The electrical resistance relaxation of deformed carbon black polypropylene composites at elevated temperatures is similar to their stress relaxation. The average times and activation energies of the electrical relaxation of deformed polypropylene composites are comparable with similar data on their mechanical relaxation. It was found that these electrical and mechanical phenomena are based on the same underlying physical processes.

Keywords: conductive polypropylene composites, carbon black, electrical resistivity, deformation, relaxation, PTC effect

For citation: Markov A.V., Tarasova K.S., Markov V.A. Effect of relaxation processes during deformation on electrical resistivity of carbon black polypropylene composites. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):345–351 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-345-351>

ВВЕДЕНИЕ

На основе электропроводящих полимерных композитов, содержащих технический углерод (ТУ), изготавливают саморегулирующиеся нагревательные кабели, терморегулирующие нагревательные элементы и термостатирующие устройства, а также самоотключающиеся электрические

предохранители [1]. Способность данных материалов изменять электрическое сопротивление при механическом деформировании [2] открывает новые возможности применения таких композитов, например, в качестве датчиков внутренних механических напряжений и индикаторов повреждений [3]. Вне зависимости от форм и размеров электропроводящих наполнителей, изменение электропроводности

композитов при макроскопическом деформировании обычно объясняют изменением расстояний между токопроводящими частицами [4]. Изменение электрического сопротивления при деформировании электропроводящих композитов связано с процессами перестройки системы электропроводящих каналов: разрушением существующих электропроводящих каналов либо возникновением новых каналов [5, 6]. Преобладание того или иного процесса и, как следствие, повышение или снижение электрического сопротивления зависит от природы полимерной матрицы и содержания электропроводного наполнителя [7, 8]. На образование электропроводящих каналов при деформировании композита также влияют ориентационные явления в полимерной матрице. Этот эффект, в частности, проявляется в анизотропии электрических свойств при растяжении электропроводящего композита в связи с возникновением анизотропии структуры композита при деформировании макромолекул полимера [7]. У полимерных электропроводящих композитов, наполненных ТУ, механические и электрические характеристики меняются взаимосвязано. Это открывает возможность на основании данных об изменении электропроводности изучать релаксационные явления в материале, недоступные для исследования другими методами [9]. У электропроводящих полимерных композитов при циклическом деформировании наблюдается гистерезис электрического сопротивления подобно гистерезису механического напряжения [4]. Наиболее высокая чувствительность электрического сопротивления к изменению температуры (положительный температурный коэффициент (ПТК)) и деформации растяжения наблюдается при содержании электропроводного наполнителя, соответствующему области порога протекания (перколяции) [10–12]. Именно при таком содержании наполнителя электропроводящий полимерный композиционный материал пригоден для использования в терморегулирующих нагревательных элементах. Вместе с тем наличие отрицательного температурного коэффициента (ОТК) является нежелательным эффектом, так как может привести к выходу из строя полимерного композиционного нагревателя. Данный эффект может быть устранен путем радиационного или химического сшивания полимерной матрицы электропроводящего композита либо за счет использования в качестве полимерной матрицы смеси полиэтилена (ПЭ) с более теплостойким полимером, например, полипропиленом (ПП) [13, 14]. Стоит отметить, что влияние различных видов деформирования, таких как растяжение, сжатие, сдвиг, на электрическое сопротивление электропроводящих полимерных композитов в настоящее время подробно изучается

[6, 15, 16]. При этом в научной и технической литературе практически отсутствуют данные о влиянии на электрическое сопротивление изгибающей деформации, особенно значимой для саморегулирующихся нагревательных кабелей, при изготовлении которых используются указанные композиционные материалы. Именно такой вид деформации является основным для нагревательных кабелей.

Цель настоящей работы – изучение связи деформирования и величины электрического сопротивления полипропиленовых композитов с ТУ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследовались полипропиленовые композиты (ПП марки PPG 1120-16, ООО «Ставролен», Буденновск, Россия, ТУ 2211-008-50236110-2006) с оптимальным для нагревательных элементов содержанием электропроводящего технического углерода УМ-76 (ОАО «Завод технического углерода», Омск, Россия, ТУ 38-10001-94) – 20 мас. % (11.7 об. %).

Композиции готовили на пластографе Brabender, *Brabender GmbH* (Duisburg, Германия) при 200 °С, как в [17]. Изготовление образцов проводили путем прессования при 200 ± 2 °С с припрессовкой контактов из латунной сетки Л-80 (ГОСТ 6613-86¹), как описано в [17]. Электрическое сопротивление образцов измеряли омметром DT9208A.

Исследования влияния деформации изгиба проводили от 20 до 155 °С в термощкафу СНОЛ 3.5, ООО «ТерМИКС» (Россия), как описано в [18]. При этом образец деформировался с постоянной скоростью движения инжектора 5 мм/с на фиксированную глубину прогиба до деформации $0.11 \pm 0.01\%$ (при больших деформациях образцы ломались при температурах менее 100 °С).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследуемых материалов характерен резкий рост электрического сопротивления, обусловленный перестройкой кристаллической структуры полимера в температурной области плавления и интенсивным разрушением токопроводящих каналов, образованных частицами ТУ [17]. Интервал температур в области пика на зависимости электрического сопротивления от температуры испытания практически совпадает с температурным интервалом плавления полипропилена. На рис. 1 показано, как температура образцов влияет на изменение электрического сопротивления, исследованного ПП композита.

Эффект отключающего «барьерного» сопротив-

¹ ГОСТ 6613-86. Межгосударственный стандарт. Сетки проволочные тканевые с квадратными ячейками. Технические условия. М.: Стандартинформ, 2006 [GOST 6613-86. Square meshed woven wire cloths. Specifications. Moscow: Standartinform, 2006.]

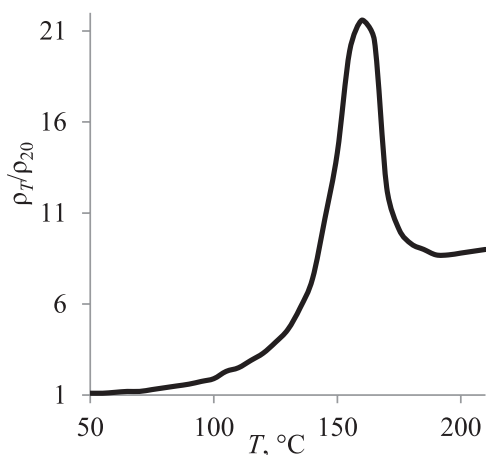


Рис. 1. Зависимость относительного электрического объемного сопротивления (ρ_T/ρ_{20}) полипропиленовых образцов от температуры.

Fig. 1. Dependence of the relative electric volume resistance (ρ_T/ρ_{20}) of the polypropylene samples on temperature.

ления (положительного температурного коэффициента) сохраняется и у деформированных образцов.

На рис. 2 приведены кинетические зависимости изменения электрического сопротивления образцов при различных температурах.

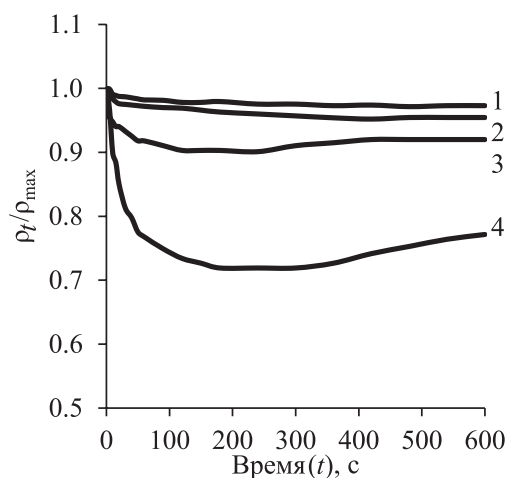


Рис. 2. Изменение относительного (ρ_T/ρ_{max}) удельного объемного электрического сопротивления во время, и после изгиба ($f = 0.11$) при различных температурах, °C: 1 – 90, 2 – 125, 3 – 140, 4 – 155.

Fig. 2. Change in the relative (ρ_T/ρ_{max}) specific volume electric resistivity during and after bending ($f = 0.11$) at various temperatures: (1) 90 °C, (2) 125 °C, (3) 140 °C, (4) 155 °C.

Полученные временные зависимости изменения удельного электрического сопротивления подобны хорошо изученным зависимостям релаксации механического напряжения [19]. На рис. 2 видно, что при деформировании образца наблюдается скачок

его электрического сопротивления от значения электрического сопротивления ρ_T (сопротивление недеформированного образца при температуре испытания) до максимального значения ρ_{max} , соответствующего заданной деформации (ρ_0 при времени термообработки $t = 0$). Далее, при неизменном значении деформации изгиба, удельное электрическое сопротивление при всех температурах экспоненциально снижалось в течение 4–5 мин. На рис. 2 времена релаксации ограничены 10 мин при больших временах и температурах от 140 °C и выше, приближающихся к температурам плавления полипропиленовой матрицы, сопротивление начинало расти (кривые 3 и 4).

Оказалось, что величина максимального сопротивления при одинаковой относительной деформации в момент деформирования, как и в [20], мало зависит от температуры до 140 °C, так как в вынужденно-высокоэластическом состоянии полимера влияние деформирования при низких температурах на структуру деформированного полипропилена мало зависит от этих температур. Заметное увеличение наблюдается лишь при температурах, близких к температуре плавления полипропилена. Этот эффект аналогичен эффекту увеличения электрического сопротивления недеформированных образцов при температурах начала плавления полимера на рис. 1 и, вероятно, имеет ту же природу [20]. Как было предположено в [20], релаксационное снижение электрического сопротивления при более высоких температурах связано с восстановлением токопроводящих каналов, образованных частицами технического углерода, причем, чем выше температура образца, тем больше это снижение электрического сопротивления [20]. Термообработка деформированного полипропиленового композита в изометрических условиях тоже приводит к восстановлению системы токопроводящих каналов [20]. Как и ранее, можно говорить об аналогии этого релаксационного явления с явлением снижения высоты «барьерного» пика электрического сопротивления при нагревании недеформированных образцов при высоких температурах на рис. 1. При деформировании при более высоких температурах, близких к температуре плавления полипропилена, указанное выше разрушение токопроводящих каналов, образованных частицами технического углерода, проходит более интенсивно. Это может быть связано с перекристаллизацией полипропиленовой матрицы композита [17].

Для изучения механизма релаксации электрического сопротивления, также как в случае релаксации механического напряжения, можно использовать такое понятие, как среднее время релаксации. Для расчета времен релаксации мы использовали уравнение (1) [9]:

$$\ln \frac{\rho_t - \rho_{\min}}{\rho_{\max} - \rho_{\min}} = \frac{t}{\tau} \quad (1)$$

где ρ_t , $\rho_{\max}$ и $\rho_{\min}$ – текущее в момент времени t , максимальное в начале процесса релаксации и минимальное (равновесное) значения удельных объемных электрических сопротивлений (Ом·м) соответственно, τ – среднее время релаксации (с). Используя эти соотношения, можно рассчитать средние времена релаксации электрического сопротивления при исследованных температурах². Полученные времена релаксации позволили рассчитать энергии активации электрической релаксации, по аналогии с энергией активации механической релаксации [19]:

$$\ln \tau = \ln \tau_0 + \frac{U_{\text{эл}}}{RT}, \quad (2)$$

где τ – усредненное время релаксации (с) при температуре T (К), τ_0 – постоянная с размерностью времени (с), R – универсальная газовая постоянная, равная 8.31 Дж/(моль·К), $U_{\text{эл}}$ – коэффициент, независящий от температуры (Дж/моль). Величина U зависит от среднего размера кинетической единицы (молекулы или части молекулы), которая участвует в тепловом движении (релаксационном процессе), как и в случае полиэтиленовых композитов [18]. Известно [19], что энергия активации вязкого течения $U_{\text{вт}}$ (движения сегментов при сдвиге расплава) для полипропилена и полиэтилена составляют 45–50 кДж/моль и 30–35 кДж/моль соответственно. Времена релаксации τ в широком температурном интервале линейно зависят от обратной температуры ($1/T$, К) на рис. 3.

Расчетные значения «электрических» энергий активации исследованных процессов U составляют: $U_{\text{ПП}} = 30$ –32 кДж/моль и $U_{\text{ПЭ}} = 15$ –16 кДж/моль. Отметим, что у полипропилена величина «механической» энергии активации U уменьшается с $U_{\text{вт}} \sim 45$ кДж/моль в вязко-текучем состоянии до $U_{\text{вз}} \sim 32$ кДж/моль при температурах ниже температур начала плавления полипропилена при его переходе в вынужденно-высокоэластическое состояние [19]. У линейного полиэтилена высокой плотности соответствующее снижение происходит с $U_{\text{вт}} \sim 30$ кДж/моль до $U_{\text{вз}} \sim 17$ кДж/моль [18, 19]. В нашем случае температурный коэффициент

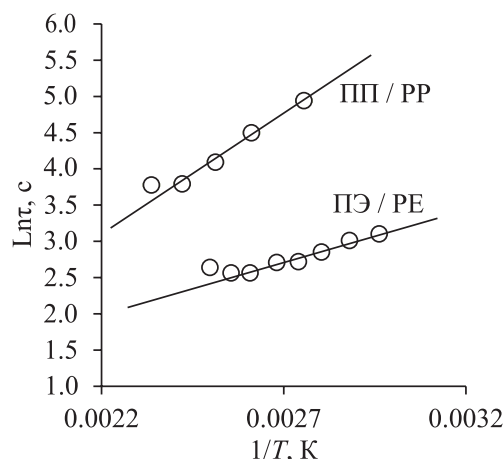


Рис. 3. Зависимость времени релаксации электрического сопротивления полиэтилена (ПЭ) [20] и полипропилена (ПП) от температуры испытания.

Fig. 3. Dependence of the relaxation time of the electrical resistance of polyethylene (PE) [20] and polypropylene (PP) on the test temperature.

$U_{\text{эл}}$ для электрической релаксации полипропилена и, как было показано нами ранее, для полиэтилена высокой плотности [20], в твердом состоянии практически совпадает с указанными выше величинами. Полученные нами результаты указывает на прямую связь электрической релаксации с механической релаксацией, обусловленной сегментальной подвижностью полимеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что при механическом деформировании электропроводящих полипропиленовых композитов с техническим углеродом, в том числе при повышенных температурах, характер релаксации электрического сопротивления аналогичен характеру релаксации механического напряжения. Величины времен и энергий активации электрической релаксации деформированных полипропиленовых композитов сопоставимы с аналогичными показателями для механической релаксации, что указывает на общую природу указанных процессов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке государственной субсидии (базовая часть) № 496332017/54 от 01.02.2017 г.

Acknowledgments

This work was supported by the state subsidy (basic part) No. 496332017/54 dated 01.02.2017.

Вклад авторов

А.В. Марков – разработка концепции исследования, постановка эксперимента, обсуждение и анализ результатов, написание текста статьи;

К.С. Тарасова – изучение свойств образцов, обработка и анализ полученных данных, обсуждение результатов экспериментов;

² Марков В.А. Электропроводящие полимерные композиты с повышенным положительным температурным коэффициентом электрического сопротивления для саморегулирующихся нагревателей: дис. канд. техн. наук. М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова; 2014. 120 с. [Markov V.A. Electrically conductive polymer composites with an increased positive temperature coefficient of electrical resistance for self-regulating heaters. Cand. Thesis. Moscow: M.V. Lomonosov MITHT; 2014. 120 p. (in Russ.).]

В.А. Марков – изучение свойств образцов, сбор и обработка данных, обсуждение результатов эксперимента, оформление статьи.

Authors' contribution

A.V. Markov – design of the research concept, development of the experiment, discussion and analysis of the results, writing the text of the article;

K.S. Tarasova – studying the properties of samples, processing and analysis of the data obtained, discussion of the results;

V.A. Markov – studying the properties of samples, data collection and processing, discussion of the results, formatting the text of the article.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhang W., Dehghani-Sanij A.A., Blackburn R.S. Carbon based conductive polymer composites. *J. Mater. Sci.* 2007;42(10):3408–3418. <https://doi.org/10.1007/s10853-007-1688-5>
2. Carmona F., Canet R., Delhaes P. Piezoresistivity of heterogeneous solids. *J. Appl. Phys.* 1987;61(7):2550–2558. <https://doi.org/10.1063/1.337932>
3. Flandin L., Cavaillé J., Brechet Y., Dendievel R. Characterization of the damage in nanocomposite materials by a.c. electrical properties: experiment and simulation. *J. Mater. Sci.* 1999;34:1753–1759. <https://doi.org/10.1023/A:1004546806226>
4. De Focatiis D.S.A., Hull D., Sánchez-Valencia A. Roles of prestrain and hysteresis on piezoresistance in conductive elastomers for strain sensor applications. *Plastics, Rubber and Composites.* 2012;41(7):301–309. <https://doi.org/10.1179/1743289812Y.0000000022>
5. Chodák I., Podhradská S., Jarcusková J., Jurciová J. Changes in Electrical Conductivity During Mechanical Deformation of Carbon Black Filled Elastomeric Matrix. *Open Macromol. J.* 2010;4:32–36.
6. Krüchel J., Starý Z., Schubert D.W. Oscillations of the electrical resistance induced by shear deformation in molten carbon black composites. *Polymer.* 2013;54(3):1106–1113. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2012.12.051>
7. Viguera-Santiago E., Hernández-López S., Camacho-López M.A., Lara-Sanjuan O. Electric anisotropy in high density polyethylene + carbon black composites induced by mechanical deformation. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2009;167(1):012039. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/167/1/012039>
8. Chen Y., Song Y., Zhou J., Zheng Q. Effect of uniaxial pressure on conduction behavior of carbon black filled poly(methyl vinyl siloxane) composites. *Chin. Sci. Bull.* 2005;50(2):101–107. <https://doi.org/10.1007/BF02897510>
9. Aneli J.N., Zaikov G.E., Mukbaniani O.V. Electric Conductivity of Polymer Composites at Mechanical Relaxation. *Chem. Chem. Technol.* 2011;5(2):187–190. <https://doi.org/10.23939/chcht05.02.187>
10. Knite M., Teteris V., Kiploka A. Polyisoprene-carbon black nanocomposites as tensile strain and pressure sensor materials. *Sensors and Actuators A: Physical.* 2004;110(1–3):142–149. Part of special issue: Selected Papers from: *The 16th European Conference on Solid-State Transducers.* Prague: 2002; 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2003.08.006>
11. Starý Z., Krüchel J., Schubert D., Münstedt H. Behavior of Conductive Particle Networks in Polymer Melts under Deformation. *AIP Conf. Proc.* 2011;1375(1):232–239. <https://doi.org/10.1063/1.3604483>
12. Hatami K., Grady B.P., Ulmer M.C. Sensor-Enabled Geosynthetics: Use of Conducting Carbon Networks as Geosynthetic Sensors. *J. Geotech. Geoenv. Eng.* 2009;135(7):863–874. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)GT.1943-5606.0000062](https://doi.org/10.1061/(ASCE)GT.1943-5606.0000062)
13. Марков В.А., Кандырин Л.Б., Марков А.В. Сорочкина Е.А. Влияние силанольного сшивания на электрические характеристики и теплостойкость полиэтиленовых композитов с техническим углеродом. *Пластические массы.* 2013;(10):21–24.
[Markov V.A. Kandyrin L.B. Markov A.V., Sorokina E.A. Effect of silane-crosslinking on electrical properties and heat resistance of carbon black-filled polyethylene composites. *Plasticheskie massy.* 2013;(10):21–24 (in Russ.).]
14. Markov V.A., Markov A.V., Poldushov M.A., Abysov E.Y. The influence of the method used to prepare electrically conductive composites based on polyethylene, polypropylene, and carbon black on their properties at elevated temperatures. *Int. Polym. Sci. Technol.* 2016;43(3):T13–T18. <https://doi.org/10.1177/0307174x1604300303>
15. Rogers N., Khan F. Characterization of deformation induced changes to conductivity in an electrically triggered shape memory polymer. *Polym. Test.* 2013;32(1):71–77. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2012.10.001>
16. Wang P., Ding T. Conductivity and piezoresistivity of conductive carbon black filled polymer composite. *J. App. Polym. Sci.* 2010;116(4):2035–2039. <https://doi.org/10.1002/app.31693>

17. Марков В.А., Кандырин Л.Б., Марков А.В. Влияние технологических добавок на электрические характеристики ПЭ композитов с техническим углеродом. *Вестник МИТХТ*. 2013;8(6):103–107.

[Markov V.A., Kandyrin L.B., Markov A.V. The influence of technological additives on electrical properties of carbon black-filled polyethylene composites. *Fine Chemical Technologies*. 2013;8(6):103–107 (in Russ.).]

18. Марков В.А., Кандырин Л.Б., Марков А.В. Влияние деформирования на электрическое сопротивление композиционных материалов на основе ПЭ с техническим углеродом. *Конструкции из композиционных материалов*. 2013;4(132):40–44.

[Markov V.A., Kandyrin L.B., Markov A.V. Effect of strain on electrical resistivity of carbon black filled polyethylene composites. *Konstruktsii iz kompozitsionnykh materialov = Composite materials constructions*. 2013;4(132):40–44 (in Russ.).]

19. Гуль В.Е., Кулезнев В.Н. *Структура и механические свойства полимеров*. М.: Издательство «Лабиринт». 1994. 367 с.

[Gul' V.E., Kuleznev V.N. *Struktura i mekhanicheskie svoystva polimerov (The structure and mechanical properties of polymers)*. Moscow: Labirint; 1994. 367 p. (in Russ.).]

20. Markov V.A., Markov A.V., Tahseen A.Saki. Effect of relaxation processes during deformation on electrical resistivity of polyethylene composites filled with carbon black. *J. Polym. Res.* 2016;23(9):191. <https://doi.org/10.1007/s10965-016-1088-0>

Об авторах:

Марков Анатолий Викторович, д.т.н., профессор кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: markovan@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7952-7419>

Тарасова Кристина Сергеевна, магистр кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: shkarypa-kristina1992@ya.ru.

Марков Василий Анатольевич, аспирант кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов, Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: vasily@markov.biz. <https://orcid.org/0000-0002-5768-9107>

About the authors:

Anatoly V. Markov, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: markovan@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7952-7419>

Kristina S. Tarasova, Master, Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shkarypa-kristina1992@ya.ru.

Vasily A. Markov, Postgraduate Student, Department of Chemistry and Technology of Plastic Processing and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: vasily@markov.biz. <https://orcid.org/0000-0002-5768-9107>

*Поступила: 06.05.2020; получена после доработки: 28.12.2020; принята к опубликованию: 02.08.2021.
The article was submitted: May 06, 2020; approved after reviewed: December 28, 2020; accepted for publication: August 02, 2021.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-352-362>



УДК 546.41:54.022.384.057

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Трифторацетат кальция: новый структурный тип

А.А. Васильева¹, Т.Ю. Глазунова^{1,*}, Д.С. Терещенко¹, Э.Х. Лермонтова²

¹Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова, Москва, 119071 Россия

*Автор для переписки, e-mail: ctpauc@mail.ru

Аннотация

Цели. Работа посвящена рассмотрению особенностей синтеза и кристаллического строения трифторацетата кальция $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$, а также изучению продуктов его термического поведения.

Методы. Соединение охарактеризовано различными физико-химическими методами (рентгеноструктурный анализ, ИК-спектроскопия), установлены продукты термического разложения в условиях динамического вакуума.

Результаты. Взаимодействием карбоната кальция с 99% трифторуксусной кислотой синтезирован новый структурный тип трифторацетата кальция $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ (I) в виде неустойчивых на воздухе бесцветных призматических кристаллов. Строение I установлено по результатам рентгеноструктурного анализа: пространственная группа $P2_1$, параметры элементарной ячейки: $a = 10.0193(5) \text{ \AA}$, $b = 15.2612(7) \text{ \AA}$, $c = 16.3342(8) \text{ \AA}$, $\beta = 106.106(2)^\circ$, $V = 2399.6(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$. Структура молекулярная, построена из димеров $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$. Торцевые молекулы трифторуксусной кислоты участвуют в образовании внутримолекулярных водородных связей с атомами кислорода бидентатных мостиковых анионов CF_3COO^- . На ИК-спектре полученного соединения в диапазоне $1200\text{--}1800 \text{ см}^{-1}$ присутствуют ярко выраженные симметричные и асимметричные полосы поглощения COO и CF_3 -групп. Четкий пик колебания OH -группы на 3683 см^{-1} соответствует присутствующим в структуре молекулам трифторуксусной кислоты. Широкий пик валентных колебаний в области $3300\text{--}3500 \text{ см}^{-1}$ обусловлен наличием внутримолекулярных водородных связей. При давлении $10^{-2} \text{ мм рт.ст.}$ разложение начинается при 250°C , конечным продуктом разложения является фторид кальция CaF_2 .

Выводы. Нами получен ранее не описанный комплекс кальция с трифторуксусной кислотой, состав которого может быть представлен формулой $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$, кристаллическая островная структура которого представляет собой димерную молекулу, а атомы кальция связаны в димеры четырьмя трифторацетатными группами.

Комплекс задепонирован в Кембриджском банке структурных данных, номер депонирования – CCDC 2081186. Соединение имеет молекулярное строение, термическое разложение приводит к образованию фторида кальция, характеризующегося небольшим размером частиц, что может в дальнейшем обусловить его применение.

Ключевые слова: трифторацетатные комплексы, щелочноземельные металлы, кристаллическая структура, ИК-спектроскопия, термические свойства, фторид кальция

Для цитирования: Васильева А.А., Глазунова Т.Ю., Терещенко Д.С., Лермонтова Э.Х. Трифторацетат кальция: новый структурный тип. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):352–362. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-352-362>

RESEARCH ARTICLE

A novel calcium trifluoroacetate structure

Alexandra A. Vasilyeva¹, Tatyana Yu. Glazunova^{1,*}, Denis S. Tereshchenko¹, Elmira Kh. Lermontova²

¹Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

²N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Moscow, 119071 Russia

*Corresponding author, e-mail: ctpayc@mail.ru

Abstract

Objectives. The study was devoted to considering the features of the synthesis and crystal structure of calcium trifluoroacetate $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ and investigating the products of its thermal behavior.

Methods. The compositions of the proposed structural form were characterized by various physicochemical methods (X-ray diffraction, IR spectroscopy), and the products of thermal decomposition were determined under dynamic vacuum conditions.

Results. The reaction between calcium carbonate and 99% trifluoroacetic acid yielded a new structural type of calcium trifluoroacetate $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ (I) in the form of colorless prismatic crystals unstable air. X-ray diffraction results confirmed the composition I: space group $P2_1$, with unit cell parameters: $a = 10.0193(5) \text{ \AA}$, $b = 15.2612(7) \text{ \AA}$, $c = 16.3342(8) \text{ \AA}$, $\beta = 106.106(2)^\circ$, $V = 2399.6(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$. The structure is molecular, constructed from $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ dimers. The end molecules of the trifluoroacetic acid were involved in the formation of intramolecular hydrogen bonds with oxygen atoms of the bidentate bridging anions CF_3COO^- . There were strongly pronounced symmetric and asymmetric absorption bands of COO and CF_3 -groups in the IR spectrum of the resulting compound in the range of $1200\text{--}1800 \text{ cm}^{-1}$. The definite peak of the oscillation of the OH-group at 3683 cm^{-1} corresponds to the trifluoroacetic acid molecules present in the structure. The broad peak of the valence oscillations in the range of $3300\text{--}3500 \text{ cm}^{-1}$ is caused by the presence of intramolecular hydrogen bonds. Decomposition began at 250°C and 10^{-2} mm Hg with calcium fluoride CaF_2 as the final decomposition product.

Conclusions. We obtained a previously undescribed calcium–trifluoroacetic acid complex whose composition can be represented by $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$. The crystal island structure is a dimeric molecule where the calcium atoms are bound into dimers by four trifluoroacetate groups. The complex was deposited in the Cambridge Structural Data Bank with a deposit number CCDC 2081186. Although the compound has a molecular structure, thermal decomposition leads to the formation of calcium fluoride characterized by a small particle size, which may further determine its applications.

Keywords: trifluoroacetate complexes, alkaline earth metals, crystal structure, IR spectroscopy, thermal properties, calcium fluoride

For citation: Vasilyeva A.A., Glazunova T.Yu., Tereshchenko D.S., Lermontova E.Kh. A novel calcium trifluoroacetate structure. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):352–362 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-352-362>

ВВЕДЕНИЕ

Трифторуксусная кислота CF_3COOH (константа диссоциации 0.69 [1]) относится к сильным кислотам за счет влияния трифтометильной группы на карбоксильную. Связь трифторацетатного аниона с атомом-комплексообразователем имеет более ионный характер и является менее прочной по сравнению с координационной связью в большинстве карбоксилатов. Как следствие, координационная химия трифторацетатных комплексов зачастую отличается от большинства карбоксилатов. При этом в зависимости от условий проведения синтеза трифторуксусная кислота выполняет различные структурные функции, что приводит к появлению характерных особенностей состава и структуры образующихся трифторацетатных комплексов металлов. Обзор трифторацетатных комплексов 3d-металлов приведен в работе [2].

Интерес к изучению трифторацетатных комплексов различных металлов связан, в первую очередь, с возможностью получения простых и сложных фторидов при их термическом разложении [3–6], в том числе в виде наночастиц, фторидных твердых растворов [7] и фторидных стекол различного состава [8–10].

Целью данной работы является синтез не описанного ранее трифторацетатного комплекса кальция, изучение его кристаллического строения методами рентгеноструктурного анализа (РСА) и ИК-спектроскопии, сопоставление особенностей кристаллического строения трифторацетатных

комплексов различных щелочноземельных металлов в зависимости от условий получения, а также изучение продукта термического разложения полученного соединения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходными веществами для синтеза служили карбонат кальция CaCO_3 (ч.д.а., Вектон, Россия) и трифторуксусная кислота CF_3COOH 99% (х.ч., Аргентум 107, Россия).

Синтез $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ (комплекс I)

Навеску 90.0 мг CaCO_3 (1.0714 ммоль) растворяли при нагревании в 5.0 мл 99% трифторуксусной кислоты CF_3COOH . Концентрированием полученного раствора в эксикаторе над пентаоксидом фосфора P_2O_5 (ч., Вектон, Россия) удается выделить бесцветные, неустойчивые на воздухе кристаллы, которые были отфильтрованы и высушены в атмосфере аргона. Выход: 630 мг (81%). Комплекс I растворим в концентрированной трифторуксусной кислоте; во влажном воздухе и водных растворах он разрушается с образованием гидрата трифторацетата кальция.

Соединение I охарактеризовали методами ИК-спектроскопии и РСА. ИК спектры регистрировали на спектрометре FTIR Spectrum One Perkin-Elmer, (SpectraLab Scientific Incorporation, Канада) в таблетках KBr в области $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ с разрешением 0.5 см^{-1} . Отнесения полос в ИК-спектре поглощения комплекса даны в табл. 1. Спектр приведен на рис. 1.

Таблица 1. Отнесение пиков ИК-спектра соединения I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$
Table 1. Assignment of the peaks of the IR spectrum of the compound I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$

Волновое число, см^{-1} Wavenumber, cm^{-1}	Отнесение Assignment	Примечания/литература Notes/references
3683	$\nu(\text{OH})$	–
3419.5	$\nu(\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O})$	3431 [12]
3226.3	$\nu(\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O})$	–
1677.7	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	1660 [11]
1469.3	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	1444 [11]
1215.2	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	1210 [11]
1145.9	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1142 [11]
867.33	$\nu(\text{C} \cdots \text{C})$ $\nu(\text{C} \cdots \text{O})$	850 [11]
801.35	CF_3 symmetric stretch	800 [11]
729.95	$\delta(\text{COO})$ ($\text{C} \cdots \text{CO}_2$ in-plane bend)	728 [11]
606.41	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	605 [11]
522.09	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	520 [11]
450.08	$\delta(\text{CCF}_3)$ ($\text{C} \cdots \text{CF}_3$ planerock)	$\nu(\text{Ca} \cdots \text{O})$, 430 [12]

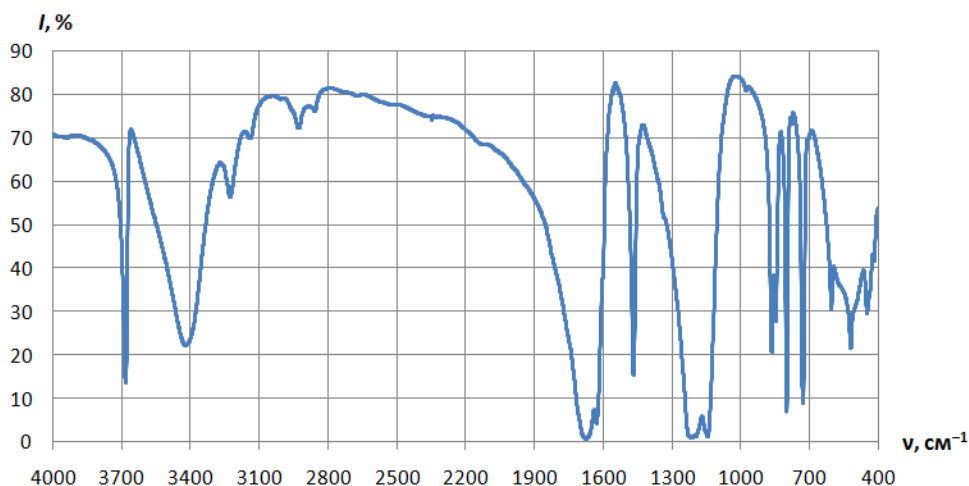


Рис. 1. ИК-спектр поглощения соединения I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$.

Fig. 1. IR absorption spectrum of the compound I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$.

Смещение полос поглощения COO-групп соединения I относительно аналогичных данных для описанного в литературе комплекса трифторацетата кальция [11] свидетельствует об ослаблении взаимодействия и увеличении длины связи Ca–O, что согласуется с увеличением координационного числа атома кальция до 8 в соединении I.

Исследование термического поведения образца $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ в условиях динамического вакуума проводили при нагревании навески образца в стеклянной ампуле в трубчатой печи. В условиях динамического вакуума (при 10^{-2} мм рт.ст.) соединение I стабильно до температуры 250 °С, после чего начинается его разложение, сопровождающееся резким понижением давления до 10^{-1} мм рт.ст. При дальнейшем повышении температуры до 270 °С давление стабилизируется на 10^{-2} мм рт.ст.

Экспериментальные и теоретические значения потери массы приведены в табл. 2.

Рентгенофазовый анализ продуктов разложения образца $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ проводили на приборе STOE STADI IP (Stoe, Германия) (Ge (111)

Таблица 2. Экспериментальные и теоретические значения потери массы для образования CaF_2 из соединения I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$
Table 2. Experimental and theoretical mass loss values for the formation of CaF_2 from compound I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$

Соединение Compound	$\Delta m_{\text{эксп.}}, \%$ $\Delta m_{\text{exper.}}, \%$	$\Delta m_{\text{теор.}}, \%$ $\Delta m_{\text{theor.}}, \%$
$\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$	89.26	89.20
CaF_2		

монохроматор, Cu Kα1). Промер и индифференцирование рентгенограмм проводили пакетом программ STOE WinXPow и Powder2¹.

Продуктом термического разложения является кубическая модификация фторида кальция CaF_2 ($a = 5.4626 \text{ \AA}$, $Z = 4$, пространственная группа $Fm\bar{3}m$). Рентгенограмма приведена на рис. 2, пики были проиндифференцированы согласно данным порошкового банка данных² [00-077-2093], результаты индифференцирования представлены в табл. 3.

Относительно большая полуширина пиков на рентгенограмме косвенно свидетельствует об образовании фторида кальция, характеризующегося маленьким размером частиц.

Для проведения РСА кристаллы $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ отбирали под слоем вазелинового масла в поляризационном микроскопе Meiji Techno EMZ-8TRD (Япония) и быстро (менее чем за 1 мин) переносили их на дифрактометр, где было обеспечено их охлаждение потоком сухого газообразного азота. Сбор рентгенодифракционных данных для кристаллов проведен на автоматическом дифрактометре Bruker SMART APEX II, Bruker AXS GmbH (Германия) при температуре 100 К с использованием MoKα-излучения ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Учет поглощения введен по измерениям интенсивностей эквивалентных отражений [13]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным анизотропным методом наименьших квадратов по F^2 для всех неводородных атомов (SHELXTL-Plus [14]). Атомы водорода были помещены в рассчитанные позиции и уточнены с использованием схемы «наездника». Кристаллографические данные, детали эксперимента и уточнения

¹ STOE WinXPow, Jana, 2006; Powder2, Laboratory of Inorganic Crystallochemistry, MSU by Oleynikov Peter, 1998.

² ICDD PDF-2 (Database), International Centre for Diffraction Data, Newtown Square, PA, USA. № 00-077-2093.

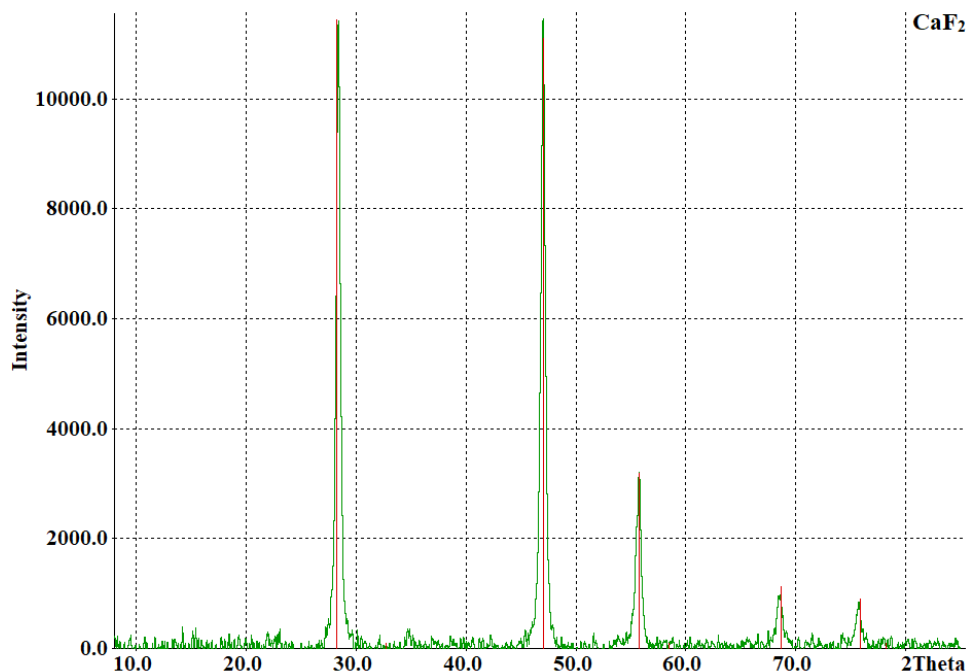


Рис. 2. Рентгенограмма продукта разложения соединения I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$. Отнесение сделано с данными порошковой базы данных [00-077-2093].

Fig. 2. Radiograph of the decomposition product of compound I $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$. The assignment was made with the powder database [00-077-2093].

Таблица 3. Результаты индирования CaF_2
Table 3. CaF_2 indexing results

Cubic F-centered cell parameters: $a = 5.471(2)$, Volume = 163.8(2), $F(5) = 17.1(0.0488, 6)$ $M(5) = 114.6(4.62, 6)$									
№	2 θ (obs)	D(obs)	Q(obs)	I/I ₀	h	k	l	Q(calc)	ΔQ
1	28.364	3.1440	1011.66	100	1	1	1	1002.25	9.41
2	46.998	1.9319	2679.36	98	2	2	0	2672.68	6.68
3	55.685	1.6493	3676.21	27	3	1	1	3674.93	1.28
4	68.524	1.3683	5341.18	8	4	0	0	5345.35	-4.17
5	75.708	1.2553	6346.07	6	3	3	1	6347.60	-1.53

структуры $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ приведены в табл. 4. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных температурных параметров для соединения I депонированы в Кембриджском банке структурных данных³, номер депонирования – CCDC 2081186.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Накопленный литературный опыт позволяет установить взаимосвязь между условиями синтеза (соотношением растворителя и трифторуксусной кислоты), размером катиона и строением образующихся трифторацетатных комплексов щелочноземельных металлов.

При избытке донорного растворителя, например, воды, образуются моноядерные тетрааквакомплексы.

³ The Cambridge Crystallographic Data Center, www.ccdc.cam.ac.ukn. Дата обращения 30.04.2021 [Accessed April 30, 2021].

Так, для магния ранее были получены островные структуры $\text{Mg}(\text{CF}_3\text{COO})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$, в которых трифторацетатный анион является монодентатным лигандом, координационное число (к.ч.) магния равно 6 [2].

При недостатке донорного растворителя трифторуксусная кислота начинает проявлять мостиковую функцию, например, в присутствии тетрагидрофурана (TGF) происходит образование димеров $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot (\text{TGF})_4$, связанных в цепи с помощью трифторацетатных групп (к.ч. Ca = 6) [12].

В недостатке трифторуксусной кислоты трифторацетатный анион является три- или тетрадентатным. Атомы фтора CF_3 -группы могут дополнять окружение металла, что показано на примере кристаллических структур трифторацетатов полимерного строения, полученных для кальция $\text{Ca}_3(\text{CF}_3\text{COO})_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$ (к.ч. Ca = 6) [15] и стронция $\text{Sr}_3(\text{CF}_3\text{COO})_6 \cdot (\text{TGF})$ (к.ч. Sr = 8–9) [16].

Таблица 4. Кристаллографические данные для $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$
Table 4. Crystallographic data for $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$

Параметр Parameter	Значение Value
Брутто-формула Gross formula	$\text{C}_{24}\text{H}_8\text{Ca}_2\text{F}_{36}\text{O}_{24}$
Масса формулы Mass of the formula	1444.46
Размер кристалла, мм Crystal size, mm	$0.30 \times 0.25 \times 0.21$
Сингония Syngonia	Моноклинная Monoclinic
Пространственная группа Space group	$P2_1$
a , Å	10.0193(5)
b , Å	15.2612(7)
c , Å	16.3342(8)
α , °	90
β , °	106.106(2)
γ , °	90
V , Å ³	2399.6(2)
Z	2
$\rho_{\text{выч}}$, г/см ³ / ρ_{calc} , г/см ³	1.999
$\mu(\text{MoK}\alpha)$, мм ⁻¹ / $\mu(\text{MoK}\alpha)$, мм ⁻¹	0.458
$F(000)$	1416
Область θ , ° / Area θ , °	2.533–25.717
Интервалы индексов Intervals of indexes	$-12 \leq h \leq 12$ $-19 \leq k \leq 17$ $-20 \leq l \leq 17$
Всего отражений Total reflections	17553
Независимых отражений Independent reflections	8795 ($R_{\text{int}} = 0.1084$)
Количество переменных Number of variables	783
R_1 по $I > 2\sigma(I)$ / R_1 for $I > 2\sigma(I)$	0.0607
wR_2 (все данные) / wR_2 (all data)	0.0862
Добротность по F^2 / Q factor according to F^2	1.045
$\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}}$, е/Å ³	-0.500/0.608

Полное отсутствие донорного растворителя и проведение синтеза в среде трифторуксусной кислоты при избытке карбонатов щелочноземельных металлов в качестве прекурсоров приводит к получению трифторацетатов стронция $\text{Sr}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ и бария $\text{Ba}(\text{CF}_3\text{COO})_2$, в которых анион трифторуксусной кислоты также является мостиковым и тридентатным [17].

Проведение синтеза в избытке трифторуксусной кислоты также приводит к проявлению трифторацетатным анионом мостиковой функции, а основное

влияние на формирование кристаллической структуры оказывают размеры иона металла-комплексобразователя. Для ионов небольшого размера, например, магния, были получены бесконечные цепи $[\text{Mg}(\text{CF}_3\text{COO})_2(\text{CF}_3\text{COOH})_2]_n$ [2], к.ч. Mg = 6.

В данной работе синтез проведен в среде трифторуксусной кислоты, выступающей как реагент и растворитель, что дало возможность стабилизировать новый структурный тип кислого трифторацетата кальция $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ (к.ч. Ca = 8). Полученная структура образована димерными молекулами,

является островной и координационно насыщенной (к.ч. Ca = 8).

Ранее для трифторацетатных комплексов такого способа координации атомов металлов и типа кристаллической структуры описано не было. Из всех известных карбоксилатов подобная координация описана единичным примером соли стронция диметилбутановой кислоты и ряда редкоземельных элементов с диметилбутановой и пивалевой кислотами [18].

Описание кристаллического строения
 $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$

В структуре соединения **I** присутствуют два кристаллографически независимых атома кальция, связанные между собой четырьмя трифторацетатными бидентатными группами (рис. 3). Координационное окружение каждого атома кальция образовано четырьмя атомами кислорода мостиковых трифторацетатных групп и четырьмя карбонильными атомами кислорода молекул трифторуксусной кислоты, в результате чего формируется координационный полиэдр в виде четырехугольной антипризмы (рис 4). Таким образом, структура соединения **I** построена из димеров $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$. Восемь молекул трифторуксусной кислоты образуют восемь внутримолекулярных водородных связей между атомами водорода трифторуксусных кислот и атомами кислорода мостиковых трифторацетатных групп (рис 3).

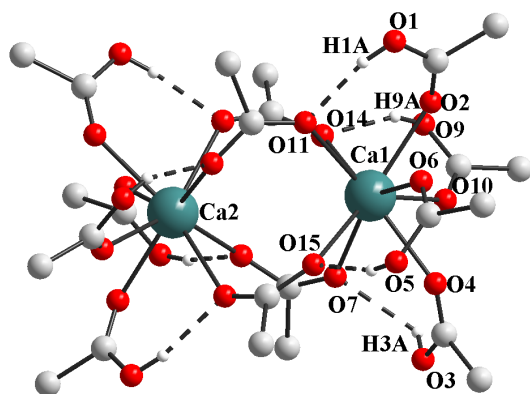


Рис. 3. Фрагмент кристаллической структуры $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$.

Fig. 3. Fragment of the crystal structure of $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$.

Молекулы в структуре удерживаются между собой за счет Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий и располагаются в шахматном порядке (рис. 5).

Значения длин связей Ca–O и величины углов O–Ca–O представлены в табл. 5. Заметно, что расстояние между атомами кальция и атомами кислорода бидентатных трифторацетатных групп (среднее значение: 2.456 Å) оказываются меньше, чем между атомами кальция и карбонильными

атомами кислорода молекул трифторуксусных кислот (2.462 Å). В случае, когда атомы O представляют собой атомы кислорода молекул трифторуксусной кислоты, углы O–Ca–O оказываются меньше, чем в случае атомов кислорода бидентатных трифторацетатных групп.

Длины связей Ca–O на 0.1–0.2 Å превышают длины связей Ca–O в описанных ранее структурах $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot (\text{TGF})_4$ [12] и $\text{Ca}_3(\text{CF}_3\text{COO})_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$ [15], что связано с увеличением к.ч. кальция от 6 [12, 15] до 8 (соединение **I**). Это коррелирует с интерпретацией отнесения полос поглощения ИК-спектра соединения **I**.

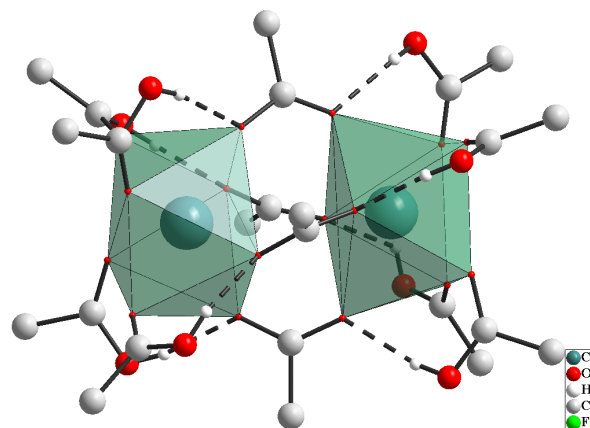


Рис. 4. Окружение атомов кальция в кристаллической структуре $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ представляет собой квадратную антипризму.

Fig. 4. The surrounding of calcium atoms in the crystal structure of $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ is a quadrilateral antiprism.

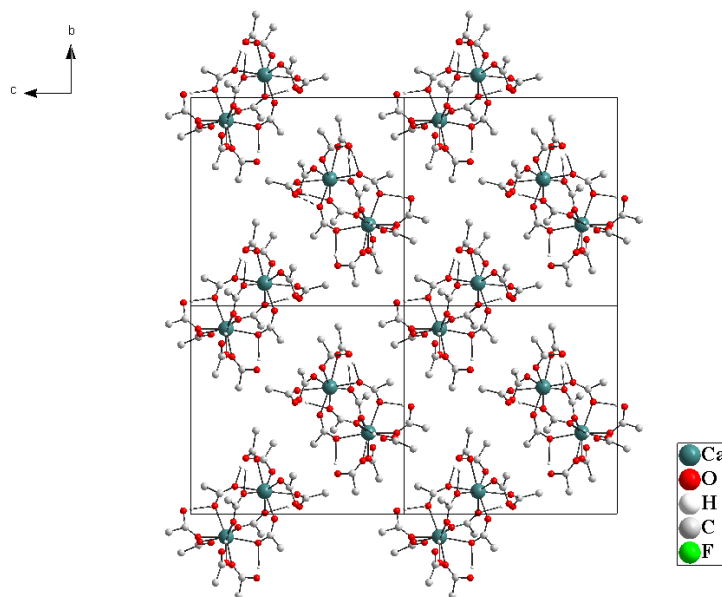


Рис. 5. Расположение молекул в структуре $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ вдоль оси *a*.

Fig. 5. The arrangement of molecules in the structure of $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$ along the *a*-axis.

Таблица 5. Длины связей Ca–O и углы O–Ca–O в структуре $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$
 Table 5. The lengths of the Ca–O bonds and O–Ca–O angles in the structure of $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$

Связь Bond	Длина связи, Å Length of the bond, Å
Ca–O14 _{CF₃COO}	2.471 (5)
Ca–O11 _{CF₃COO}	2.434 (5)
Ca–O15 _{CF₃COO}	2.466 (5)
Ca–O17 _{CF₃COO}	2.454 (5)
Ca–O4 _{CF₃COOH}	2.448 (5)
Ca–O6 _{CF₃COOH}	2.473 (5)
Ca–O10 _{CF₃COOH}	2.481 (5)
Ca–O2 _{CF₃COOH}	2.447 (5)
Угол Angle	Значение, ° Value, °
O14 _{CF₃COO} –Ca–O11 _{CF₃COO}	76.736 (2)
O14 _{CF₃COO} –Ca–O15 _{CF₃COO}	78.782 (2)
O11 _{CF₃COO} –Ca–O15 _{CF₃COO}	125.976 (2)
O14 _{CF₃COO} –Ca–O17 _{CF₃COO}	123.747 (2)
O11 _{CF₃COO} –Ca–O17 _{CF₃COO}	78.965 (2)
O15 _{CF₃COO} –Ca–O17 _{CF₃COO}	76.054 (2)
O4 _{CF₃COOH} –Ca–O6 _{CF₃COOH}	70.925 (2)
O4 _{CF₃COOH} –Ca–O10 _{CF₃COOH}	69.345 (2)
O4 _{CF₃COOH} –Ca–O2 _{CF₃COOH}	110.010 (2)
O6 _{CF₃COOH} –Ca–O10 _{CF₃COOH}	111.356 (2)
O6 _{CF₃COOH} –Ca–O2 _{CF₃COOH}	74.716 (2)
O10 _{CF₃COOH} –Ca–O2 _{CF₃COOH}	69.676 (2)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами получен ранее не описанный комплекс кальция с трифторуксусной кислотой, состав которого может быть представлен формулой $\text{Ca}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4 \cdot 8\text{CF}_3\text{COOH}$, кристаллическая островная структура которого представляет собой димерную молекулу, а атомы кальция связаны в димеры четырьмя трифторацетатными группами. Комплекс охарактеризован методами РСА и ИК-спектроскопии. Он депонирован в Кембриджском банке структурных данных, номер депонирования – CCDC 2081186. Соединение имеет молекулярное строение, термическое разложение приводит к образованию фторида кальция, характеризующегося небольшим размером частиц, что может в дальнейшем обусловить его применение.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 19-03-01059. Рентгеноструктурный анализ выполнен

на оборудовании Центра коллективного пользования Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН) в рамках государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

Acknowledgments

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 19-03-01059. X-ray diffraction studies were performed at the User Facilities Center of the Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, within the State Assignment on Fundamental Research for the Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry.

Вклад авторов

А.А. Васильева – проведение синтеза, работа с литературными данными, написание текста статьи;

Т.Ю. Глазунова – проведение термического анализа, работа с литературными данными, написание текста статьи;

Д.С. Терещенко – проведение физико-химических анализов;

Э.Х. Лермонтова – проведение рентгеноструктурного анализа, решение структуры.

Authors' contribution

A.A. Vasilyeva – conducting synthesis, working with literary data, writing the text of the article;

T.Yu. Glazunova – conducting thermal analysis, working with literary data, writing the text of the article;

D.S. Tereshchenko – conducting physicochemical analyses;

E.Kh. Lermontova – X-ray diffraction analysis, solution of the structure.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Milne J.B., Parker T.J. Dissociation constant of aqueous trifluoroacetic acid by cryoscopy and conductivity. *J. Solution Chem.* 1981;10(7):479–487. <https://doi.org/10.1007/BF00652082>
2. Морозов И.В., Карпова Е.В., Глазунова Т.Ю., Болталин А.И., Захаров М.А., Терешченко Д.С., Федорова А.А., Троянов С.И. Трифторацетатные комплексы 3d-элементов: особенности синтеза и строения. *Коорд. химия.* 2016;42(10):609–623. <https://doi.org/10.7868/S0132344X16100029>
3. Mishra S., Daniele S. Metal–Organic Derivatives with Fluorinated Ligands as Precursors for Inorganic Nanomaterials. *Chem. Rev.* 2015;115(16):8379–8448. <https://doi.org/10.1021/cr400637c>
4. Mai H.-X., Zhang Ya-W., Sun L.-D., Yan Ch.-H. Highly Efficient Multicolor Up-Conversion Emissions and Their Mechanisms of Monodisperse $\text{NaYF}_4\text{:Yb,Er}$ Core and Core/Shell-Structured Nanocrystals. *J. Phys. Chem.* 2007;111(37):13721–13729. <https://doi.org/10.1021/jp073920d>
5. Fedorova A.A., Arkhipenko S.Yu., Fatula E.R. Chikov N.P., Sorokina N.M., Morozov I.V. The novel method of synthesis of solid solutions $\text{Ln}_x\text{Ca}_{1-x}\text{F}_{2+x}$ ($\text{Ln}=\text{Yb,Nd}$) using beta-cyclodextrin. *Procedia Chem.* 2014;11:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.11.005>
6. Fedorova A.A., Fedulin A.I., Morozov I.V. New method of beta- $\text{NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ synthesis by using beta-cyclodextrin. *J. Fluorine Chem.* 2015;178:173–177. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.07.003>
7. Глазунова Т.Ю., Болталин А.И., Федоров П.П. Синтез фторидов кальция, стронция и бария путем термического разложения трифторацетатов. *Журн. неорган. химии.* 2006;51(7):1061–1065.
8. Сорокин Н.И., Федоров П.П., Закалюкин Р.М. Электропроводность фторидных стекол на основе PbF_2 и InF_3 . *Неорг. материалы.* 1999;35(1):88–93.
9. Закалюкин Р.М., Болталин А.И., Федоров П.П., Соболев Б.П. Синтез и электропроводность многокомпонентных фторидных стекол. *Физика и химия стекла.* 1999;25(3):355–362.
10. Сорокин Н.И., Закалюкин Р.М., Глазунова Т.Ю., Болталин А.И., Федоров П.П., Соболев Б.П. Ионная проводимость фтороалюмоиндидатных стекол. *Неорг. материалы.* 2000;36(8):1008–1010.
11. Faniran J.A., Patel K.S. Physicochemical studies of metal haloacetates-VI Infrared spectra of alkaline-earth metals and lead trifluoroacetates. *Spectrochimica Acta. Part A.* 1976;32(6):1351–1354. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(76\)80180-8](https://doi.org/10.1016/0584-8539(76)80180-8)

REFERENCES

1. Milne J.B., Parker T.J. Dissociation constant of aqueous trifluoroacetic acid by cryoscopy and conductivity. *J. Solution Chem.* 1981;10(7):479–487. <https://doi.org/10.1007/BF00652082>
2. Morozov I.V., Karpova E.V., Glazunova T.Yu., Boltalin A.I., Zakharov M.A., Tereshchenko D.S., Fedorova A.A., Troyanov S.I. Trifluoroacetate complexes of 3d-elements: specific features of synthesis and structures. *Russ. J. Coord. Chem.* 2016;42(10):647–661. <https://doi.org/10.1134/S107032841610002X>
[Original Russian Text: Morozov I.V., Karpova E.V., Glazunova T.Yu., Boltalin A.I., Zakharov M.A., Tereshchenko D.S., Fedorova A.A., Troyanov S.I. Trifluoroacetate complexes of 3d-elements: specific features of synthesis and structures. *Koordinatsionnaya Khimiya.* 2016;42(10):609–623 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0132344X16100029>]
3. Mishra S., Daniele S. Metal–Organic Derivatives with Fluorinated Ligands as Precursors for Inorganic Nanomaterials. *Chem. Rev.* 2015;115(16):8379–8448. <https://doi.org/10.1021/cr400637c>
4. Mai H.-X., Zhang Ya-W., Sun L.-D., Yan Ch.-H. Highly Efficient Multicolor Up-Conversion Emissions and Their Mechanisms of Monodisperse $\text{NaYF}_4\text{:Yb,Er}$ Core and Core/Shell-Structured Nanocrystals. *J. Phys. Chem.* 2007;111(37):13721–13729. <https://doi.org/10.1021/jp073920d>
5. Fedorova A.A., Arkhipenko S.Yu., Fatula E.R. Chikov N.P., Sorokina N.M., Morozov I.V. The novel method of synthesis of solid solutions $\text{Ln}_x\text{Ca}_{1-x}\text{F}_{2+x}$ ($\text{Ln}=\text{Yb,Nd}$) using beta-cyclodextrin. *Procedia Chem.* 2014;11:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.proche.2014.11.005>
6. Fedorova A.A., Fedulin A.I., Morozov I.V. New method of beta- $\text{NaYF}_4\text{:Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ synthesis by using beta-cyclodextrin. *J. Fluorine Chem.* 2015;178:173–177. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.07.003>
7. Glazunova T.Yu., Boltalin A.I., Fedorov P.P. Synthesis of calcium, strontium and barium fluorides by thermal decomposition of trifluoroacetates. *J. Inorg. Chem.* 2006;51(7):983–987. <https://doi.org/10.1134/S0036023606070011>
[Original Russian Text: Glazunova T.Yu., Boltalin A.I., Fedorov P.P. Synthesis of calcium, strontium and barium fluorides by thermal decomposition of trifluoroacetates. *Zhurnal Neorganicheskoi Khimii.* 2006;51(7):1061–1065 (in Russ.).]
8. Sorokin N.I., Fedorov P.P., Zakalyukin R.M. Electrical conductivity of fluoride glasses based on PbF_2 and InF_3 . *Neorganicheskie materialy = Inorg. Mater.* 1999;35(1):88–93 (in Russ.).

12. Boyle T.J., Pratt III H.D., Alam T.M., Rodriquez M.A., Clem P.G. Synthesis and characterization of solvated trifluoroacetate alkaline earth derivatives. *Polyhedron*. 2007;26(17):5095–5103. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.07.009>
13. Sheldrick G.M. SADABS. Program for scaling and correction of area detector data. Göttingen, Germany: University of Göttingen; 1997.
14. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. *Acta Cryst.* 2008;A64(1):112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
15. Khristov M., Peshev P., Angelova O., Petrova R., Macicek J. Preparation, Thermal Behaviour, and Structure of Calcium Trifluoroacetate Monohydrate. *Monatshefte für Chemie*. 1998;129(11):1093–1102. <https://doi.org/10.1007/PL00010122>
16. Rabuffetti F.A., Suescun L., Munasinghe H.N. Crystal Structure of the Low-Temperature Phase of $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. *CSD Communications*. 2017. <https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc1nr67v>
17. Dissanayake K.T., Mendoza L.M., Martin P.D., Suescun L., Rabuffetti F.A. Open-Framework Structures of Anhydrous $\text{Sr}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ and $\text{Ba}(\text{CF}_3\text{COO})_2$. *Inorganic Chemistry*. 2016;55:170–176. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02081>
18. Boyle T.J., Tafoya C.J., Scott B.L., Ziller J.W. Coordination Compounds of Strontium: Syntheses, Characterizations, and Crystal Structures of $[\text{Sr}(\mu\text{-ONc})_2(\text{HONc})_4]_2$ and $\text{Sr}_5(\mu_4\text{-O})(\mu_3\text{-ONep})_4(\mu\text{-ONep})_4(\text{HONep})(\text{solv})_4$ ($\text{ONc} = \text{O}_2\text{CCH}_2\text{CMe}_3$; $\text{Nep} = \text{CH}_2\text{CMe}_3$; $\text{solv} = \text{Tetrahydrofuran}$ or $1\text{-Methyl-Imidazole}$). *Journal of Coordination Chemistry*. 2000;51:361–378. <https://doi.org/10.1080/00958970008055141>
9. Zakalyukin R.M., Boltalin A.I., Fedorov P.P., Sobolev B.P. Synthesis and electrical conductivity of multicomponent fluoride glasses. *Fizika i khimiya stekla = Glass Phys. Chem.* 1999;25(3):355–362 (in Russ.).
10. Sorokin N.I., Zakalyukin R.M., Glazunova T.Yu., Boltalin A.I., Fedorov P.P., Sobolev B.P. Ionic conductivity of fluoroaluminate glasses. *Neorganicheskie materialy = Inorg. Mater.* 2000;36(8):1008–1010 (in Russ.).
11. Faniran J.A., Patel K.S. Physicochemical studies of metal haloacetates-VI Infrared spectra of alkaline-earth metals and lead trifluoroacetates. *Spectrochimica Acta. Part A*. 1976;32(6):1351–1354. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(76\)80180-8](https://doi.org/10.1016/0584-8539(76)80180-8)
12. Boyle T.J., Pratt III H.D., Alam T.M., Rodriquez M.A., Clem P.G. Synthesis and characterization of solvated trifluoroacetate alkaline earth derivatives. *Polyhedron*. 2007;26(17):5095–5103. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.07.009>
13. Sheldrick G.M. SADABS. Program for scaling and correction of area detector data. Göttingen, Germany: University of Göttingen.; 1997.
14. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. *Acta Cryst.* 2008;A64(1):112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
15. Khristov M., Peshev P., Angelova O., Petrova R., Macicek J. Preparation, Thermal Behaviour, and Structure of Calcium Trifluoroacetate Monohydrate. *Monatshefte für Chemie*. 1998;129(11):1093–1102. <https://doi.org/10.1007/PL00010122>
16. Rabuffetti F.A., Suescun L., Munasinghe H.N. Crystal Structure of the Low-Temperature Phase of $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. *CSD Communications*. 2017. <https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc1nr67v>
17. Dissanayake K.T., Mendoza L.M., Martin P.D., Suescun L., Rabuffetti F.A. Open-Framework Structures of Anhydrous $\text{Sr}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ and $\text{Ba}(\text{CF}_3\text{COO})_2$. *Inorganic Chemistry*. 2016;55:170–176. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02081>
18. Boyle T.J., Tafoya C.J., Scott B.L., Ziller J.W. Coordination Compounds of Strontium: Syntheses, Characterizations, and Crystal Structures of $[\text{Sr}(\mu\text{-ONc})_2(\text{HONc})_4]_2$ and $\text{Sr}_5(\mu_4\text{-O})(\mu_3\text{-ONep})_4(\mu\text{-ONep})_4(\text{HONep})(\text{solv})_4$ ($\text{ONc} = \text{O}_2\text{CCH}_2\text{CMe}_3$; $\text{Nep} = \text{CH}_2\text{CMe}_3$; $\text{solv} = \text{Tetrahydrofuran}$ or $1\text{-Methyl-Imidazole}$). *Journal of Coordination Chemistry*. 2000;51:361–378. <https://doi.org/10.1080/00958970008055141>

Об авторах:

Васильева Александра Андреевна, студентка, химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3). E-mail: 6490351@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4694-2602>

Глазунова Татьяна Юрьевна, старший преподаватель кафедры неорганической химии, химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3). E-mail: strauc@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7874-4179>

Терещенко Денис Сергеевич, младший научный сотрудник, химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3). E-mail: tereschenko_den@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8972-3325>

Лермонтова Эльмира Харисовна, научный сотрудник, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (Россия, 119991, Москва, Ленинский пр-т, 31). E-mail: Elmira.ler@gmail.com. ResearcherID N-9307-2015, <https://orcid.org/0000-0003-2579-7960>

About the authors:

Alexandra A. Vasilyeva, Student, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University (1-3, Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119991, Russia). E-mail: 6490351@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4694-2602>

Tatyana Yu. Glazunova, Senior Lecturer, Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University (1-3, Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119991, Russia). E-mail: ctpayc@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7874-4179>

Denis S. Tereshchenko, Research Assistant, Faculty of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University (1-3, Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119991, Russia). E-mail: tereschenko_den@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8972-3325>.

Elmira Kh. Lermontova, Researcher, N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (31, Leninskii pr., Moscow, 119071, Russia). E-mail: Elmira.ler@gmail.com. ResearcherID N-9307-2015, <https://orcid.org/0000-0003-2579-7960>

*Поступила: 03.06.2021; получена после доработки: 28.06.2021; принята к опубликованию: 17.07.2021.
The article was submitted: June 03, 2021; approved after reviewing: June 28, 2021; accepted for publication: July 17, 2021.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-363-371>



УДК 548.736

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Использование 4-х кружного гониометра для нейтронного и рентгеновского дифрактометра при исследовании монокристаллов

В.А. Сарин

НИИ Материалов твердотельной электроники, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, 105275 Россия

@Автор для переписки, e-mail: vic.fet@yandex.ru

Аннотация

Цели. Модернизировать нейтронный дифрактометр с помощью 4-х кружного гониометра «Синтекс P1N» и оценить особенности его применения при проведении рентгеноструктурного и нейтроноструктурного анализа монокристаллов с возможностью использования для этих целей аналогичных гониометров.

Методы. 4-х кружный гониометр «Синтекс P1N» и отдельные узлы российского оборудования из комплектов рентгеновских дифрактометров типа ДРОН легли в основу разработки приборного комплекса для рентгеноструктурных и нейтроноструктурных исследований.

Результаты. На основе гониометра «Синтекс P1N» была выполнена модернизация нейтронного дифрактометра. Входивший в комплект дифрактометра торцевой нейтронный счетчик на основе $^{10}\text{BF}_3$ был заменен российским боковым счетчиком СНМ-16 на основе ^3He . Существенное уменьшение линейных размеров детектора позволило расширить диапазон измеряемых углов по 2θ с 90° до 140° и, соответственно, повысить точность измеряемых межплоскостных расстояний. Благодаря оптимизации геометрии установки и защиты гониометра и детектора, была достигнута высокая точность измеряемых параметров элементарной ячейки и интенсивностей рефлексов. На основе гониометра «Синтекс P1N» был также разработан приборный комплекс для рентгеноструктурных исследований. Как на разработанной рентгеновской, так и на модернизированной нейтронографической установках были осуществлены эксперименты по измерению параметров элементарной ячейки, координат атомов и параметров их тепловых колебаний на ряде кристаллов: алмаз C, кремний Si, галит NaCl, корунд $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Сравнение полученных данных с соответствующими параметрами кристаллов химических веществ и стандартных образцов, рекомендуемых Международным союзом кристаллографов, показало очень хорошее совпадение.

Выводы. В настоящей работе дается описание нейтронографической установки и нейтронного дифрактометра «Синтекс P1N» для исследования монокристаллов. На основе последнего разработан приборный комплекс для рентгеноструктурных исследований. Эксперименты на стандартных образцах показали высокий уровень точности измерений параметров решетки, координат атомов и параметров их тепловых колебаний как на рентгеновском, так и на нейтронном дифрактометрах.

Ключевые слова: нейтронографическая установка, нейтронный дифрактометр, кристалл, параметры решетки, гониометр, стандартные образцы, координаты атомов, тепловые колебания

Для цитирования: Сарин В.А. Использование 4-х круглого гониометра для нейтронного и рентгеновского дифрактометра при исследовании монокристаллов. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):363–371. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-363-371>

RESEARCH ARTICLE

Use of a 4-circle goniometer for neutron and X-ray diffractometer in the study of single crystals

Viktor A. Sarin

MIREA – Russian Technological University, Moscow, 119454 Russia
Correspondence author, e-mail: vic.fet@yandex.ru

Abstract

Objectives. This study described the 4-circle goniometer Syntex P1N and its possible applications in X-ray and neutron structure analysis of single crystals.

Methods. The 4-circle goniometer Syntex P1N, due to its high-precision mechanical characteristics and individual components from domestic equipment (sets of DRON type X-ray diffractometers), formed the basis for developing an instrument complex for X-ray and neutron-structure studies.

Results. The neutron diffractometer was upgraded based on the Syntex P1N goniometer. Therefore, the $^{10}\text{BF}_3$ -based end neutron counter, included in the diffractometer kit, was replaced by the ^3He -based domestic side counter, SNM-16. Such a significant reduction in the linear dimensions of the detector allowed us to expand the range of measured angles of 2θ from 90° to 140° and increase the accuracy of the measured interplanar distances accordingly. The goniometer was adjusted relative to the primary neutron beam by placing it on a specially designed plate. Highly accurate measured parameters of the unit cell and the intensity of the reflexes were achieved by optimizing the installation geometry and the protection of the goniometer and detector. Based on the Syntex P1N goniometer, an instrument complex for X-ray diffraction studies has also been developed. Both the developed X-ray and the upgraded neutronography facilities were used to perform experiments to measure the unit cell parameters, the coordinates of atoms, and the parameters of their thermal vibrations on several crystals of domestic synthetic samples: diamond C, silicon Si, halite, or rock salt NaCl, and corundum $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. An excellent correlation was achieved by comparing the data obtained with the corresponding chemical crystals' parameters and reference samples recommended by the International Union of Crystallographers.

Conclusions. This paper described a neutron installation and a Syntex P1N neutron diffractometer for the study of single crystals. Based on the latter, an instrument complex for X-ray diffraction studies has also been developed. Experiments on standard samples have shown a high level of accuracy in measuring the lattice parameters, the coordinates of atoms, and the parameters of their thermal vibrations on both the X-ray and neutron diffractometers.

Keywords: install neutron diffraction, neutron diffraction, crystal lattice parameters, a goniometer, standard samples, the coordinates of atoms, thermal vibrations

For citation: Sarin V.A. Use of a 4-circle goniometer for neutron and X-ray diffractometer in the study of single crystals. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):363–371 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-363-371>

ВВЕДЕНИЕ

В практике нейтронных экспериментальных работ на приреакторных исследовательских установках иногда приходится сталкиваться с ситуацией, когда возникает необходимость использовать один и тот же прибор на разных устройствах, в том числе, не обязательно находящихся в реакторном зале. Такая ситуация, например, возникает при ежегодных профилактических работах или при длительной остановке реактора. Необходимость комплексного использования оборудования обусловлена, как правило, уникальностью нейтронографической установки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Прибор, на котором проводились нейтроноструктурные эксперименты, нейтронный дифрактометр «Синтекс PIN» (Синтекс, США) был включен в состав нейтронографической установки для исследования монокристаллов, расположенной на горизонтальном канале ядерного реактора ВВР-ц (водо-водяной реактор, целевой, изготовлен в Ордена Ленина Научно-исследовательском и конструкторском институте энерготехники им. Н.А. Доллежале, Москва, СССР) в филиале Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова.

По своей конструкции и назначению нейтронный дифрактометр являлся аналогом рентгеновского. Для расположения дифрактометра в реакторном зале была реализована геометрическая схема нейтронографической установки «первичный пучок нейтронов – кристалл монохроматор – вторичный пучок нейтронов – образец» (рис. 1), когда вторичный пучок нейтронов ориентирован по отношению к первичному под углом 90° [1].

В соответствии с назначением дифрактометра источник рентгеновского излучения отсутствовал, а рентгеновский детектор был заменен на нейтронный. Гониометр дифрактометра размещался в специальном, защищенном от фона реакторного излучения, домике. Стенки домика были двойными, сваренными из стальных листов, полости

между стенками были заполнены водой с добавлением борной кислоты. Выбранная геометрия установки и размещение гониометра дифрактометра уменьшили область дифракционных отражений, что сократило время эксперимента и позволило использовать стандартные рентгеновские программы уточнения положения дифракционных отражений в «обратном пространстве».

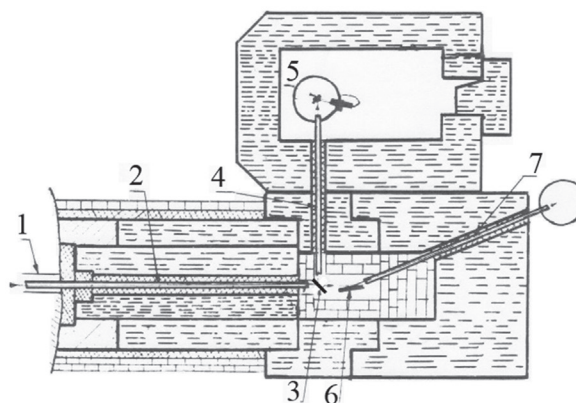


Рис. 1. Фото схемы расположения нейтронной дифрактометрической установки (сечение на уровне горизонтального канала реактора) [1].

1 – реакторный канал;
2, 4, 7 – коллиматоры; 3, 6 – кристаллы монохроматоров;
5 – гониометр дифрактометра «Синтекс PIN».

Fig. 1. Layout of the neutron diffractometric installation (cross-section at the level of the horizontal channel of the reactor) [1].

1 – reactor channel; 2, 4, 7 – collimators;
3, 6 – monochromator crystals; 5 – goniometer of the Syntex PIN diffractometer.

Фон нейтронов реакторного зала в «домике» также резко уменьшился и составлял несколько импульсов в минуту. Это позволило заменить тяжелую защиту нейтронного детектора на тонкий слой кадмия, защищающий детектор от γ -излучения. В дальнейшем, входивший в комплект дифрактометра торцевой нейтронный счетчик на основе $^{10}\text{BF}_3$ был заменен российским боковым

счетчиком на основе ^3He . Существенное уменьшение линейных размеров детектора позволило расширить диапазон измеряемых углов по 2θ с 90° до 140° и, соответственно, повысить точность измеряемых межплоскостных расстояний. Сам гониометр был поставлен на специально сконструированную плиту для его юстировки относительно первичного пучка нейтронов. В мировой практике на установленных непосредственно в реакторном зале нейтронных дифрактометрах с тяжелой защитой детекторов от фоновых нейтронов, с небольшим диапазоном измеряемых углов по 2θ , из-за невысокой точности определения межплоскостных расстояний и углов между кристаллографическими осями кристалла, принято использовать параметры элементарной ячейки предварительно изученного рентгеновским методом кристалла. Однако на данном нейтронном дифрактометре, благодаря оптимизации геометрии установки и защиты гониометра и детектора, была достигнута высокая точность измеряемых параметров элементарной ячейки и интенсивностей рефлексов. В частности, оказалось возможным только по нейтронным данным определять параметры элементарной ячейки, выбирать пространственную группу (пр. гр.), расшифровывать «прямым методом» и уточнять кристаллическую структуру неизвестных кристаллов.

В то же время, вопросы точности требовали понимания реальных характеристик дифрактометра, которые были бы аттестованы на кристаллах, рекомендованных комиссией Международного союза кристаллографов и применяемых в международной практике [2]. Такие эксперименты по измерению параметров элементарной ячейки были осуществлены

на ряде кристаллов российских синтетических образцов: алмаз C, кремний Si, галит или каменная соль NaCl, корунд $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Сравнение полученных данных с параметрами элементарной ячейки кристаллов химических веществ и стандартных образцов, рекомендуемых Международным союзом кристаллографов, показало очень хорошее совпадение (табл. 1).

В рассматриваемых экспериментах уточнялись значения параметров осей и углов между осями при исследовании высокосимметричных кристаллов. При этом кристаллы рассматривались как триклинные. Соотношения симметрии не накладывались, значения параметров эквивалентных осей не усреднялись. Полученные в табл. 1 результаты и сравнение значений параметров по каждой из осей и углам между осями позволили дополнительно оценить точность определения параметров с использованием гониометра дифрактометра «Синтекс P1N». В измерениях, взятых из одной партии образцов кварца на рассматриваемом нейтронном дифрактометре «Синтекс P1N» и на однотипном рентгеновском дифрактометре, был достигнут высокий уровень совпадения результатов определения структурных параметров монокристаллов кварца [4].

Эти результаты и явились дополнительным, кристаллографическим обоснованием для создания рентгеновского приборного комплекса на базе нейтронного дифрактометра «Синтекс P1N» в составе гониометра, счетной стойки и управляющего компьютера, и российского рентгеновского оборудования из комплектации дифрактометра типа ДРОН. Из комплекта последнего в состав приборного комплекса вошли источник высоковольтного

Таблица 1. Сопоставление параметров элементарной ячейки кристаллов, измеренных на нейтронном дифрактометре «Syntex P1N» на синтетических образцах с их стандартными значениями
Table 1. Comparison of the unit cell parameters of crystals measured on a neutron diffractometer Syntex P1N on synthetic samples with their standard values

Вещество Substance	$a, \text{\AA}$	$b, \text{\AA}$	$c, \text{\AA}$	$\alpha, ^\circ$	$\beta, ^\circ$	$\gamma, ^\circ$
Алмаз, C Diamond, C Принятое в [3] Adopted in [3]	3.566(2) 3.568	3.568(2) = a	3.565(2) = a	89.98(4) 90.00	89.98(4) 90.00	89.98(4) 90.00
Кремний, Si Silicon, Si Стандарт SRM* 640c Standard SRM* 640c	5.431(2) 5.4312(1)	5.430 (2) = a	5.431(2) = a	90.02(2) 90.00	89.99(2) 90.00	90.01(2) 90.00
Галит, NaCl Halite, NaCl Принятое в [3] Adopted in [3]	5.639(2) 5.640	5.638(2) = a	5.638(2) = a	89.98(3) 90.00	90.03(3) 90.00	90.02(3) 90.00
Корунд, $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ Corundum, $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ Стандарт SRM 674 Standard SRM 674	4.759(1) 4.7589(1)	4.760(1) = a	12.991(4) 12.9917(7)	90.02(2) 90.00	89.99(2) 90.00	119.99(2) 120.00

* SRM – standard reference material.

питания, рентгеновская трубка с молибденовым анодом, рабочий стол для гониометра. По результатам выполненных работ на базе нейтронного дифрактометра «Синтекс PIN» данной нейтронографической установки и приборном рентгеновском комплексе, была изготовлена и запущена в эксплуатацию установка с гониометром HUBER 511/424 (рис. 2).



Рис. 2. Гониометр HUBER 511/424 с вертикальным «боковым» детектором в «домике».

Fig. 2. HUBER 511/424 goniometer with vertical “side” detector in the “house.”

Для проверки работоспособности и стабильности такого рентгеновского приборного комплекса были дополнительно проведены контрольные дифракционные рентгеновские эксперименты на монокристаллах Si, NaCl, SiO₂ и др. Для сравнения были взяты получаемые в результате уточнения методом наименьших квадратов значения координат атомов и индивидуальных параметров тепловых колебаний атомов, так как не только значения R -факторов, полученные в результате уточнения координат атомов, но и значения индивидуальных факторов тепловых колебаний атомов B_j характеризуют правильность измерения прибором интенсивностей рефлексов во

всем диапазоне значений $\sin\theta/\lambda$. Результаты уточнения значений изотропных тепловых факторов атомов кристалла NaCl, полученные в настоящей работе [н. р.] и их сравнение с данными работы [5] приведены в табл. 2.

Несколько более сложное сравнение было выполнено для монокристаллов кремния и пьезоэлектрика α -SiO₂. Качество монокристаллов кремния, которые рассматриваются в настоящей работе, зависело от метода подготовки кристалла к эксперименту. Изначально образцы были взяты из партии крупных кристаллов, выращенных бездислокационными, а затем из больших слитков вырезали кубики с размерами ребра 10 и 2 мм для нейтронографических и рентгеновских экспериментов, потом их обкатывали на воздушной каталке для приготовления сферических образцов с диаметрами 6 мм и 0.3 мм. После обкатки кристаллы полировали для удаления нарушенного верхнего слоя. Ряд кристаллов подвергали деформации обработкой механическим давлением под прессом. В нейтронографических и рентгеновских экспериментах на нейтронном дифрактометре «Синтекс PIN» и рентгеновском комплексе на его основе показано, что значение параметра тепловых колебаний атома Si зависит от способа обработки монокристалла перед экспериментом. Соответствующие данные приведены в табл. 3. Это позволяет сделать вывод, что абсолютные значения тепловых поправок в дифракционных экспериментах находятся в зависимости от способа выращивания кристалла, его качества и видов его обработки перед экспериментом. Поэтому сравнивать результаты расчетов параметров тепловых колебаний, полученных разными авторами на образцах с разной историей, достаточно сложно.

В работе [4] сравнивали координаты атомов кварца, полученные в разных лабораториях, на разных, но однотипных гониометрах в рентгеновском и нейтронографическом экспериментах. Параметры тепловых колебаний атомов в работе [4]

Таблица 2. Сравнения параметров индивидуальных изотропных тепловых колебаний B_j для кристаллов NaCl, полученных при $T = 296$ К в настоящей работе [н. р.] и работе [5]

Table 2. Comparison of the parameters of individual isotropic thermal vibrations B_j for NaCl crystals obtained at $T = 296$ K in this study and [5]

Источник Reference	Ион Ion	x/a	y/b	z/c	$B_j, \text{\AA}^2$	R_w	N_u
[н. р.] This study	Na ⁺	0	0	0	1.77(1)	0.0088	50
[н. р.] This study	Cl ⁻	1/2	0	0	1.48(1)	0.0088	50
[5]	Na ⁺	0	0	0	1.689(24)	0.022	55
[5]	Cl ⁻	1/2	0	0	1.357(17)	0.022	55

Примечание: R_w – взвешенный фактор достоверности уточняемой структуры; N_u – число усредненных по интенсивностям независимых рефлексов.

Note: R_w is a weighted confidence factor of the specified structure; N_u is the number of independent reflexes averaged over the intensities.

Таблица 3. Значения теплового параметра B_j атома Si в зависимости от вида обработки монокристалла
 Table 3. Values of the thermal parameter B_j of the Si atom depending on the type of processing of the single crystal

Монокристалл Si, вид обработки Si single crystal, type of processing	Метод дифракции Diffraction method	$B_j, \text{\AA}^2$	Вид экстинкции Type of extinction	R_w -фактор R_w -factor
Обкатка Running-in	Нейтроннографический Neutronographic	0.17	Becker–Coppens (primary)	0.0165
Полирование после обкатки Polishing after running-in	Нейтроннографический Neutronographic	0.10	Becker–Coppens (primary)	0.0185
Деформация Deformation	X-ray	0.52	Becker–Coppens (secondary)	0.0153
Деформация Deformation	Нейтроннографический Neutronographic	0.61	Becker–Coppens (secondary)	0.0079

не рассматривались. В настоящей работе делается попытка оценить эти параметры, приведенные разными авторами, с точки зрения достоверности эксперимента на рассматриваемом рентгеновском приборном комплексе.

Кристаллы α -SiO₂ принадлежат к пространственной группе $P3_121$ (правый кварц). Образцы для дифракционных рентгеновских экспериментов на кристаллах α -SiO₂ были приготовлены следующим образом. Сначала из больших пластин кварца нарезались мелкие кубики с ребром 1.5–2 мм. Затем такие кубики обтачивались на воздушной каталке в сферы с радиусом ~0.15 мм для приготовления образцов к рентгеновскому эксперименту. Уточненные после эксперимента координаты атомов в структуре кристалла α -SiO₂ сравнивались с данными работы [6], где приводятся средние значения координат после анализа результатов 18 прецизионных работ по структуре кристаллов α -SiO₂.

Данные по сравнению координат приведены в табл. 4. Пластины природных и синтетических монокристаллов α -SiO₂ для их дальнейшей обработки и подготовки к эксперименту были предоставлены д.ф.-м.н. Б.Н. Кодессом.

Для анализа значений и сравнения параметров тепловых колебаний атомов (табл. 5) использованы данные работ [7, 8], в которых приводятся наиболее достоверные значения параметров тепловых колебаний атомов в структуре кристалла α -SiO₂. Значок (*) означает, что изотропные параметры B_j рассчитаны автором настоящей работы по приведенным в публикации [9] значениям параметров среднеквадратичных смещений атомов U_j . Значок (**) означает, что значения изотропных среднеквадратичных смещений атомов U_j , приведенные в публикации [8], пересчитаны автором настоящей работы в параметры изотропных тепловых колебаний B_j (табл. 6).

Расхождения в параметрах тепловых колебаний атомов (табл. 5), полученных разными авторами, превышают 3σ . Тем не менее, значения анизотропных тепловых параметров колебаний ионов близки для кремния, как более тяжелого иона, но и значения для ионов кислорода правильно отражают соотношения тепловых параметров для обоих ионов. Кристаллическая структура α -SiO₂ представлена на рис. 3. На самом деле сравнивать параметры тепловых колебаний для структур, полученных разными авторами, дело не тривиальное,

Таблица 4. Сравнение уточненных координат атомов в структуре кристалла α -SiO₂ в настоящей работе [н. р.] и рекомендуемых в работе [6]. Пр. гр. № 152, $P3_121$, правый кварц

Table 4. Comparing the refined coordinates of atoms in the α -SiO₂ crystal structure in this study and those recommended in [6]. Sp. gr. No. 152, $P3_121$, right quartz

Источник Reference	$a, \text{\AA}$	$c, \text{\AA}$	Ион Ion	x/a	y/b	z/c
[6]	4.9130(1)	5.4047(1)	Si ⁴⁺	0.5301(2)	0	1/3
[6]	4.9130(1)	5.4047(1)	O ²⁻	0.4139(5)	0.1466(4)	0.1188(3)
[н. р.] ⁿ / This study ⁿ	4.913(1)	5.404(1)	Si ⁴⁺	0.5302(2)	0	1/3
[н. р.] ⁿ / This study ⁿ	4.913(1)	5.404(1)	O ²⁻	0.4131(4)	0.1458(4)	0.1192(3)
[н. р.] ^s / This study ^s	4.913(1)	5.404(1)	Si ⁴⁺	0.5304(1)	0	1/3
[н. р.] ^s / This study ^s	4.913(1)	5.404(1)	O ²⁻	0.4131(3)	0.1463(3)	0.1189(2)

Примечание: Верхний индекс «с» означает результаты, полученные на синтетических кристаллах, а верхний индекс «п» – на природных кристаллах.

Note: The upper index “s” means the results obtained from synthetic crystals, and the upper index “n”—on natural crystals.

Таблица 5. Сравнение параметров изотропных тепловых колебаний атомов в структуре кристалла α -SiO₂
Table 5. Comparing the parameters of isotropic thermal vibrations of atoms in α -SiO₂ crystal structure

Источник Reference	Si ⁴⁺ , B_p , Å ²	O ²⁻ , B_p , Å ²	R_w	N_a/N_u
[7] ^c	0.50*	1.03*	0.020	383/369
[8] ^c	0.36**	0.80**	0.023	1324/279
[н. р.] ⁿ / This study ⁿ	0.45(1)	0.85(4)	0.0205	1411/318
[н. р.] ^c / This study ^s	0.47(1)	0.88(2)	0.0180	1903/439

Примечание: см. Примечание к табл. 4.
 Note: see Note to Table 4.

Таблица 6. Сравнение параметров анизотропных тепловых колебаний атомов в структуре кристалла α -SiO₂
Table 6. Comparing the parameters of anisotropic thermal vibrations of atoms in the structure of α -SiO₂ crystal

Источник Reference	Ион Ion	B11	B22	B33	B12	B13	B23
[7] ^c	Si	0.549	0.428	0.485	1/2B22	0.006	2B13
[7] ^c	O	1.219	0.873	0.892	0.693	0.238	0.362
[н. р.] ⁿ / This study ⁿ	Si ⁴⁺	0.536(9)	0.40(1)	0.439(9)	1/2B22	0.009(6)	2B13
[н. р.] ^c / This study ^s	O ²⁻	1.15(3)	0.66(3)	0.88(2)	0.49(2)	0.24(2)	0.12(2)

Примечание: см. Примечание к табл. 4.
 Note: see Note to Table 4.

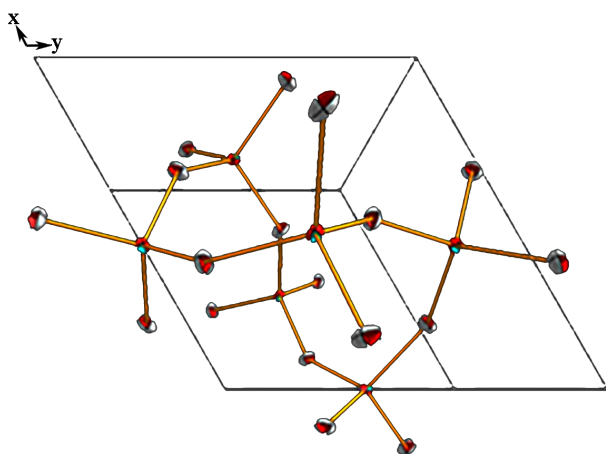


Рис. 3. Кристаллическая структура α -SiO₂. Вид вдоль оси «с». Изображение построено по данным [н. р.]^c (табл. 3–6) с помощью графической программы «Diamond».

Fig. 3. The crystal structure of α -SiO₂. Viewed along the “c” axis. The image is constructed according to the data of this study^s (Tables 3–6) using the Diamond graphic program.

так как качество исследуемых монокристаллов может быть различным, соответственно будут разными и результаты исследований столь чувствительных при уточнении структурных параметров. Для таких работ требуется высокая точность эксперимента и соответствующие программы обработки данных [9]. Однако, значения тепловых параметров, полученные в настоящей работе для природного и синтетического кварца, близки, что может быть следствием экспериментов, выполненных с достаточно высокой точностью, хорошего качества исходных и должным образом подготовленных к дифракционному исследованию монокристаллических образцов, равно как и одинаковой тактикой уточнения параметров в кристаллографических расчетах.

Близость значений уточняемых структурных параметров, полученных в контрольных экспериментах в настоящей работе, с общепринятыми данными, опубликованными в литературе, дали основание проводить в дальнейшем на этом приборном комплексе рентгеновские эксперименты в рамках реальных актуальных задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе гониометра «Синтекс PIN» была выполнена модернизация нейтронного дифрактометра и разработан приборный комплекс для рентгеноструктурных исследований. Эксперименты на стандартных образцах показали высокий уровень точности измерений параметров решетки, координат атомов и параметров их тепловых колебаний как на рентгеновском, так и на нейтронном дифрактометрах.

Благодарности

Автор благодарит ведущих инженеров Н.Н. Быданова и Е.Э. Ридера и наладчика контрольно-измерительных приборов и автоматики В.П. Чубыкина за инженерное обеспечение всех механических и электронных работ в рамках настоящего проекта.

Acknowledgments

The author is grateful to the leading engineers N.N. Bydanov and E.E. Reader and the adjuster of the instrumentation and control system V.P. Chubykin for the engineering support of all mechanical and electronic work within the framework of this project.

Вклад автора

В.А. Сарин – проведение рентгено- и нейтронно-структурных экспериментов, обработка результатов, написание текста статьи.

Author's contribution

V.A. Sarin – conducting X-ray and neutron structural experiments, processing results, and writing the text of the article.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Датт И.Д., Озеров Р.П., Раннев Н.В. Нейтронографическая установка высокого разрешения с переменной длиной волны. В сб.: *Аппаратура и методы рентгеновского анализа*. Л.: Машиностроение; 1973. Вып. 12. С. 16–19.
2. Prince E. (Ed.). *International Tables for Crystallography*. V. C: *Mathematical, physical and chemical tables*. Dordrecht: Springer; 2006. P. 498–504. <https://it.iucr.org/Cb/>, <https://doi.org/10.1107/97809553602060000103>
3. Горелик С.С., Расторгуев Л.Н., Скаков Ю.А. *Рентгенографический и электронно-оптический анализ. Приложение*. М: Металлургия; 1970. 107 с.
4. Кодесс Б.Н., Сарин В.А. Нейтронный дифрактометр для определения структурных характеристик монокристаллов. *Измерительная техника*. 2014;11:51–54.
5. Abrahams S.C., Bernstein J.L. Accuracy of an Automatic Diffractometer. Measurement of the Sodium Chloride Structure Factors. *Acta Cryst.* 1965;18(5):926–932. <https://doi.org/10.1107/S0365110X65002244>
6. Baur W.H. In search of the crystal structure of low quartz. *Z. Kristallogr.* 2009;224(12):580–592. <http://dx.doi.org/10.1524/zkri.2009.1219>
7. Le Page Y., Calvert L.D., Gabe E.J. Parameter variation in low-quartz between 94 and 298K. *J. Phys. Chem. Solids*. 1980;41(7):721–725. [https://doi.org/10.1016/0022-3697\(80\)90078-5](https://doi.org/10.1016/0022-3697(80)90078-5)
8. Glinnemann J., King H.E. Jr., Schulz H., Hahn Th., La Placa S.J., Dacol F. Crystal structures of the low-temperature quartz-type phases of SiO₂ and GeO₂ at elevated pressure. *Zeitschrift für Kristallographie*. 1992;198(3–4):177–212. <http://doi.org/10.1524/zkri.1992.198.3-4.177>
9. Цирельсон В.Г. Химическая связь и тепловое движение атомов в кристаллах. *Итоги науки и техники. Сер. Кристаллохимия*. 1993;27:3–269.

REFERENCES

1. Datt I.D., Ozerov R.P., Rannev N.V. High-resolution neutron diffraction device with variable wavelength. In: *Apparatura i metody rentgenovskogo analiza = Equipment and methods of X-ray analysis*. Leningrad: Mashinostroenie; 1973. V. 12. P. 16–19 (in Russ.).
2. Prince E. (Ed.). *International Tables for Crystallography*. V. C: *Mathematical, physical and chemical tables*. Dordrecht: Springer; 2006. P. 498–504. <https://it.iucr.org/Cb/>, <https://doi.org/10.1107/97809553602060000103>
3. Gorelik S.S., Rastorguev L.N., Skakov Yu.A. *Rentgenograficheskii i elektronnoopticheskii analiz. Prilozheniya (X-ray and electron-optical analysis. Applications)*. Moscow: Metallurgiya; 1970. 107 p. (in Russ.).
4. Kodess B.N., Sarin V.A. A Neutron Diffractometer for Determining the Structural Characteristics of Single Crystals. *Measurement Techniques*. 2015;57(11):1299–1303. <https://doi.org/10.1007/s11018-015-0624-3>
5. Abrahams S.C., Bernstein J.L. Accuracy of an Automatic Diffractometer. Measurement of the Sodium Chloride Structure Factors. *Acta Cryst.* 1965;18(5):926–932. <https://doi.org/10.1107/S0365110X65002244>
6. Baur W.H. In search of the crystal structure of low quartz. *Z. Kristallogr.* 2009;224(12):580–592. <http://dx.doi.org/10.1524/zkri.2009.1219>
7. Le Page Y., Calvert L.D., Gabe E.J. Parameter variation in low-quartz between 94 and 298K. *J. Phys. Chem. Solids*. 1980;41(7):721–725. [https://doi.org/10.1016/0022-3697\(80\)90078-5](https://doi.org/10.1016/0022-3697(80)90078-5)
8. Glinnemann J., King H.E. Jr., Schulz H., Hahn Th., La Placa S.J., Dacol F. Crystal structures of the low-temperature quartz-type phases of SiO₂ and GeO₂ at elevated pressure. *Zeitschrift für Kristallographie*. 1992;198(3–4):177–212. <http://doi.org/10.1524/zkri.1992.198.3-4.177>
9. Tsirelson V.G. Chemical bond and thermal motion of atoms in crystals. *Itogi nauki i tekhniki. Ser. Kristallokhimiya*. 1992;27:3–269 (in Russ.).

Об авторе:

Сарин Виктор Анатольевич, к.ф.-м.н., ведущий инженер НИИ материалов твердотельной электроники ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: vic.fet@yandex.ru. Scopus Author ID 7005455400.

About the author:

Viktor A. Sarin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Leading Engineer, Research Institute of Solid-State Electronics Materials, MIREA – Russian technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: vic.fet@yandex.ru. Scopus Author ID 7005455400.

*Поступила: 11.02.2021; получена после доработки: 13.04.2021; принята к опубликованию: 27.07.2021.
The article was submitted: February 11, 2021; approved after reviewing: April 13, 2021; accepted for publication: July 27, 2021.*

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом
университете.

119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Подписано в печать *31.08.2021*.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 13.25.

Тираж 100 экз. Заказ № 712.

Цена 1074.50 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological
University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on *August 31, 2021*.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 13.25.

100 copies. Order No. 712.

Price: RUR 1074.50.

