

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

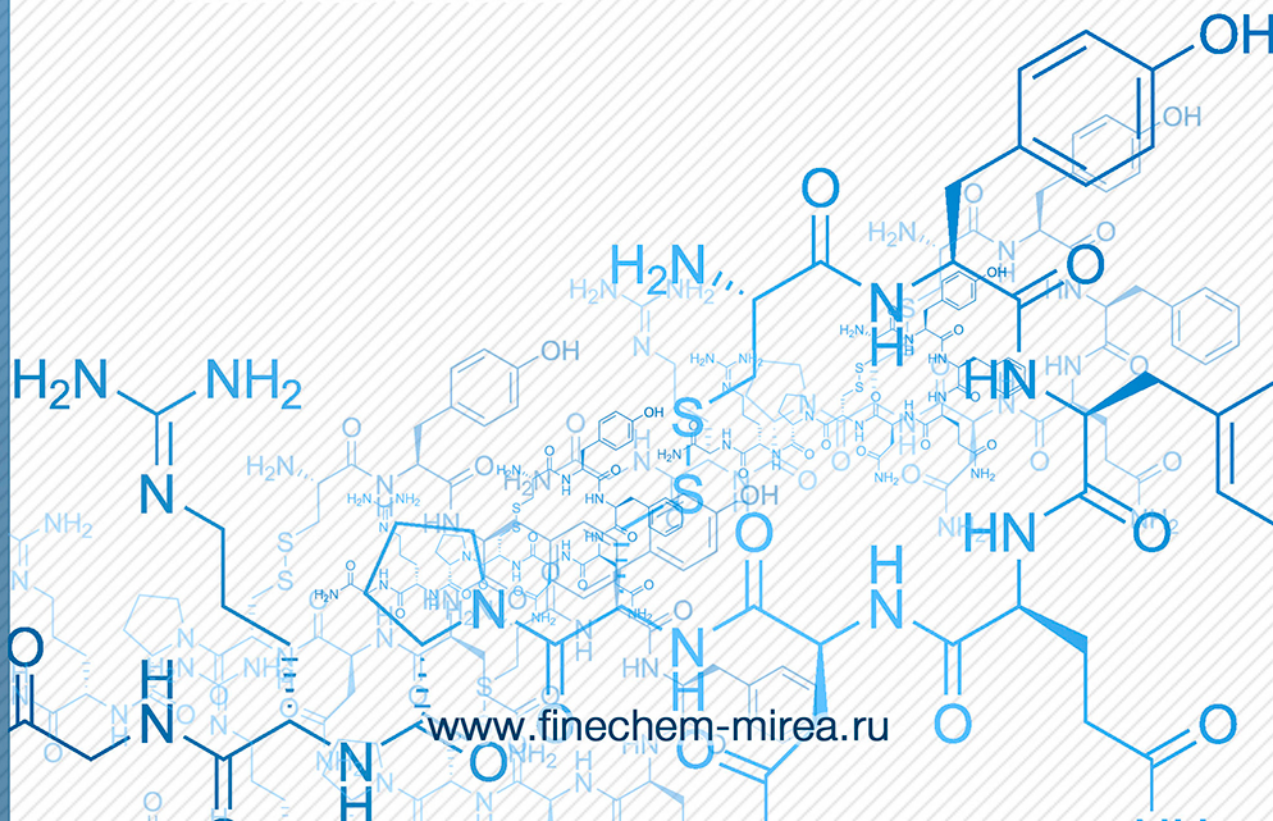
Fine Chemical Technologies

- | Теоретические основы химической технологии
- | Химия и технология органических веществ
- | Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений
- | Биохимия и биотехнология
- | 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(6)

2021

www.finechem-mirea.ru





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
- | Биохимия и биотехнология
- | 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, № 6, 2021

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 16, No. 6, 2021

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6>
www.finechem-mirea.ru

**Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
2021, том 16, № 6**

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:

SCOPUS, 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

Выпускающий редактор:

Дураков Сергей Алексеевич – к.х.н., доцент, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 57194217518, ResearcherID AAS-6578-2020, <http://orcid.org/0000-0003-4842-3283>,
durakov@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, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: 36924

**Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
2021, vol. 16, no. 6**

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:

SCOPUS, 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

Executive Editor:

Sergey A. Durakov – Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 57194217518, ResearcherID AAS-6578-2020, <http://orcid.org/0000-0003-4842-3283>,
durakov@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

Блохин Андрей Викторович – д.х.н., профессор
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь.
Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019
<https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>
blokhin@bsu.by

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

Andrey V. Blokhin – Dr. Sci. (Chem.), Professor,
Belarusian State University, Minsk, Belarus.
Scopus Author ID 7101971167, ResearcherID AAF-8122-2019
<https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>
blokhin@bsu.by

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

Цивадзе 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**

*Фролкова А.В., Фертикова В.Г., Рытова Е.В.,
Фролкова А.К.*

Оценка адекватности моделирования фазовых
равновесий на основе различных наборов
экспериментальных данных 457

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

Anh C. Ha

Microfluidic method as a promising technique
for synthesizing antimicrobial compounds 465

Биохимия и биотехнология

*Пашков Е.А., Файзулоев Е.Б., Корчевая Е.Р.,
Ртищев А.А., Черепович Б.С., Сидоров А.В.,
Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дронина Ю.Е.,
Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В.* 476

Нокдаун клеточных генов *FLT4*, *Nip98*
и *Nip205* как супрессор вирусной активности
гриппа А/WSN/33 (H1N1) в культуре клеток А549

**Theoretical Bases of Chemical
Technology**

*Frolkova A.V., Fertikova V.G., Rytova E.V.,
Frolkova A.K.*

Evaluation of the adequacy of phase equilibria
modeling based on various sets
of experimental data

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

Anh C. Ha

Microfluidic method as a promising technique
for synthesizing antimicrobial compounds

Biochemistry and biotechnology

*Pashkov E.A., Faizuloev E.B., Korchevaya E.R.,
Rtishchev A.A., Cherepovich B.S., Sidorov A.V.,
Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Y.E.,
Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V.* 476

Knockdown of *FLT4*, *Nip98*, and *Nip205*
cellular genes as a suppressor for the viral activity
of Influenza A/WSN/33 (H1N1) in A549 cell culture

**Синтез и переработка полимеров
и композитов на их основе**

*Стужук А.Н., Школьников А.В., Горбатов П.С.,
Грицкова И.А.*

Влияние природы эмульгатора
и концентрации полимера на дисперсность
и устойчивость искусственных полимерных
суспензий на основе поликарбоната
и полиметилметакрилата

490

**Synthesis and Processing of Polymers
and Polymeric Composites**

*Stuzhuk A.N., Shkolnikov A.V., Gorbатов P.S.,
Gritskova I.A.*

Influence of emulgator nature
on dispersity and stability of artificial
polymer suspensions based
on polycarbonate and polymethyl
methacrylate

**Химия и технология неорганических
материалов**

Никишина Е.Е.

Гетерофазный синтез феррита кобальта

502

**Chemistry and Technology
of Inorganic Materials**

Nikishina E.E.

Heterophase synthesis of ferrite cobalt

**Аналитические методы в химии
и химической технологии**

*Александрова Д.А., Меламед Т.Б., Баберкина Е.П.,
Фенин А.А., Осина Е.С., Коваленко А.Е.,
Якушин Р.В., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В.,
Зыкова Д.И.*

Спектрометрия ионной подвижности
N-метилимидазола и возможности
его определения

512

**Analytical Methods in Chemistry
and Chemical Technology**

*Aleksandrova D.A., Melamed T.B., Baberkina E.P.,
Fenin A.A., Osinova E.S., Kovalenko A.E.,
Yakushin R.V., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V.,
Zykova D.I.*

Ion mobility spectrometry
of N-methylimidazole and possibilities
of its determination

**Математические методы и информационные
системы в химической технологии**

Карташов Э.М.

Тепловое разрушение полимерных волокон
в теории временной зависимости прочности

526

**Mathematical Methods and Information
Systems in Chemical Technology**

Kartashov E.M.

Thermal destruction of polymeric fibers
in the theory of temporary dependence of strength

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-457-464>



УДК 54-145.561

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Оценка адекватности моделирования фазовых равновесий на основе различных наборов экспериментальных данных

А.В. Фролкова, В.Г. Фертикова, Е.В. Рытова[@], А.К. Фролкова

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

[@]Автор для переписки, e-mail: erytova@gmail.com

Аннотация

Цели. Сравнительный анализ адекватности математических моделей парожидкостного равновесия (ПЖР) и их возможности воспроизводить особенности фазового поведения тройной системы бензол–циклогексан–хлорбензол при использовании разных наборов экспериментальных данных для оценки параметров бинарного взаимодействия.

Методы. В качестве методов исследования выбрано математическое моделирование ПЖР в программном комплексе AspenPlus V.10.0. с использованием уравнений локальных составов (NRTL, Wilson) и групповой модели UNIFAC, позволяющей получить независимую информацию. Для системы бензол–циклогексан–хлорбензол обоснован выбор уравнения NRTL, обеспечивающего более высокое качество описания экспериментальных данных ПЖР.

Результаты. Построение диаграммы хода линий постоянной летучести циклогексана относительно бензола выявило три топологических структуры, из которых только одна может считаться достоверной, поскольку соответствует данным натурного эксперимента и совпадает с диаграммой, построенной на основе независимых данных модели UNIFAC. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при исследовании систем, содержащих близкие по свойствам компоненты, необходимо повышать качество описания имеющихся массивов данных (относительная ошибка не должна превышать 1.5%).

Выводы. Воспроизведение термодинамических особенностей хода различных многообразий в концентрационном симплексе, полученных обработкой прямых данных ПЖР, может служить дополнительной оценкой адекватности модели. Для системы циклогексан–бензол–хлорбензол наилучшим является набор параметров уравнения NRTL, которые оценены по обширным экспериментальным данным ПЖР, имеющимся в литературе для тройной системы в целом.

Ключевые слова: математическое моделирование, параметры бинарного взаимодействия, парожидкостное равновесие, экспериментальные данные, относительная летучесть компонентов

Для цитирования: Фролкова А.В., Фертикова В.Г., Рытова Е.В., Фролкова А.К. Оценка адекватности моделирования фазовых равновесий на основе различных наборов экспериментальных данных. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(6):457–464. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-457-464>

RESEARCH ARTICLE

Evaluation of the adequacy of phase equilibria modeling based on various sets of experimental data

Anastasiya V. Frolkova, Veronica G. Fertikova, Elena V. Rytova[@], Alla K. Frolkova

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

[@]Corresponding author, e-mail: erytova@gmail.com

Abstract

Objectives. The purpose of the paper is to compare the adequacy of mathematical models of vapor–liquid equilibrium (VLE) and their ability to reproduce the phase behavior of the ternary system benzene–cyclohexane–chlorobenzene using different experimental data sets to evaluate binary interaction parameters.

Methods. The research methodologies were mathematical modeling of VLE in the Aspen Plus V.10.0 software package using activity coefficient models (Non-Random Two-Liquid (NRTL), Wilson) and the Universal quasichemical Functional-group Activity Coefficients (UNIFAC) group model, which allows for independent information. For the benzene–cyclohexane–chlorobenzene ternary system, the use of the NRTL equation is warranted because it provides a better description of the VLE experimental data.

Results. The diagram construction of the constant volatility of cyclohexane relative to benzene lines revealed three topological structures. Only one of them can be considered reliable because it corresponds to the experimental data and coincides with the UNIFAC model diagram constructed based on independent UNIFAC model data. The results indicate that to study systems containing components with similar properties, it is necessary to improve the description quality of the available data sets (the relative error should not exceed 1.5%).

Conclusions. The reproduction of the thermodynamic features of various manifolds in the composition simplex obtained by processing direct VLE data can be used to supplement the adequacy of the model. For the cyclohexane–benzene–chlorobenzene system, the best NRTL equation parameters are those regressed from the extensive experimental VLE data available in the literature for the ternary system as a whole.

Keywords: mathematical modeling, binary interaction parameters, vapor–liquid equilibrium, experimental data, components relative volatility

For citation: Frolkova A.V., Fertikova V.G., Rytova E.V., Frolkova A.K. Evaluation of the adequacy of phase equilibria modeling based on various sets of experimental data. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):457–464 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-457-464>

ВВЕДЕНИЕ

Вычислительный эксперимент с применением программных продуктов является в настоящее время одним из наиболее доступных, широкого используемых и быстрых методов исследования фазовых равновесий и различных фазовых процессов, в частности, процесса ректификации. Ключевым моментом является выбор математической модели, позволяющей воспроизводить физико-химические свойства изучаемого объекта с допустимой величиной погрешности (обычно данная погрешность не должна превышать 3–6% отн. в зависимости от сложности рассматриваемой системы).

Создание адекватной математической модели или подбор ее параметров должны осуществляться на основе экспериментальных данных, которые прошли тесты на термодинамическую согласованность [1–4]. В зависимости от особенностей фазового поведения системы и числа компонентов в ней исследователь может располагать разной информацией для проведения процедуры оценки параметров: данные по разным видам равновесия (жидкость-пар, жидкость-жидкость, жидкость-жидкость-пар, жидкость-твердое вещество и т.д.); температуры кипения при закрепленном давлении и составы азеотропов; данные для всей системы в целом или ее отдельных составляющих. Причем в зависимости от используемых данных, их объема и качества могут получаться значения параметров бинарного взаимодействия моделей, с разной точностью воспроизводящие известные свойства системы. Модель обладает хорошими прогностическими возможностями, если она удовлетворительно описывает не только прямые экспериментальные данные, но и полученные на их основе диаграммы хода различных изолиний скалярных свойств, например, коэффициентов распределения компонентов между фазами или коэффициентов относительной летучести. Указанные свойства имеют важное значение при разработке схем ректификационного разделения смесей с использованием режимов промежуточного заданного разделения [5] или экстрактивной ректификации [6–9]. Наличие адекватной математической модели позволяет спланировать вычислительный эксперимент в широких диапазонах варьирования режимных параметров работы аппаратов и определить оптимальные режимы, обеспечивающие наименьшие энергозатраты на разделение.

Настоящая работы посвящена сравнительному анализу результатов описания фазового поведения системы бензол – циклогексан – хлорбензол уравнениями локальных составов NRTL (Non Random Two Liquid) и Wilson [10], параметры бинарного взаимодействия которых определены из различных наборов

экспериментальных данных, а также уравнением групповой модели UNIFAC (UNiversal quasichemical Functional-group Activity Coefficients).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Система бензол (Б) – циклогексан (ЦГ) – хлорбензол (ХБ) хорошо изучена в литературе: имеются экспериментальные данные парожидкостного равновесия (ПЖР) для трех бинарных составляющих [11–13] и обширные данные для тройной системы во всем концентрационном симплексе [13]. Все данные проверены на термодинамическую согласованность с использованием тестов Герингтона и Ван-Несса [1, 2].

Для оценки параметров бинарного взаимодействия уравнений локальных составов будут рассмотрены три набора экспериментальных данных (ЭД): по ПЖР бинарных составляющих – ЭД (2); по ПЖР тройной системы – ЭД (3); по всему объему имеющихся данных – ЭД (2 + 3). Для каждого набора проводится оценка параметров уравнения NRTL (1) и уравнения Wilson (2) [5] в программном комплексе AspenPlus V.10.0:

$$\ln \gamma_i = \frac{\sum_j x_j \tau_{ji} G_{ji}}{\sum_k x_k G_{ki}} + \sum_j \frac{x_j G_{ji}}{\sum_k x_k G_{kj}} \left(\tau_{ij} - \frac{\sum_m x_m \tau_{mj} G_{mj}}{\sum_k x_k G_{kj}} \right), \quad (1)$$

где γ_i – коэффициент активности i -ого компонента;

$$G_{ij} = \exp(-\alpha_{ij} \tau_{ij}); \quad \tau_{ij} = \alpha_{ij} + \frac{b_{ij}}{T} + e_{ij} \ln T + f_{ij} T;$$

$$\alpha_{ij} = c_{ij} + d_{ij}(T - 273.15); \quad \tau_{ii} = 0; \quad G_{ii} = 1.$$

$$\ln \gamma_i = 1 - \ln \left(\sum_j A_{ij} x_j \right) - \sum_j \frac{A_{ji} x_j G_{ji}}{\sum_k A_{jk} x_k}, \quad (2)$$

$$\text{где } \ln A_{ij} = \alpha_{ij} + \frac{b_{ij}}{T} + c_{ij} \ln T + d_{ij} T + \frac{e_{ij}}{T^2}$$

Параметры бинарного взаимодействия (A_{ij} , A_{ji} , B_{ij} , B_{ji} , C_{ij}), а также средние относительные ошибки описания равновесия жидкость-пар (ΔT – по температуре кипения, ΔY – по составу паровой фазы) при давлении 101.3 кПа приведены в табл. 1 и 2. Максимальные ошибки описания фазового равновесия бинарных систем не превышают 3%, тройной системы 6%.

Сравнение результатов оценки параметров показывает, что обе модели позволяют описывать ПЖР исследуемой системы с приемлемым качеством,

однако параметры модели NRTL дают более точное описание, поэтому дальнейшие расчеты будут проводиться с использованием этой модели.

В программном комплексе проведен расчет парожидкостного равновесия тройной системы и ее бинарных составляющих при давлении 101.3 кПа с использованием групповой модели UNIFAC. Ошибки описания фазового равновесия, приведенные в табл. 3, также свидетельствуют о хорошем качестве воспроизведения экспериментальных данных ПЖР тройной системы и ее бинарных составляющих.

Как правило, оценка качества математической модели завершается на этапе расчета значений абсолютных и относительных ошибок описания прямых экспериментальных данных. Однако для систем, характеризующихся малыми различиями свойств компонентов и смесей, в частности, температур кипения бензола и циклогексана (80.10 и 80.75 °C), летучестей бензола относительно циклогексана

(в работе [13] в концентрационном симплексе диапазон изменения этих величин составляет 0.8–1.4), необходимо привлечь дополнительные характеристики, которые позволят подтвердить адекватность модели. В качестве такой характеристики выбрана структура диаграммы хода линий постоянной относительной летучести компонентов i, j . В программном комплексе AspenPlus проведен расчет равновесия жидкость пар в системе Б–ЦГ–ХБ с использованием трех наборов параметров бинарного взаимодействия уравнения NRTL (табл. 1). Определены значения коэффициентов относительной летучести пары циклогексан (i) – бензол (j) по формуле:

$$\alpha_{ij} = \frac{y_i x_j}{x_i y_j}, \quad (3)$$

где $y_{i(j)}$ – концентрация компонента i (j) в паровой фазе, $x_{i(j)}$ – концентрация компонента i (j) в жидкой фазе.

Таблица 1. Параметры бинарного взаимодействия уравнения NRTL и результаты описания различных экспериментальных данных (ЭД)
Table 1. Binary interaction parameters of the NRTL equation and description results of various experimental data (ED)

Бинарная система Binary system	A_{ij}	A_{ji}	B_{ij}	B_{ji}	C_{ij}	$\Delta T, \%$	$\Delta Y, \%$
ЭД (2) / ED (2)							
Б–ЦГ В–СН	–8.20751	–8.1266	1779.9	4156.59	0.01906	0.16	1.66
Б–ХБ В–СВ	–10.9556	2.22538	3832.44	–231.437	0.3	0.67	0.49
ЦГ–ХБ СН–СВ	0.776229	2.52749	–690.951	–564.789	0.028905	1.23	1.21
ЭД (3) / ED (3)							
Б–ЦГ В–СН	0.00252441	–8.85555	88.8179	3108.78	3.16605	0.92*	3.15* (4.11)*
Б–ХБ В–СВ	2.6802	–4.01723	–514.445	1050.66	0.3		
ЦГ–ХБ СН–СВ	–4.43646	2.34578	–409.339	1641.97	0.0303645		
ЭД (2 + 3) / ED (2 + 3)							
Б–ЦГ В–СН	–3.67734	–4.80805	1744.96	1426.44	0.3	1.01	2.09
Б–ХБ В–СВ	0.354308	0.345032	–170.497	–132.059	0.3	0.77	0.86
ЦГ–ХБ СН–СВ	–4.32852	0.619341	1216.07	537.117	0.3	1.03	1.97
Б–ЦГ–ХБ В–СН–СВ	Наборы параметров бинарного взаимодействия те же The sets of binary interaction parameters are the same					1.41*	5.02* (5.14)*

*Средние ошибки описания температуры кипения и концентрации бензола (Б) (циклогексана (СГ)) в паровой фазе тройной системы. ХБ – хлорбензол.

*Average errors in the description of the boiling point and benzene (B) (cyclohexane (CH)) concentration in the vapor phase of the ternary system. CB – chlorobenzene.

Таблица 2. Параметры бинарного взаимодействия уравнения Wilson и результаты описания различных ЭД
 Table 2. Binary interaction parameters of the Wilson equation and description results of various ED

Бинарная система Binary system	A_{ij}	A_{ji}	B_{ij}	B_{ji}	$\Delta T, \%$	$\Delta Y, \%$
ЭД (2) / ED (2)						
Б–ЦГ В–СН	2.22465	9.39094	–781.052	–3432.02	0.10	1.43
Б–ХБ В–СВ	–0.2853	–0.2629	–420.976	421.622	0.65	1.41
ЦГ–ХБ СН–СВ	–5.21084	8.4696	584.647	–2928.92	1.20	1.49
ЭД (3) / ED (3)						
Б–ЦГ В–СН	3.50955	1.8551	–1006.89	–1079.4	1.25*	4.79* (6.14)*
Б–ХБ В–СВ	0.0317	–0.0239	11.4715	44.8354		
ЦГ–ХБ СН–СВ	0.701629	2.71709	–1041.94	–696.601		
ЭД (2 + 3) / ED (2 + 3)						
Б–ЦГ В–СН	2.74451	5.25204	–781.05	–2202.57	1.19	2.29
Б–ХБ В–СВ	–0.2853	–0.2629	122.157	127.361	0.8	0.89
ЦГ–ХБ СН–СВ	–0.4298	3.62262	–490.08	–1078.44	1.00	1.99
Б–ЦГ–ХБ В–СН–СВ	Наборы параметров бинарного взаимодействия те же The sets of binary interaction parameters are the same				1.45*	5.06* (5.31)*

*Средние ошибки описания температуры кипения и концентрации бензола (Б) (циклогексана (СГ)) в паровой фазе тройной системы. ХБ – хлорбензол.

*Average errors in the description of the boiling point and benzene (B) (cyclohexane (CH)) concentration in the vapor phase of the ternary system. CB – chlorobenzene.

Таблица 3. Результаты описания экспериментальных данных ПЖР уравнением UNIFAC
 Table 3. ED description results of the VLE by the UNIFAC equation

Бинарная система Binary system	$\Delta T, \%$	$\frac{\Delta Y_{\text{Б(СГ)}}}{\Delta Y_{\text{В(СН)}}}, \%$
Б–ЦГ / В–СН	0.20	3.36
Б–ХБ / В–СВ	0.38	2.35
ЦГ–ХБ / СН–СВ	0.87	1.94
Б–ЦГ–ХБ / В–СН–СВ	3.88	3.56 (0.23)

В концентрационном треугольнике построены изолинии, вдоль которых относительная летучесть принимает постоянные значения (α_{ij} -линии). Полученные диаграммы представлены на рис. 1.

Как видно, структуры диаграммы хода α_{ij} -линий отличаются: на диаграмме рис. 1а имеются две особые точки на бинарных составляющих: эллиптического типа (составляющая Б–ХБ) и ги-

перболического типа (составляющая ЦГ–ХБ); на диаграмме рис. 1в также присутствуют две бинарные особые точки, однако точка эллиптического типа принадлежит составляющей ЦГ–ХБ, а гиперболического – Б–ХБ; на диаграммах рис. 1б и 1г особые точки на бинарных составляющих отсутствуют (данные диаграммы подобны не только качественно, но и количественно).

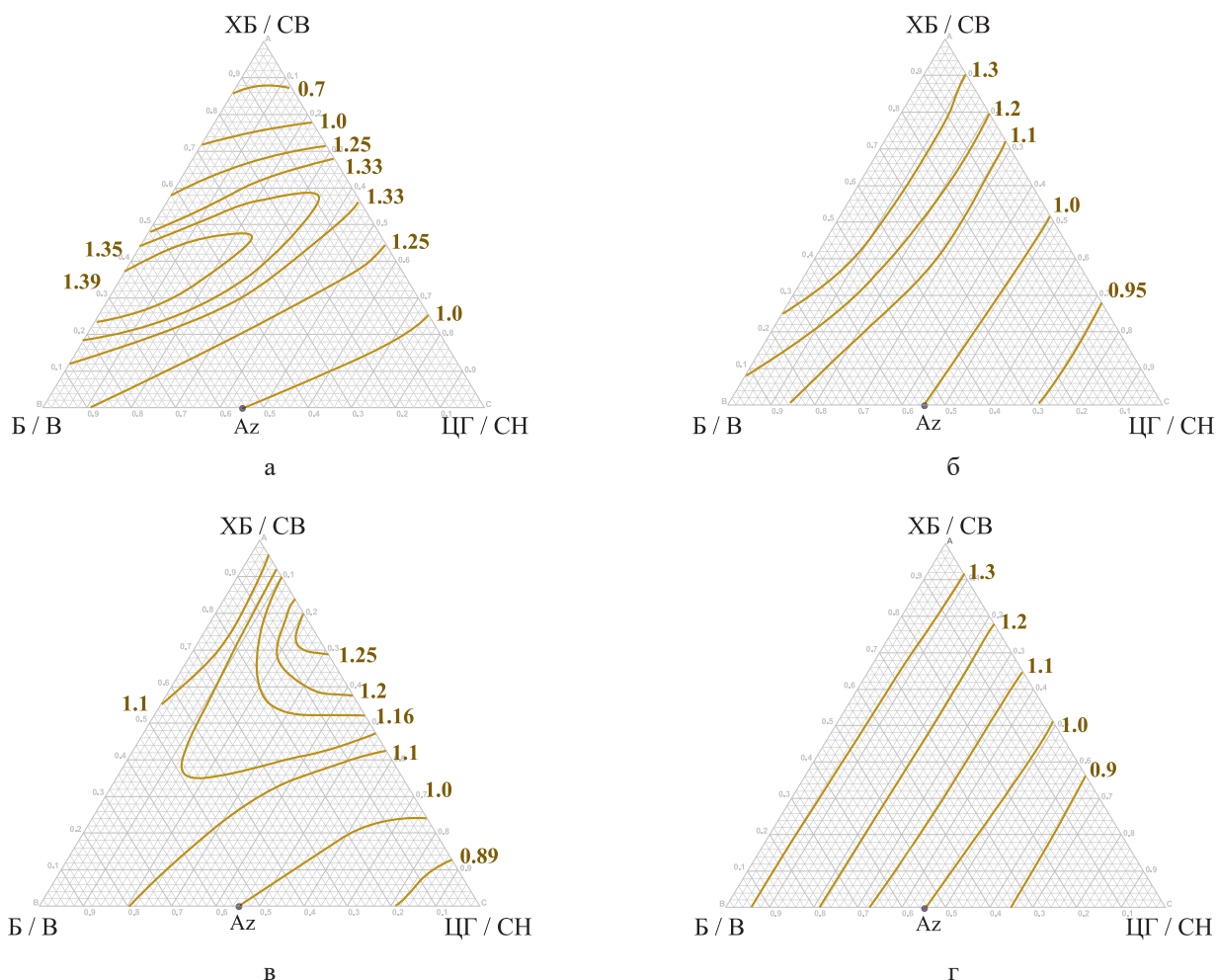


Рис. 1. Диаграмма изолиний относительной летучести пары циклогексан (ЦГ)–бензол (Б), построенная с использованием параметров уравнения NRTL, полученных на основе экспериментальных данных: (а) ЭД (2); (б) ЭД (3); (в) ЭД (2 + 3), а также уравнения UNIFAC (г).

Fig. 1. Diagram of the relative volatility isolines of a cyclohexane (CH)–benzene (B) pair, constructed using the NRTL equation parameters obtained based on ED: (a) ED (2); (b) ED (3); (c) ED (2 + 3), as well as the UNIFAC equation (d).

Следует также отметить, что структуры диаграммы последних двух систем топологически эквивалентны структуре диаграммы изолиний относительной летучести, построенной по экспериментальным данным ПЖР [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что разные наборы параметров бинарного взаимодействия уравнения NRTL воспроизводят с высокой точностью экспериментальные данные ПЖР, на основе которых они были получены. Однако расчет фазового равновесия тройной системы и построение изолиний постоянной относительной летучести пары Б–ЦГ показали наличие трех различных топологических структур диаграмм α_{ij} -линий, из которых лишь одна (рис. 1б) может считаться достоверной, поскольку соответствует данным натурного эксперимента и совпадает с диаграммой, построенной на основе независимых данных модели UNIFAC.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при исследовании систем, содержащих близкие по свойствам компоненты, необходимо повышать качество описания имеющихся массивов данных (относительная ошибка не должна превышать 1.5%) и стремиться к воспроизведению термодинамических особенностей фазового поведения, которые находят отражение в структурах хода различных характеристических многообразий, полученных обработкой данных ПЖР. Только в этом случае можно использовать полученные параметры модели для дальнейшего исследования закономерностей и расчета процесса ректификации. К сожалению, экспериментальные данные ПЖР тройных систем весьма ограничены и для большинства систем отсутствуют. В условиях ограниченной экспериментальной информации необходимо проводить по крайней мере локальный натурный эксперимент с целью подтверждения адекватности математического моделирования.

Это в полной мере касается рекомендаций работы [13] по использованию хлорбензола как потенциального разделяющего агента в процессе экстрактивной ректификации бинарной смеси Б–ЦГ. И дело даже не в том, что хлорбензол обладает низкой селективностью. Использование наборов параметров ЭД (2) и ЭД (2 + 3) приведет к неверным значениям показателей работы колонн и энергозатрат комплекса экстрактивной ректификации. Таким образом, для системы Б–ЦГ–ХБ наилучшим является набор параметров уравнения NRTL, которые оценены по обширным экспериментальным данным ПЖР, имеющимся в литературе для тройной системы в целом.

Групповая модель UNIFAC получила широкое распространение при моделировании свойств смесей в отсутствие экспериментальных данных. Как показывает практика, она удовлетворительно описывает относительно простые объекты [14–16]. В то же время при наличии в системе нескольких жидких фаз [17], увеличении числа азеотропов и их компонентности, появлении биазеотропных составляющих [18–20] прогностические возможности модели резко снижаются. Применение модели UNIFAC становится нецелесообразным при значительных отклонениях системы от идеального поведения.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания по теме № 0706-2020-0020.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Herington E.F.G. Tests for the Consistency of Experimental Isobaric Vapor-Liquid Equilibrium Data. *J. Inst. Pet.* 1951;37:457–470.
2. Van Ness H.C., Byer S.M., Gibbs R.E. Vapor-liquid equilibrium: Part I. An appraisal of data reduction methods. *AIChE J.* 1973;19(2):238–244. <https://doi.org/10.1002/aic.690190206>
3. Jackson P.L., Wilsak R.A. Thermodynamic consistency tests based on the Gibbs-Duhem equation applied to isothermal, binary vapor-liquid equilibrium data: data evaluation and model testing. *Fluid Phase Equilib.* 1995;103(2):155–197. [https://doi.org/10.1016/0378-3812\(94\)02581-K](https://doi.org/10.1016/0378-3812(94)02581-K)
4. Wisniak J. The Herington test for thermodynamic consistency. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1994;33(1):177–180. <https://doi.org/10.1021/ie00025a025>
5. Пешехонцева М.Е., Маевский М.А., Гаганов И.С., Фролкова А.В. Области энергетического преимущества схем разделения смесей, содержащих компоненты с близкими летучестями. *Тонкие химические технологии.* 2020;15(3):7–20. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-3-7-20>

[Peshekhontseva M.E., Maevskiy M.A., Gaganov I.S., Frolova A.V. Areas of energy advantage for flowsheets of separation modes for mixtures containing components with similar volatilities. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2020;15(3):7–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-3-7-20>]

Acknowledgments

The study was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the State Task No. 0706-2020-0020.

Вклад авторов

А.В. Фролкова – расчет парожидкостного равновесия, построение и анализ диаграмм, подготовка статьи;

В.Г. Фертикова – оценка параметров бинарного взаимодействия, проверка адекватности математического моделирования;

Е.В. Рытова – оценка параметров бинарного взаимодействия, проверка адекватности математического моделирования;

А.К. Фролкова – анализ диаграмм, формулировка выводов, подготовка статьи.

Authors' contributions

A.V. Frolova – calculation of vapor-liquid equilibrium, construction and analysis of diagrams, writing the paper;

V.G. Fertikova – estimation of binary interaction parameters, verification of the adequacy of mathematical modeling;

E.V. Rytova – evaluation of binary interaction parameters; verification of the adequacy of mathematical modeling;

A.K. Frolova – analysis of diagrams, formulation of conclusions, writing the paper.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is no conflict of interest.

6. Gerbaud V., Rodríguez-Donis I., Hegely L., Láng P., Dénes F., et al. Review of Extractive Distillation. Process design, operation optimization and control. *Chemical Engineering Research and Design.* 2019;141:229–271. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.09.020>

7. Lei Z., Li C., Chen B. Extractive Distillation: A Review. *Separation & Purification Reviews.* 2003;32(2):121–213. <https://doi.org/10.1081/SPM-120026627>

8. Hilal N., Yousef G., Langston P. The reduction of extractive agent in extractive distillation and auto-extractive distillation. *Chem. Eng. Process.* 2002;41(8):673–679. [https://doi.org/10.1016/S0255-2701\(01\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0255-2701(01)00187-8)

9. Сазонова А.Ю., Раева В.М., Челюскина Т.В., Фролкова А.К. Выбор экстрактивных агентов для разделения биазеотропной смеси бензол–перфторбензол на основе термодинамического критерия. *Теор. основы хим. технологии.* 2014;48(2):163–172. <https://doi.org/10.7868/S0040357114020122>

[Sazonova A.Y., Raeva V.M., Chelyuskina T.V., et al. Choice of extractive agents for separating benzene-perfluorobenzene biazotropic mixture based on thermodynamic criterion. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2014;48(2):148–157. <https://doi.org/10.1134/S0040579514020122>]

[Original Russian Text: Sazonova A.Y., Raeva V.M., Chelyuskina T.V., et al. Choice of extractive agents for separating benzene-perfluorobenzene biazotropic mixture based on thermodynamic criterion. *Teoreticheskie Osnovy Khimicheskoi Tekhnologii.* 2014;48(2):163–172 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0040357114020122>]

10. Renon H.; Prausnitz J.M. Local Compositions in Thermodynamic Excess Functions for Liquid Mixtures. *AIChE J.* 1968;14(1):135–144. <https://doi.org/10.1002/aic.690140124>
11. Rolemberg M.P.; Krahenbuhl M.A. Vapor-Liquid Equilibria of Binary and Ternary Mixtures of Benzene, Cyclohexane, and Chlorobenzene at 40 kPa and 101.3 kPa. *J. Chem. Eng. Data.* 2001;46(2):256–260. <https://doi.org/10.1021/je000059l>
12. Saito S. Separation of hydrocarbons. Asahi Garasu Kogyo Gijutsu Shorekai Kenkyu Hokoku. 1969;15:397–407. <http://www.ddbst.com/en/EED/VLE/VLE%20Hexane%3Bp-Xylene.php>, <http://www.ddbst.com/en/EED/VLE/VLE%20Benzene%3Bp-Xylene.php>
13. Silva L.M.C., Mattedi S., Gonzalez-Olmos R., Iglesias M. Azeotropic behavior of (benzene + cyclohexane + chlorobenzene) ternary mixture using chlorobenzene as entrainer at 101.3 kPa. *J. Chem. Thermodynamics.* 2006;38:1725–1736. URL: <http://www.repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/6341>
14. Skjold-Jorgensen S., Kolbe B., Gmehling J., Rasmussen P. Vapor-Liquid Equilibria by UNIFAC Group Contribution. Revision and Extension. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* 1979;18(4):714–722. <https://doi.org/10.1021/i260072a024>
15. Aznar M., Telles A.S. Prediction of electrolyte vapor-liquid equilibrium by UNIFAC-Dortmund. *Braz. J. Chem. Eng.* 2001;18(2):127–137. <https://doi.org/10.1590/S0104-66322001000200001>
16. Luo W., Wang Q., Fu L., Deng W., Zhang X., Guo C. New Group-Interaction Parameters of the UNIFAC Model: Aromatic Carboxyl Binaries. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2011;50(7):4099–4105. <https://doi.org/10.1021/ie101934j>
17. Frolkova A.V., Zakharova D.S., Frolkova A.K., Balbenov S.A. Liquid-liquid and liquid-liquid-liquid equilibrium for ternary system water–acetonitrile–cyclohexene at 298.15 K. *Fluid Phase Equilibria.* 2016;408:10–14. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.06.039>
18. Frolkova A.V., Ososkova T.E., Frolkova A.K. Thermodynamic and Topological Analysis of Phase Diagrams of Quaternary Systems with Internal Singular Points. *Theor. Found. Chem. Eng.* 2020;54(3):407–419. <https://doi.org/10.1134/S0040579520020049>
19. Myagkova T.O., Chelyuskina T.V., Frolkova A.K. The special features of the phase behavior of multicomponent biazotropic systems. *Russ. J. Phys. Chem.* 2007;81(6):841–846. <https://doi.org/10.1134/S0036024407060027>
20. Zhuchkov V.I., Frolkova A.K., Nazanskiy S.L. Experimental research and mathematical modeling of vapor-liquid equilibrium in the ternary benzene – hexafluorobenzene – dimethyl sulfoxide system. *Russ. Chem. Bull.* 2018;67(2):200–205. <https://doi.org/10.1007/s11172-018-2059-x>

Об авторах:

Фролкова Анастасия Валериевна, к.т.н., доцент, кафедра химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: frolkova_nastya@mail.ru. Scopus Author ID 12782832700, ResearcherID N-4517-2014, <https://orcid.org/0000-0001-5675-5777>

Фертикова Вероника Геннадьевна, студент магистратуры кафедра химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: fertikova1998@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5450-5846>

Рытова Елена Вячеславовна, к.т.н., заведующий лабораторией, кафедра химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: erytova@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9244-5319>

Фролкова Алла Константиновна, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: frolkova@gmail.com. ResearcherID G-7001-2018, Scopus Author ID 35617659200, <https://orcid.org/0000-0002-9763-4717>

About the authors:

Anastasiya V. Frolkova, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: frolkova_nastya@mail.ru. Scopus Author ID 12782832700, ResearcherID N-4517-2014, <https://orcid.org/0000-0001-5675-5777>

Veronica G. Fertikova, Student, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: fertikova1998@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5450-5846>

Elena V. Rytova, Cand. Sci. (Eng.), Head of the Laboratory, Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: erytova@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9244-5319>

Alla K. Frolkova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: frolkova@gmail.com. Scopus Author ID 35617659200, ResearcherID G-7001-2018, <https://orcid.org/0000-0002-9763-4717>

Поступила: 21.10.2021; получена после доработки: 01.11.2021; принята к опубликованию: 20.11.2021.
The article was submitted: October 21, 2021; approved after reviewing: November 01, 2021; accepted for publication: November 20, 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/10.32362/2410-6593-2021-16-6-465-475>



УДК 615.28

REVIEW ARTICLE

Microfluidic method as a promising technique for synthesizing antimicrobial compounds

Anh C. Ha^{1,2,@}

¹Faculty of Chemistry, Ho Chi Minh City University of Technology (HCMUT), 268 Ly Thuong Kiet Street, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Linh Trung ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam

@Corresponding author, e-mail: hcanh@hcmut.edu.vn

Abstract

Objectives. The study aimed to analyze the current antiseptics and disinfectants, explore the possibility of synthesizing various antiseptics including oligohexamethylene guanidine hydrochloride (OHMG-HC) using microfluidic technology, and investigate the main synthesis parameters affecting the properties of the resulting product.

Methods. This article presented a review of literature sources associated with investigations of antimicrobial resistance, the uses of agents based on polyhexamethylene guanidine hydrochloride, oligohexamethylene guanidine hydrochloride, and other salts, obtained using modern synthesis technologies with microreactors.

Results. The relevance of developing production technologies for the “OHMG-HC branched” substance was determined. The microfluidic method for the synthesis of polymers, and its application prospects for obtaining the target substance were compared with the existing methods. Advantages of the microfluidic method were indicated.

Conclusions. Microreactor technologies allow for more accurate control of the conditions of the polycondensation reaction of the starting monomers and increase the yield and selectivity of the oligomers obtained, leading to an increase in the product purity and process efficiency, in contrast with other known methods. The use of microreactor technologies for the synthesis of branched oligohexamethylene guanidine hydrochloride products is a promising strategy.

Keywords: antiseptic, disinfectant, alkylene guanidines, oligohexamethylene guanidine hydrochloride, microfluidic technologies, microreactor

For citation: Ha A.C. Microfluidic method as a promising technique for synthesizing antimicrobial compounds. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):465–475. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-465-475>

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Микрофлюидный метод как перспективная технология для синтеза антимикробных соединений

А.К. Ха^{1,2,@}

¹Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина, 268 Ли Тхыонг Кьет ул., г. Хошимин, Вьетнам

²Вьетнамский национальный университет, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам

@ Автор для переписки, e-mail: hcanh@hcmut.edu.vn

Аннотация

Цели. Цель исследования – проанализировать применяющиеся антисептики и дезинфектанты, рассмотреть возможность синтеза различных антисептиков и отдельно синтеза олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида (ОГМГ-ГХ) с применением микрофлюидной технологии, а также изучить основные параметры синтеза, влияющие на характеристики получаемого продукта.

Методы. Представлен обзор литературных источников, связанных с исследованиями антимикробной резистентности, применением средств на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида, олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида, а также других солей, полученных современными технологиями синтеза с использованием микрореакторов.

Результаты. Определена актуальность разработки технологии получения субстанции «ОГМГ-ГХ разветвленный». Рассмотрены существующие способы получения субстанции и их недостатки. Также рассмотрен микрофлюидный способ синтеза полимеров, его достоинства и перспективы его использования для получения целевой субстанции.

Выводы. Микрореакторные технологии позволяют более точно контролировать условия реакции поликонденсации исходных мономеров и повышать выход и селективность полученных олигомеров, что приводит к повышению чистоты продукта и эффективности процесса, в отличие от других известных способов. Использование микрореакторных технологий для синтеза разветвленных продуктов гидрохлорида олигогексаметиленгуанидина является перспективной стратегией.

Ключевые слова: антисептик, дезинфектант, алкиленгуанидины, олигогексаметиленгуанидина гидрохлорид, микрофлюидные технологии, микрореактор

Для цитирования: Ha A.C. Microfluidic method as a promising technique for synthesizing antimicrobial compounds. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):465–475. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-465-475>

INTRODUCTION

Currently, one of the most important global problems is the progressive resistance of pathogenic microorganisms to applied biocidal drugs, and special measures are being developed to combat this problem [1]. Approximately 50000 people die annually from infectious diseases caused by antimicrobial-resistant microbes in Europe and the United States, with this number reaching hundreds of thousands in developing countries.

The resistance of microorganisms is manifested by the presence of structural polymers in their cell membrane, e.g., peptidoglycan. Peptidoglycan provides mechanical strength and structure to the cell, as well as thickness and shape, which depend on the type of peptidoglycan.¹ To protect their cytoplasmic membrane, gram-positive bacteria possess a thick layer of peptidoglycan, while gram-negative bacteria possess inner and outer membranes surrounding a relatively thin peptidoglycan matrix and periplasmic space. There are components associated with both types of cell walls that limit the ability of antibiotics and antiseptics to penetrate these structures (efflux pumps that remove toxins, protective enzymes (e.g., β -lactamases), and complex carbohydrate networks). In general, the resistance of microorganisms can be divided into two types. The first is antibiotic tolerance, i.e., where a cell under the influence of chemical action reduces its growth and metabolism or inactivates the targets of the antibacterial drug. Antibiotic tolerance is not inherited, but is developed under certain external conditions, where part of the population evolve into persistent forms with multiple tolerance. The second type is antibiotic resistance, in which the targets are modified, destroyed, released from the cell, or rendered inaccessible because of the decrease in the cell membrane permeability. This decrease in cell permeability is the nonspecific resistance mechanism that leads to the development of multidrug resistance. This resistance information is transmitted at the genetic level and is an invariable trait in particular species [2]. Furthermore, this resistance problem is aggravated by the enclosure of most pathogenic bacteria in biofilms, which create an additional barrier for antimicrobial agents [3]. The biofilm contains a cellular component—one or several cultures of bacteria—and an extracellular matrix containing polysaccharides, glycopeptides, nucleic acids, and lipids in its structure [4].

In addition to antibiotic resistance, the resistance of pathogenic microflora to disinfectants is attracting significant concern. According to a study [5], several microorganisms exhibit resistance to the ubiquitous chlorhexidine, as evidenced by the increased value of the minimum inhibitory concentration. Healthcare-associated infections (HAIs) pose a threat to patients in hospitals. The inappropriate use of antibacterial agents by medical institutions has led to the rapid development of multidrug resistance. According to expert forecasts, the mortality rate associated with HAI will increase annually, if effective measures to combat resistance are not developed. There are various/different routes for solving this problem, from reducing the use frequency of antibiotics and replacing them with antiseptics [6–9] to, of course, exploring and implementing new antimicrobial agents that meet modern requirements.

The development of new antibacterial agents is a long and complex process, which is why large companies are wary of investing in this area. The results of screening new compounds against a group of ESKAPE pathogens characterized by significantly high resistance have been reported, and not a single compound was found to be active against gram-negative organisms. Many compounds that exhibit good whole cell activity have been found to be cytotoxic to mammals. In this regard, the development of new and effective antibiotics requires an in-depth study of the mechanisms of cell permeability, point mutations using molecular modeling, and other innovative methods; unfortunately, these require high material costs that may be unjustified [10].

Regarding the above information, it is necessary to review the antiseptics currently in use, considering the advantages and disadvantages of each of the presented classes.

TYPES OF ANTISEPTICS

The current classes of antiseptics can be categorized as follows.

Oxygen-active compounds (hydrogen peroxide, sodium percarbonate, peracetic and performic acids, and others). The biocidal effect is manifested by the released active oxygen. The representatives of this class have several disadvantages, namely toxicity, the ability to cause burns, and high cost².

Chloractive compounds (bleach, chloramines, sodium and lithium hypochlorites, and others). The antimicrobial action is effected by the released

¹ The Review on Antimicrobial Resistance, 2014. Available from URL: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (accessed March 27, 2021).

² Policy for the Control of Multi-Resistant gram Negative Bacteria. NHS, The document for the development and management of UHSM-wide policy or procedural documents. Available from URL: <http://mft.nhs.uk> (accessed March 30, 2021).

chlorine. These compounds are economical and effective against many groups of microorganisms; however, they exhibit high toxicity [11, 12].

Aldehydes (glutaraldehyde, succinic aldehyde, formaldehyde, glyoxal, and others). Most representatives of this group are toxic and exert allergenic, carcinogenic, mutagenic effects; further, they cause diseases of the skin, mucous membranes, internal organs [13, 14].

Alcohols (ethanol, 2-propanol, and others). For the manifestation of antiseptic properties, the concentrations of ethanol and isopropanol must be above 70% and 60%, respectively. Alcohols are fire hazardous substances and can have a narcotic effect [15].

Phenol and its derivatives have a film-forming effect, which accounts for their prolonged action. However, the representatives of this group are overly toxic [16].

Iodine compounds. They consist of iodine-carrier complexes, which allow the release of iodine. The main disadvantages of these compounds are their weak sporicidal effect and the ability to cause burns [17].

Alkylamines. Here, the biocides are primary, secondary, and tertiary amines. Although they influence most microorganisms, they do not exert any sporicidal effect. Thus, as a rule, they are used in combined composition [18].

Quaternary ammonium compounds (QACs) are widely used in practice and meet safety requirements. However, they have a narrow spectrum of action, which manifests in the absence of proper action against spores, simple viruses, gram-negative bacteria, and mycobacteria. Additionally, QACs are inactivated by negatively charged surfactants. Therefore, this group can be used in a combined composition with guanidines, amines, and aldehydes. In this combination, they are effective against both non-enveloped and enveloped viruses [19, 20].

Guanidines. An important advantage of guanidine derivatives is their propensity for prolonged action. These compounds have a wide spectrum of activity, including against bacteria from the ESKAPE group [21] and viruses [22], as well as low toxicity to humans and animals [23]. Compared to other compounds, guanidine derivatives are promising and have practically no drawbacks; therefore, their use as alternatives to antibiotics and antiseptics that have lost their relevance due to resistance is recommended.

GUANIDINE DERIVATIVES

Guanidine derivatives are referred to as cationic surfactants. For most guanidines, the main targets are important biogenic compounds and cell biopolymers,

which have a high affinity for nitrogenous bases, such as pyridines and xanthenes. There are two interaction mechanisms for binding with the targets: 1) by metabolite substitution and 2) competitive antagonism with normal metabolites [24]. In general, the action mechanism of guanidine derivatives is initiated by the protonation of guanidine, followed by the formation of a cation (Fig. 1), in which the positive charge is evenly distributed among all nitrogen atoms [25].

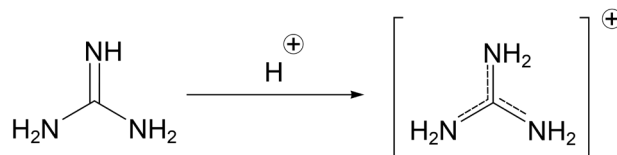


Fig. 1. Guanidinium cation formation.

The subsequent processes are as follows. Upon adsorption on the negatively charged surface of the cell membrane of bacterial cells, guanidine polycations block important vital processes, such as respiration, nutrition, and the transport of metabolites through the bacterial cell wall. Further diffusion of antiseptic macromolecules through the cell wall causes irreversible damage to the cytoplasmic membrane, nucleotide, and cytoplasm. This process depends on many factors, including the magnitude of the surface activity, lipophilicity, water solubility, and the molecular volume of the guanidine derivative molecule. The binding of guanidine derivatives with acid phospholipids, proteins of the cytoplasmic membrane, leads to its rupture. Subsequently, the blockage of the respiratory system, loss of pathogenicity, and collapse of the microbial cell occur [26].

Among the derivatives of guanidine are compounds with polymeric and oligomeric structures, containing fragments of various guanidine derivatives. The advantages of polyguanidines, which are applied in the form of salts of various acids, enable their application as biocidal agents in various fields.

Polyguanidines and their derivatives. The prominent representatives of this class of compounds are polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PHMG-HC) and PHMG phosphate (Figs. 2a and 2b). The spectrum of antimicrobial activity of PHMG-HC covers gram-positive and gram-negative bacteria, aerobic and anaerobic bacteria, spore-forming bacteria, mycobacteria, and viruses. Despite its wide spectrum, PHMG-HC is hypoallergenic and has low toxicity [27, 28]; it can also be used in conjunction with other biocidal components, e.g., as a skin antiseptic [29, 30] or in solid dosage form [31]. The antifungal activity of PHMG-HC enables its application for conservation [32] and as an effective sporicidal tool for combating bacterial spores and nosocomial infections [33]. This compound can be applied as a component of composite nanofibers based on chitosan and polyethylene oxide [34].

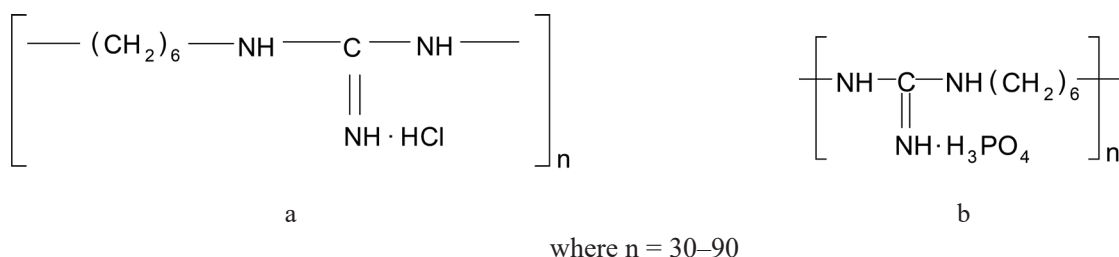


Fig. 2. Structural formulas of polyguanidine derivatives: (a) PHMG-HC and (b) PHMG phosphate.

Phosphate PHMG, similar to PHMG-HC, is synthesized by incorporating an acid anion into the structure of PHMG. In preclinical studies, this salt has exhibited increased antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, as well as fungi [35]. Fungicides based on PHMG phosphate can be formulated for use in dental practice [36, 37].

In addition to PHMG-HC and PHMG phosphate, other salts of this guanidine derivative can be used in practice. Gluconate and sulfate PHMG are employed for the treatment of infectious diseases of the gastrointestinal tract; hydrosuccinate PHMG, for ophthalmic diseases, particularly conjunctivitis [38]; and stearate and myristate PHMG, for use as biocidal additives [39, 40]. In addition, PHMG can be used in combination with chitosan [41], since this combination has good biocidal activity against gram-positive bacteria.

According to the literature [42, 43], the salts of PHMG can be widely used in medicine and pharmacy. In particular, the oligomeric analogs of PHMG, namely oligoguanidines, are known for their biocidal activity and low toxicity.

Branched oligoguanidines have significantly lower toxicity and pronounced bactericidal and antiviral activities compared with polymer analogs with linear structures [44, 45]. This confirms their application potential as active ingredients in the development of antibacterial drugs. A well-known representative of oligoguanidines is oligohexamethylene guanidine hydrochloride (OHMG-HC), the structural formula of which is shown in Fig. 3.

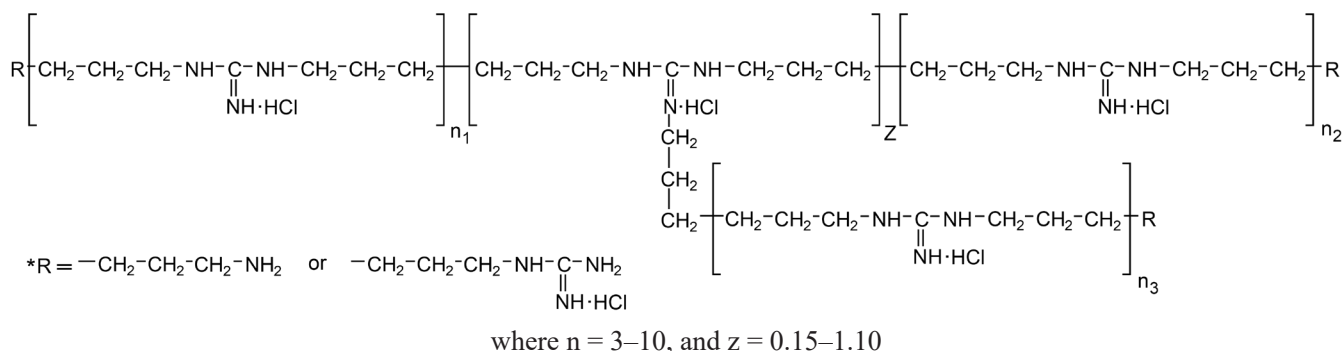


Fig. 3. Structural formula of branched OHMG-HC.

PREPARATION OF POLYGUANIDINES AND THEIR DERIVATIVES

Polyguanidines and their derivatives are obtained mainly in bulk reactors under different conditions, e.g., by the interaction of melts of guanidine hydrochloride (GHC), formed, in turn, from dicyandiamine and ammonium chloride, and hexamethylenediamine (HMDA) at 180°C, followed by heating to 240°C [46]. The disadvantages of this method are the impurities introduced by the initial highly toxic substances and the sublimation of HMDA at high temperatures. Later, a method was proposed for obtaining these compounds at relatively low temperatures by the fusion of GHC and HMDA in the presence of polyethylene glycol (PEG) [47]. However, with this method, it was impossible to achieve the required degree of purity and activity of the product. Preparation methods involving the stepwise heating of a suspension obtained by adding crystalline GHC to molten HMDA, followed by stirring and heating, have been reported. Although these methods allow one to obtain the final product with a sufficient degree of purity, the compound obtained has a wide molecular weight distribution, which negatively affects its antibacterial properties [48]. A preparation method has been reported, in which pre-crushed dicyanamide and ammonium chloride are fused at 200°C in the first stage, after which the melt is transferred to the second reactor, where the HMDA melt is gradually introduced at temperatures of 170–200°C. The disadvantage of this method is the presence of melamine in the product, which is formed by the thermal transformation

of dicyandiamide [49]. A synthesis method using equimolar amounts of HMDA and GHC has also been reported. Using this method, various derivatives with trilinear and cyclic or branched structures can be obtained (Fig. 4).

The main disadvantage of this method is the large number of products, which complicates the isolation of any particular compound.

Branched oligomers are obtained by the interaction of HMDA and GHC in the melt, in molar ratios of 1.0:1.0 to 1.0:1.2, at temperatures of 180–230°C, with a residence time in the range of 3–12 h [45].

In general, the existing methods for the synthesis of polyguanidines and their derivatives in bulk reactors have several disadvantages. In such methods, the heat- and mass-transfer rates are inadequate. This induces temperature and concentration anisotropies, which subsequently affect the molecular weight characteristics of the compound. Furthermore, large-volume reactors require a more sophisticated design to ensure explosion and fire safety, which leads to an increase in the process cost and the cost of the final product. Alternatively, one can consider the production of polyguanidines and their derivatives using microfluidic hardware.

MICROREACTOR TECHNOLOGIES

Historical development of microreactor technology

The first solid publications on the possibilities of using microfluidic technologies appeared in the second half of the 20th century. Among others, it is possible to highlight the manufacture and testing of

a gas chromatograph based on a microcircuit [50] and research carried out in the field of miniature analytical systems, which aroused the greatest interest in this area of technology [51]. The development became possible thanks to advances in the field of microelectronics, which became the prototypes of future microreactors.

A great contribution to the study of microfluidic technologies was made by the staff of the Massachusetts Institute of Technology (USA), as well as by scientists from the Mainz Institute of Microtechnology (Fraunhofer Institute for Microtechnology and Microsystems) (Germany) [52, 53].

Currently, microfluidic technologies are actively developing, the possibility of their implementation in the production of various substances and compounds is under discussion.

Technological principles of microreactor hardware operation

Microfluidics includes devices, systems, and methods for controlling fluid flows with characteristic length scales that are in the range of micrometers, and reaction volumes are in the range from nanoliter to microliter [54]. Microfluidic systems exhibit properties that are fundamentally different from generally known concepts of the behavior of liquids. Fluid flow will be driven by viscous forces and pressure gradients with low moment of inertia and thus inertial effects. The result is a laminar flow without turbulence. One of the parameters is the Reynolds number (Re), which is the ratio of inertial forces to viscous forces. At large Re, inertial forces prevail, and at small Re, viscosity

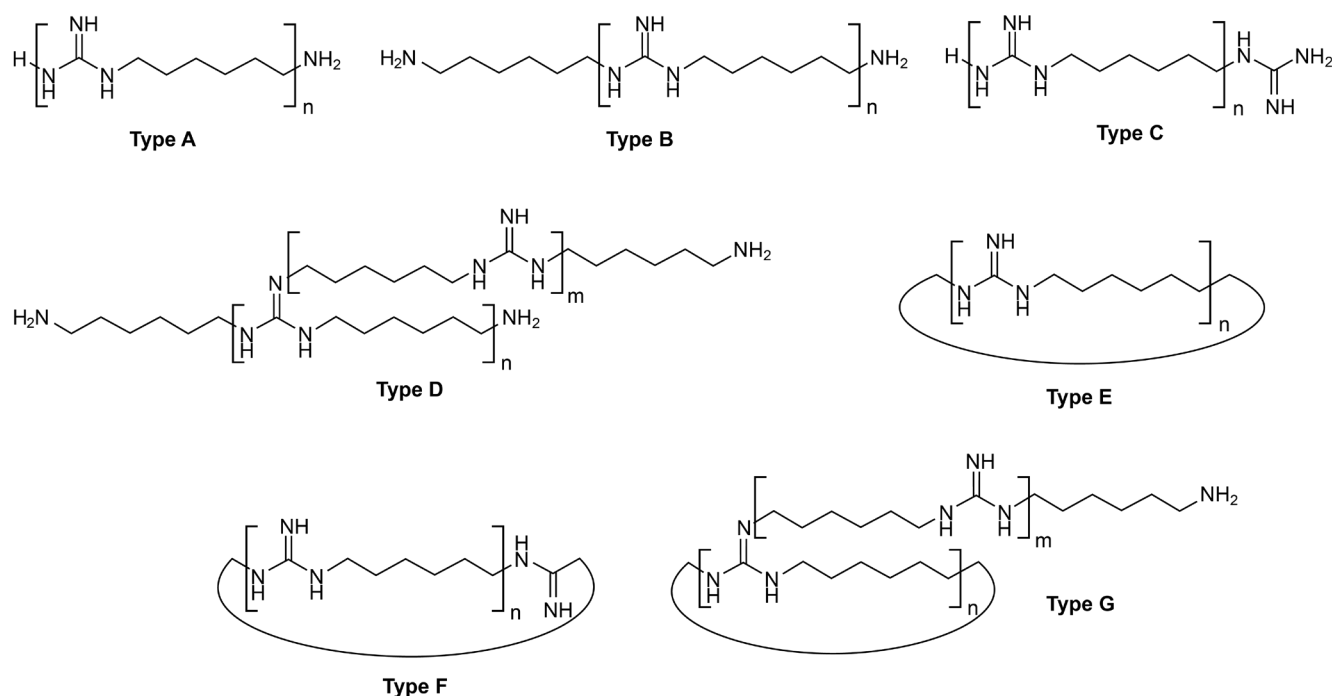


Fig. 4. Polyguanidine derivatives formed during synthesis:
A, B, C (linear); D (branching); E, F (cyclic); G (cyclic branching).

forces prevail. Consequently, a decrease in the channel size has the same effect on the behavior of the liquid in terms of Re as an increase in the viscosity of the solution. In most microfluidic systems, the Re value for fluxes is much less than ten, and often less than one. With such a laminar fluid flow, the velocity at the center of the capillary is greater than at its walls due to the parabolic velocity profile [55], which leads to a nonuniform velocity distribution over the fluid flow. This adjusts, for example, the dwell time is distributed, which can reduce the yield and selectivity. However, the undeniable advantage is the absence of gradients of both concentration and temperature relative to volume and time.

It is also worth noting the high surface-to-volume ratio and small diffusion distances, which leads to a reduction in the diffusion time of particles, an increase in conversion, and the overall efficiency of the process [56]. One of the consequences of laminar flow is the fact that the mixing of molecules in a liquid is solely due to molecular diffusion. This can be a significant advantage when mixing in a particular process is undesirable. Diffusion plays an important role in the processes of mass transfer; in microreactor technologies, the diffusion distance is small.

The difference in the physical behavior of microscopic and macroscopic systems makes it possible to create functions that are difficult or even impossible to obtain on a macroscopic scale; therefore, it is necessary to strive for the development of microfluidic systems, proceeding from the design rules, considering the peculiarities of fluid physics, mechanics and diffusion in a confined space [57].

The advantage of using microreactor devices is associated with thermal processes and mass transfer. The large surface area to volume ratio ensures thermal uniformity in the reactor and fast heat transfer between the device and the liquid contained in it, which determines the high energy efficiency of the process [58]. Microreactor technologies make it possible to adjust the process temperature in a shorter time compared to bulk reactors. It should be noted that the use of microreactor technologies has a special economic advantage, since small volumes of expensive reagents are used, since the work is carried out with a minimum amount of substance [59].

Microfluidic reactors have intrinsic properties that enhance the safety of potentially hazardous reactions. Small instantaneous volumes mean that reactions involving toxic or explosive intermediates can be carried out safely [60]. In addition, the high surface area to volume ratio inside the channel allows rapid heat transfer during exothermic reactions [59].

In microreactors, the degree of control over the conditions allows the product to be selectively produced

with high accuracy [61]. This has several advantages: cleaning can be less stringent, more technologically simpler. During the synthesis, the reagents are continuously fed into the microreactor, and at the end of the process they are immediately separated from the initial mixture, which makes it possible to simplify the process itself, less time is required for the reaction to proceed, and more accurate process control can be provided.

As mentioned earlier, heat transfer in microfluidic reactors becomes more efficient as the reaction volumes decrease, that is, the amount of energy consumed to raise the temperature by one degree can be made very small, which is beneficial from an environmental point of view [59].

It is often claimed that microfluidic reactors allow “faster reactions” than bulk reactor reactions. It is noted that the product yield in microfluidic reactors is higher than in similar processes using bulk reactors [62].

An important advantage is that when glass or polymer parts are used, the uncontrolled decomposition of reaction mixtures at the reaction temperature is leveled [63].

Application of microreactor technologies in the chemical industry

Currently, microreactor technologies find their application in fine chemical technology, the synthesis of organic, inorganic and polymer particles, pigments, emulsions, in steam reforming. Since microfluidic reactors can be used in organic chemistry, they must be resistant to the action of various solvents, acids, bases, oxidants and reducing agents. It is important to maintain performance between -78 and 300°C . It should also be possible to carry out the initial purification of the reaction, for example, by extraction [59]. Thus, microreactors are actively used in carrying out a wide variety of reactions in compliance with all the above requirements, for example, in high-temperature processes, reactions with unstable intermediates that are difficult to scale with traditional synthesis methods, and reactions involving hazardous or toxic reagents, which in turn can be converted into a safer product [64]. In [59] it was indicated that microreactors are used in glycosylation reactions, Paal–Knorr synthesis, and for fluorination and perfluorination of organic compounds. The use of microfluidic reactors for multiphase processes [65] gives clear advantages over traditional methods (higher surface area to volume ratio).

Microfluidic technologies are also actively used to carry out various types of polymerization. In all examples of using microreactor technologies for carrying out polymerization reactions, a decrease in the polydispersity coefficient and an increase in yield are noted due to efficient heat transfer and a larger specific surface area. These advantages make it possible to

achieve a homogeneous chemical process and, as a result, to increase the homogeneity of the product. In [65], the product obtained in a microreactor had a lower viscosity compared to the product obtained in an ordinary batch reactor, while their other characteristics are comparable. In [67, 68], the polymers obtained in a microreactor tended to be branching, which was explained by the short diffusion path and the accelerated mass transfer during this. Another example illustrates how microfluidic devices can be used with aqueous solutions and with melts. As a result, a high selectivity of the process was achieved along with a low content of impurities [69].

Industrial research has led to the development of methods aimed at creating reliable microfluidic reactors with production facilities on an industrial scale. One of the important advantages of microfluidic reactors over traditional manufacturing methods is the ease of scaling up. Any microreactor can be used both for laboratory research and for industrial production [70]. The use of microfluidic reactors could also open new synthetic pathways for industry.

Microfluidic hardware in drug development and manufacturing

Microreactors have become more and more important over time in the pharmaceutical formulation industry due to their improved properties over batch reactors. It has been suggested [71] that chemicals, especially drugs, could be produced in miniature factories at points of use rather than in large factories.

Over the past few years, drip microfluidic systems have been widely used in drug discovery research. Microfluidic technologies enable very high throughput analyzes (up to thousands of samples per second). Drug screening, high-throughput analysis is one of the most exciting possibilities of microfluidic technology.

The use of microfluidic systems as a valuable tool for the discovery of new drugs is of great interest. Compared to equivalent bulk reactions, reactions carried out in a microreactor consistently give cleaner products in a much shorter time. Roberge *et al.* [72] believe that up to 50% of reactions in the fine chemical or pharmaceutical industries can benefit from a continuous process based mainly on microreactor technology, and for the majority (44%) a microreactor will be the preferred reaction device. After optimization of the microreactor, it can be easily introduced into industry [73].

Many large pharmaceutical companies, including Roche and Pfizer (USA), are investing in capillary microfluidic technologies for drug development. RainDance Technologies (Billerica, MA, USA) has developed commercial drip microfluidic systems that enable targeted DNA sequencing and digital PCR.

They announced a collaboration with Roche for a simple and cost-effective study of drug absorption, distribution, metabolism and excretion [74].

Microreactors are used in the synthesis of various drugs, for example, ibuprofen [75, 76] or an HIV protease inhibitor [77]. Using microfluidic technology, an antitumor drug docetaxel with an increased content of a hydrophobic active substance with optimal physicochemical characteristics is obtained [78].

Directions for the development of microfluidic technologies

The field of microfluidics is evolving and, until recently, was largely technology-driven. The focus was on the development of new functional components (pumps, valves, and new economical production technologies), as well as their functional demonstration. A wide range of components and manufacturing technologies are currently available, and while new technologies are emerging at a rapid pace, the focus in the future is likely to shift toward implementation, i.e., existing technologies will be transformed for new applications. Undoubtedly, microfluidics will play a critical role in the drug discovery process to develop drugs with ever-improving quality [57].

CONCLUSIONS

The fight against the resistance of pathogenic microflora to antibiotics requires special measures. One strategy involves reducing the use frequency of antibiotics and replacing them with antiseptic drugs everywhere. Antiseptics, as a rule, are obtained using volumetric reactors, which have drawbacks that affect the quality of the target compound. Microreactor technologies, considering their many advantages, are considered suitable alternatives. This article describes the advantages of microreactor systems over volumetric reactors and testifies to the expediency of their application in polycondensation and polymerization reactions. Thus, it can be concluded that microreactor technologies are applicable in the synthesis of promising polyguanidines and their derivatives. The proposed method allows for more accurate control of the conditions of the polycondensation reaction of the starting monomers. In addition, microreactor technologies can increase the yield and selectivity of the oligomers obtained, leading to an increase in the product purity and process efficiency, in contrast with other known methods.

Acknowledgments

We acknowledge the support of time and facilities from Ho Chi Minh City University of Technology (HCMUT), VNU-HCM for this study.

The author declares no conflicts of interests.

REFERENCES

1. Tsimmerman Ya.S. The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy and prospects for *Helicobacter pylori* eradication. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russ. J.)*. 2013;91(6):14–20 (in Russ.).
2. Cabeen M.T., Jacobs-Wagner C. Bacterial cell shape. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005;3(8):601–610. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1205>
3. Silhavy T.J., Kahne D., Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010;2:a000414. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>
4. Russell A.D. Bacterial Spores and Chemical Sporicidal Agents. *Clin. Microbiol. Rev. Apr.* 1990;3(2):99–119. <https://doi.org/10.1128/CMR.3.2.99>
5. Bowler P.G. Antibiotic resistance and biofilm tolerance: a combined threat in the treatment of chronic infections. *J. Wound Care.* 2018;27(5):273–277. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.5.273>
6. Stewart P.S., Franklin M.J. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008;6(3):199–210. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1838>
7. Kvashnina D.V., Kovalishena O.V. Prevalence of microbial resistance to chlorhexidine: a systematic review and analysis of regional monitoring. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine.* 2018;3(1):63–71 (in Russ.).
8. Akimkin V.G., Tutel'yan A.V. Current directions of scientific researches in the field of infections, associated with the medical care, at the present stage. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO = Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2018;4(4):46–50 (in Russ.).
9. Kultanova E.B., Turmukhambetova A.A., Kalieva D.K., Mukhamedzhan G.B. Nosocomial infections: a public health problem (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta (Vestnik KazNMU).* 2018;1(1):46–49 (in Russ.).
10. Exner M., et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? *GMS Hyg. Infect. Control.* 2017;12:Doc.05. <http://doi.org/10.3205/dgkh000290>
11. Privol'nev V.V., Zubareva N.A., Karakulina E.V. Topical therapy of wound infections: antiseptics or antibiotics? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(2):134–137 (in Russ.).
12. Tommasi R., Brown D.G., Walkup G.K., Manchester J.I., Miller A.A. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015;14(8):529–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4572>
13. Trombetta D., Saija A., Bisignano G., Arena S., Caruso S., Mazzanti G., Uccella N., Castelli F. Study on the Mechanisms of the Antibacterial Action of Some Plant α - β -unsaturated Aldehydes. *Letters in Applied Microbiology.* 2002;35:285–290.
14. Bakhir V.M., Vtorenko V.I., Leonov B.I., et al. Efficiency and safety of chemical solutions for disinfection, presterilization cleaning and sterilization. *Dezinfektsionnoe delo = Disinfection Affairs.* 2003;1(1):29–36 (in Russ.).
15. Larson E.L., Morton H.E. Alcohols. In: Block S.S. (Ed.). *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 4th Ed. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1991, pp. 191–203.
16. Aronson J.K. (Ed.). Phenols. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th Ed. Elsevier; 2016, pp. 688–692. ISBN 9780444537164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.01259-2>
17. Lobanov S.M. Evaluation of effectiveness of chlorine-containing disinfectant in case of disinfection of poultry farm objects. *Problemy veterinarnoi sanitarii, gigieny i ekologii = Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology.* 2011;2(6):49–51 (in Russ.).
18. Jumbelic M.I., Hanzlick R., Cohle S. Alkylamine antihistamine toxicity and review of Pediatric Toxicology Registry of the National Association of Medical Examiners. Report 4: Alkylamines. *Am J Forensic Med Pathol.* 1997 Mar;18(1):65–9. <https://doi.org/10.1097/00004333-199703000-00012>
19. Popov N.I., Volkovskii G.D., Michko S.A., Griganova N.V. Bionol test results. *Veterinariya = Veterinary.* 2005;2(2):12–14 (in Russ.).
20. Khudyakov, A.A. Effective disinfection and selection of a disinfectant. *Veterinariya = Veterinary.* 2010;2(2):18–22 (in Russ.).
21. Shestopalov N.V., Panteleeva L.G., Sokolova N.F., Abramova I.M., Lukichev S.P. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vyboru khimicheskikh sredstv dezinfektsii i sterilizatsii dlya ispol'zovaniya v meditsinskikh organizatsiyakh (Federal clinical guidelines for the selection of disinfection and sterilization chemicals for use in medical organizations)*. Moscow: 2015. 67 p. (in Russ.). https://www.dezsnab-trade.ru/media/content/information/rekomendaciy_po_viboru_dezsredstv.pdf
22. Gotovskii D.G., Fomchenko I.V. Evaluation of the toxicity and biocidal properties of the disinfectant “Estadez with 3–2–1.” *Uchenye zapiski UO VGAVM.* 2012;48(1):18–22 (in Russ.).
23. Morozova N.S., Korzhenevskii S.V., Telenev A.V. The disinfection of microorganisms in the problem of nosocomial infections. *Vestnik assotsiatsii.* 2001;3(3):15–17 (in Russ.).
24. Zhou Z., Wei D., Lu Y. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride shows bactericidal advantages over chlorhexidine digluconate against ESKAPE bacteria. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2015;62(2):268–274. <https://doi.org/10.1002/bab.1255>
25. Lysytsya A., Mandygra M. The Antiviral Action of Polyhexamethylene Guanidine Derivatives. *J. Life Sci.* 2014;8(1):22–26.
26. Shandala M.G., Fedorova L.S., Pankratova G.P., Efimov K.M., Dityuk A.I., Snezhko A.G., Bogdanov A.I. Hygienic substantiation of the development and use of polyguanidines as antimicrobial prophylactic agents means of the innovative class. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2015;94(8):77–81 (in Russ.).
27. Belushkina N.N., Ivanov A.A., Krjukov L.N., Krjukova L.Ju., Moskaleva E.Ju., Pal'tsev M.A., Posypanova G.A., Severin E.S., Severin S.E., Torgun I.N., Fel'dman N.B., Khomjakov Ju.N. 2,2,6,6-tetrakis-(trifluoromethyl)-4-ethylamino-5,6-dihydro-1,3,5-oxadiazine (synthazin), method of its synthesis and pharmaceutical composition based on thereof: Pat. 2203892 RF. Publ. 10.05.2003. (in Russ.).
28. Ivanov I.S., Shatalov D.O., Kedik S.A., Sedishev I.P., Beliakov S.V., Trachuk K.N., Komarova V.V. An effective method for preparation of high purity oligohexamethylene guanidine salts. *Fine Chemical Technologies.* 2020;15(3):31–38. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2020-15-3-31-38>
29. Vointseva I.I. *Poliguanidiny – dezinfektsionnye sredstva i polifunktsional'nye dobavki v kompozitsionnye materialy (Polyguanidines are disinfectants and multifunctional additives in composite materials)*. Moscow: LKMpress; 2009. 303 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9901286-2-0
30. Gembitskii P.A., Vointseva I.I. *Polimernyi biotsidnyi preparat poligeksametilenguanidin (Polymer biocidal preparation polyhexamethylene guanidine)*. Zaporozh'e: Poligraf; 1998. 42 p. (in Russ.).

31. Arzamastsev A.P., Popkov V.A., Krasnyuk I.I., Matyushina G.P., Zadereiko L.V., Abrikosova Yu.A. *Foaming composition for antiseptic treatment of the skin*: Pat. 2003102506 RF. Publ. 10.08.2004. (in Russ.).
32. Moksunov V.V., Shestopalov N.V. *Skin disinfection treatment agent*: Pat. 2521323 RF. Publ. 27.06.2014. (in Russ.).
33. Kukharenko O., Bardeau J.F., Zaets I., Ovcharenko L., et al. Promising low cost antimicrobial composite material based on bacterial cellulose and polyhexamethylene guanidine hydrochloride. *Eur. Polym. J.* 2014;60:247–254. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.09.014>
34. Wangkui W., Yin W. *Pharmaceutical formula and preparation method of polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PHMG)*: Pat. CN103705536A China. Publ. 09.04.2014.
35. Koffi-Nevry R., et al. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hydrochloride (PHMGH)-based disinfectant against fungi isolated from papaya (*Carica papaya* L.) fruit. *African J. Microbiol. Res.* 2011;5(24):4162–4169.
36. Oulé M.K., Quinn K., Dickman M., Bernier A.M., Rondeau S., Moissac D.D., Boisvert A., Diop L. Akwatan, polyhexamethylene-guanidine hydrochloride-based sporocidal disinfectant: a novel tool to fight bacterial spores and nosocomial infections. *J. Med. Microbiol.* 2012;61(10):1421–1427. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.047514-0>
37. Dilamian M., Montazer M., Masoumi J. Antimicrobial electrospun membranes of chitosan/poly(ethylene oxide) incorporating poly(hexamethylene biguanide) hydrochloride. *Carbohydrate Polymers.* 2013;94(1):364–371. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.01.059>
38. Vitt A., Sofrata A., Slizen V., et al. Antimicrobial activity of polyhexamethylene guanidine phosphate in comparison to chlorhexidine using the quantitative suspension method. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2015;14:36. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0097-x>
39. Vitt A., Gustafsson A., Ramberg P., Slizen V., Kazeko L. A., Buhlin K. Polyhexamethylene guanidine phosphate irrigation as adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odontol. Scand.* 2019;77(4):290–295. <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1541099>
40. Sklyanova Yu.A., Ushakov R.V., Kazimirskii V.A., et al. Experimental grounding of phogutsid (anavidin) application in stomatology. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN = Bul. VSNTS SB RAMS.* 2006;4(50):344–346 (in Russ.).
41. Kha K.A., Grammatikova N.E., Vasilenko I.A., Kedik S.A. Comparative in vitro Antibacterial Activity of Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride and Polyhexamethylene Guanidine Succinate. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2013;58(1–2):3–7 (in Russ.).
42. Guogang V. *Polyhexamethylene guanidine medicine for treating stomach disease and preparation method and application thereof*: Pat. CN105726491A China. Publ. 06.07.2016.
43. Khallyeva O.K., Dobysh V.A., Koktysh N.V., Belyasova N.A., Tarasevich V.A. Borne polyhexamethyleneguanidine salts. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii = Advances in Chemistry and Chemical Technology.* 2016;30(1):11–13 (in Russ.).
44. Dobysh V.A., Koktysh N.V., Belyasova N.A., Kornei V.V. Study of structure and properties of the triple polymer-metal complex chitosan—Cu(II)—polyhexamethyleneguanidine. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology.* 2017;7(1):31–38 (in Russ.).
45. Ivanov I.S., Shatalov D.O., Kedik S.A., Sedishev I.P., Grammatikova N.E., Aidakova A.V., Trachuk K.N., Zazykova E.I. Study of the effect of the pharmaceutical substance branched oligohexamethylene guanidine hydrosuccinate in relation to microorganisms. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(11–12):8–15 (in Russ.).
46. Kedik S.A., Sedishev I.P., Panov A.V., Zhavoronok E.S., Kha K.A. *Guanidine derivative based branched oligomers and disinfectant containing said oligomers*: Pat. RF 2443684C1. Publ. 27.02.2012. (in Russ.).
47. Safronov G.A., Gembitskii P.A., Kuznetsov O.Yu., Klyuev V.G., Kalinina T.A., Rodionov A.V. *Method of producing disinfecting agent*: Pat. SU-1616898 USSR. Publ. 30.12.1990.
48. Schmidt O. *Method for producing polyhexamethylene guanidine*: Pat. WO1999054291A1. Publ. 28.10.1991.
49. Popovkin V.V., Glukhov I.S., Antonov M.I. *Method of producing polyhexamethylene guanidine hydrochloride*: Pat. RF 2489452C1. Publ. 10.08.2013. (in Russ.).
50. Wei D., Ma Q., Guan Y., Hu F., Zheng A., Zhang X., Teng Z., Jiang H. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Mat. Sci. Eng.: C.* 2009;29(6):1776–1780. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.02.005>
51. Terry S.C. A gas chromatography system fabricated on a silicon wafer using integrated circuit technology. PhD. Dissertation: Stanford University. ProQuest Dissertations Publishing; 1975.
52. Manz A., Graber N., Widmer H.M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing. *Sensors and Actuators B.* 1990;1(1–6):244–248. [https://doi.org/10.1016/0925-4005\(90\)80209-I](https://doi.org/10.1016/0925-4005(90)80209-I)
53. Srinivasan R., et al. 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>
54. Ehrfeld W., Golbig K., Hessel V., Löw, H. & Richter T. Characterization of mixing in micromixers by a test reaction: Single mixing units and mixer arrays. *Ind. Eng. Chem. Res.* 1999;38(3):1075–1082. <https://doi.org/10.1021/ie980128d>
55. Stone H.A., Stroock A.D., Ajdari A. Engineering flows in small devices. Microfluidics toward a lab-on-a chip. *Annu. Rev. Fluid Mech.* 2004;36(1):381–411. <https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.36.050802.122124>
56. Reis M.H., Leibfarth F.A., Pitet L.M. Polymerizations in Continuous Flow: Recent Advances in the Synthesis of Diverse Polymeric Materials. *ACS Macro Lett.* 2020;9(1):123–133. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00933>
57. Ivanov I.S., Kedik S.A., Shatalov D.O., et al. The Prospects of Application of Microfluidics for Synthesis of Compounds from the Alkylene Guanidine Series. *Polym. Sci. Ser. D.* 2021;14(2):305–311. <https://doi.org/10.1134/S1995421221020088>
58. Pihl J., Karlsson M., Chiu D.T. Microfluidic technologies in drug discovery. *Drug Discov. Today.* 2005;10(20):1377–1383. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03571-3](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03571-3)
59. Schwalbe T., Autze V., Wille G. Chemical synthesis in microreactors. *CHIMIA. Int. J. Chem.* 2002;56(11):636–646. <https://doi.org/10.2533/00094290277679984>
60. Elvira K.S., Casadevall i Solvas X., Wootton R.C.R., DeMello A.J. The past, present and potential for microfluidic reactor technology in chemical synthesis. *Nature chemistry.* 2013;5:905–915. <https://doi.org/10.1038/NCHEM.1753>

61. Lee C.-C., *et al.* Multistep synthesis of a radiolabeled imaging probe using integrated microfluidics. *Science*. 2005;310(5755):1793–1796. <https://doi.org/10.1126/science.1118919>
62. Asai T., *et al.* Switching reaction pathways of benzo[b]thiophen-3-yl lithium and benzo[b]furan-3-yl lithium based on high-resolution residence-time and temperature control in a flow microreactor. *Chem. Lett.* 2011;40(4):393–395. <https://doi.org/10.1246/cl.2011.393>
63. Illg T., Hessel V., Lob P., Schouten J.C. Continuous synthesis of tert-butyl peroxyvalerate using a single-channel microreactor equipped with orifices as emulsification units. *ChemSusChem*. 2011;4(3):392–398. <https://doi.org/10.1002/cssc.201000368>
64. Vörös A., Baán Z., Mizsey P., Finta Z. Formation of Aromatic Amidoximes with Hydroxylamine using Microreactor Technology. *Org. Proc. Res. Dev.* 2012;16(11):1717–1726. <https://doi.org/10.1021/op300113w>
65. Zhang X., Stefanick S., Villani F.J. Application of Microreactor Technology in Process Development. *Org. Proc. Res. Dev.* 2004;8(3):455–460. <https://doi.org/10.1021/op034193x>
66. Marre S., Roig Y., Aymonier C. Supercritical microfluidics: Opportunities in flow-through chemistry and materials science. *J. Supercrit. Fluids*. 2012;66:251–264. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.11.029>
67. Narkevich I.A., Tarasov I.N., Golant Z.M., Alekhin A.V. Modern technologies for the synthesis of pharmaceutical substances: way to high-efficiency drug production. *Pharm. Chem. J.* 2016;49(11):760–764. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1366-5>
[Original Russian Text: Narkevich I.A., Tarasov I.N., Golant Z.M., Alekhin A.V. Modern technologies for the synthesis of pharmaceutical substances: way to high-efficiency drug production. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* 2015;49(11):36–40. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-36-40>]
68. 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(22):1820–1825. <https://doi.org/10.1002/marc.201100429>
69. Visaveliya N., Köhler J.M. Role of Self-Polarization in a Single-Step Controlled Synthesis of Linear and Branched Polymer Nanoparticles. *Macromol. Chem. Phys.* 2015;216(11):1212–1219. <https://doi.org/10.1002/macp.201500091>
70. Kuesters C.F., Stengel B.F., Benzinger W., Brandner J.J. *Microprocessing for preparing a polycondensate*: Pat. US9187574B2 Publ. 17.11.2015.
71. 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(25):7470–7477. <https://doi.org/10.1002/chem.200800707>
72. Fletcher P., Haswell S. Downsizing synthesis. *Chem. Brit.* 1999;35(11):38–41.
73. Roberge D.M., Durcy L., Bieler N., Cretton P., Zimmermann B. Microreactor technology: A revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries? *Chem. Eng. Technol.* 2005;28(3):318–322. <https://doi.org/10.1002/ceat.200407128>
74. Šalić A., Tušek A., Zelić, B. Application of microreactors in medicine and biomedicine. *J. Appl. Biomed.* 2012;10(3):137–153. <https://doi.org/10.2478/v10136-012-0011-1>
75. Wang Y., Chen Z., Bian F., Shang L., Zhu K., Zhao Y. Advances of droplet-based microfluidics in drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2020;15(8):969–979. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1758663>
76. Bogdan A.R., Poe S.L., Kubis D.C., Broadwater S.J., McQuade D.T. The Continuous-Flow Synthesis of Ibuprofen. *Angew. Chem.* 2009;121(45):8699–8702. <https://doi.org/10.1002/ange.200903055>
77. Snead D.R., Jamison T.F. A three-minute synthesis and purification of ibuprofen: pushing the limits of continuous-flow processing. *Angew. Chem.* 2014;54(3):983–987. <https://doi.org/10.1002/anie.201409093>
78. Pinho V.D., Gutmann B., Miranda L.S.M., de Souza R.O.M.A., Kappe C.O. Continuous Flow Synthesis of α -Halo Ketones: Essential Building Blocks of Antiretroviral Agents. *J. Org. Chem.* 2014;79(4):1555–1562. <https://doi.org/10.1021/jo402849z>
79. Poltavets Yu.I. *Method for obtaining polymeric antitumor particles in flow microreactor and lyophilisate based on them*: Pat. RF 2681933C1. Publ. 03.14.2019. (in Russ.).

About the author:

Anh C. Ha, PhD, Dr. Sci. in Chemical Engineering, Faculty of Chemical Engineering, Ho Chi Minh City University of Technology (268 Ly Thuong Kiet Street, District 10, Ho Chi Minh City, Vietnam); Vietnam National University Ho Chi Minh City (Linh Trung Ward, Thu Duc District, Ho Chi Minh City, Vietnam). E-mail: hcanh@hcmut.edu.vn. Scopus Author ID 56485522100, <https://orcid.org/0000-0001-7919-4028>

Об авторе:

Ань К. Ха, PhD, к.х.н., Химико-технологический факультет, Технологический университет Хошимина (268 Ли Тхьонг Кьет ул., Район 10, г. Хошимин, Вьетнам); Вьетнамский национальный университет Хошимина (Линь Чунг Уорд, Район Тхёк, г. Хошимин, Вьетнам). E-mail: hcanh@hcmut.edu.vn. Scopus Author ID 56485522100, <https://orcid.org/0000-0001-7919-4028>

Поступила: 18.10.2021; получена после доработки: 03.12.2021; принята к опубликованию: 13.12.2021.

The article was submitted: October 18, 2021; approved after reviewing: December 03, 2021; accepted for publication: December 13, 2021.

The text was submitted by the author in English.

Edited for English language and spelling by Enago, an editing brand of Crimson Interactive Inc.

БИОХИМИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ

BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489>



УДК 615.275.2

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Нокдаун клеточных генов *FLT4*, *Nip98* и *Nip205* как супрессор вирусной активности гриппа A/WSN/33 (H1N1) в культуре клеток A549

Е.А. Пашков^{1,2,@}, Е.Б. Файзулов², Е.Р. Корчевая², А.А. Ртищев²,
Б.С. Черепович², А.В. Сидоров², А.В. Поддубиков², Е.П. Быстрицкая²,
Ю.Е. Дронина^{1,3}, А.С. Быков¹, О.А. Свитич^{1,2}, В.В. Зверев^{1,2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, 119991 Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Минздрава России, Москва, 105064 Россия

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, 123098 Россия

@ Автор для переписки, e-mail: pashkov.j@yandex.ru

Аннотация

Цели. Оценка влияния подавления экспрессии клеточных генов *FLT4*, *Nip98* и *Nip205* на динамику репродукции вируса гриппа А в культуре легочных клеток человека А549.

Методы. Работа выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Россия). Вирусосодержащую жидкость отбирали в течение трех дней с момента трансфекции и заражения и оценивали интенсивность вирусной репродукции методами титрования по цитопатическому действию и в реакции гемагглютинации. Концентрацию вирусной РНК определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ). Для вычисления статистически значимых различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты. В клетках, обработанных малыми интерферирующими РНК (миРНК) к генам *FLT4*, *Nip98* и *Nip205*, отмечалось достоверное подавление экспрессии целевых генов и показателей вирусной репродукции (титр вируса, гемагглютинирующая активность, концентрация вирусной РНК) при коэффициенте множественности заражения, равном 0.1. Дополнительно было установлено, что подавление экспрессии целевых генов с помощью миРНК не приводит к значительному снижению выживаемости клеток. Вирусный титр в

клетках, обработанных миРНК FLT4.2, Nup98.1 и Nup205, на первые сутки был меньше в среднем на 1.0 lg, а на вторые и третьи – на 2.2–2.3 lg, по сравнению с клетками, обработанными неспецифической миРНК. При проведении ОТ-ПЦР-РВ отмечено достоверное уменьшение концентрации вирусной РНК с миРНК Nup98.1 (до 190 раз) и Nup205 (до 30 раз) на первые сутки, в 26 и в 29 раз на вторые и в 6 и 30 раз на третьи сутки, соответственно. Для миРНК FLT4.2 количество копий вирусной РНК уменьшилось в 23, 18 и 16 раз на первые, вторые и третьи сутки. Схожие результаты были получены при определении гемагглютинирующей активности вируса. Наиболее сильно, в 16 раз, гемагглютинирующая активность на третьи сутки снизилась в клетках, обработанных миРНК Nup205 и FLT4.2. В клетках, обработанных миРНК FLT4.1, Nup98.1 и Nup98.2, гемагглютинирующая активность уменьшилась в 8 раз.

Выводы. В ходе исследования были выявлены три клеточных гена (FLT4, Nup98 и Nup205), подавление экспрессии которых позволяет эффективно уменьшить вирусную репродукцию, а также получены оригинальные последовательности миРНК. Полученные результаты имеют важное значение для создания терапевтических и профилактических препаратов, чье действие основано на механизме РНК-интерференции.

Ключевые слова: вирус гриппа А, РНК-интерференция, ген, матричная РНК, малые интерферирующие РНК

Для цитирования: Пашков Е.А., Файзулов Е.Б., Корчевая Е.Р., Ртищев А.А., Черепович Б.С., Сидоров А.В., Поддубиков А.В., Быстрицкая Е.П., Дроница Ю.Е., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В. Нокдаун клеточных генов FLT4, Nup98 и Nup205 как супрессор вирусной активности гриппа А/WSN/33 (H1N1) в культуре клеток А549. *Тонкие химические технологии.* 2021;16(6):476–489. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489>

RESEARCH ARTICLE

Knockdown of *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* cellular genes as a suppressor for the viral activity of Influenza A/WSN/33 (H1N1) in A549 cell culture

Evgeny A. Pashkov^{1,2}, Evgeny B. Faizuloev², Ekaterina R. Korchevaya², Artem A. Rtishchev², Bogdan S. Cherepovich², Alexander V. Sidorov², Alexander V. Poddubikov², Elizaveta P. Bystritskaya², Yuliya E. Dronina^{1,3}, Anatoly S. Bykov², Oxana A. Svitich^{1,2}, Vitaliy V. Zverev^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991 Russia

²I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, 105064 Russia

³N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, 123098 Russia

@Corresponding author, e-mail: pashkov.j@yandex.ru

Abstract

Objectives. To evaluate the effect of cellular genes *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* on the reproduction of the influenza A virus in A549 human lung cancer cell line.

Methods. The work was carried out using the equipment of the center for collective use of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Russia). The virus-containing fluid was collected within three days from the moment of transfection and infection and the intensity of viral reproduction was assessed by viral titration and hemagglutination reaction. The viral RNA concentration was determined by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). To calculate statistically significant differences between groups, the nonparametric Mann–Whitney test was used.

Results. In cells treated with small interfering RNAs (siRNAs) targeted at *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* genes, a significant decrease in their expression and indicators of viral reproduction (virus titer, hemagglutinating activity, viral RNA concentration) was observed at a multiplicity of infection (MOI) = 0.1. Additionally, it was found that a decrease in the expression of target genes using siRNA does not lead to a significant decrease in cell survival. The viral titer in cells treated with siRNA *FLT4.2*, *Nup98.1*, and *Nup205* on the first day was lower by an average of 1.0 lg, and on the second and third days, by 2.2–2.3 lg, compared to cells treated with nonspecific siRNA. During real-time RT-PCR, a significant decrease in the concentration of viral RNA was observed with siRNA *Nup98.1* (up to 190 times) and *Nup205* (up to 30 times) on the first day, 26 and 29 times on the second day, and 6 and 30 times on the third day, respectively. For *FLT4.2* siRNA, the number of viral RNA copies decreased by 23, 18, and 16 times on the first, second, and third days. Similar results were obtained when determining the hemagglutinating activity of the virus. The hemagglutinating activity on the third day most strongly decreased in cells treated with siRNA *Nup205* and *FLT4.2* (16 times). In cells treated with siRNA *FLT4.1*, *Nup98.1*, and *Nup98.2*, hemagglutinating activity decreased by 8 times.

Conclusions. In the present study, three cellular genes (*FLT4*, *Nup98*, and *Nup205*) were identified—the decrease in the expression of which effectively suppresses viral reproduction—and the original siRNA sequences were obtained. The results obtained are important for creating therapeutic and prophylactic medication, whose action is based on the RNA interference mechanism.

Keywords: Influenza A virus, RNA interference, gene, messenger RNA, small interfering RNAs

For citation: Pashkov E.A., Faizuloev E.B., Korchevaya E.R., Rtishchev A.A., Cherepovich B.S., Sidorov A.V., Poddubikov A.V., Bystritskaya E.P., Dronina Yu.E., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V. Knockdown of *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* cellular genes as a suppressor for the viral activity of Influenza A/WSN/33 (H1N1) in A549 cell culture. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):476–489 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-476-489>

ВВЕДЕНИЕ

Гриппозная инфекция является одной из наиболее значимых проблем на сегодняшний день в мировом здравоохранении. По оценке ВОЗ ежегодно регистрируется до 1 миллиарда новых случаев гриппа, до 3–5 миллионов случаев тяжелых заболеваний и до 500 000 смертей во всем мире [1]. Особую клиническую значимость представляют вирусы гриппа рода *Alphainfluenzavirus* (*Influenza A virus*, вирус гриппа А (ВГА)), имеющие высокую эпидемиологическую значимость и способные вызывать пандемии [2]. Помимо поражения дыхательной системы, грипп способен вызвать осложнения в работе таких систем, как сердечно-сосудистая, центральная нервная и мочеполовая [3–7]. Не является так же исключением риск развития бактериальных и грибковых постгриппозных осложнений [8–10].

Несмотря на имеющиеся в настоящее время специфические противогриппозные препараты, их использование зачастую не оправдывает себя, поскольку ежегодно выявляются новые вирусные

штаммы, имеющие резистентность к этим препаратам. [11, 12]. Также остро стоит проблема применения противогриппозных вакцин, поскольку ежегодно приходится создавать вакцины, адаптированные к новым штаммам вируса гриппа, а работы над созданием универсальной вакцины на сегодняшний день далеки от завершения [13–15]. Помимо этого, вакцинопрофилактика гриппа является затруднительной для людей, страдающих аллергией на куриные яйца [16].

На сегодняшний день для лечения гриппа применяется ряд этиотропных, симптоматических и специфических препаратов. В настоящее время многие штаммы вируса гриппа имеют 95% резистентность к производным адамантанового ряда [17]. Также известно, что некоторые циркулирующие штаммы резистентны к ингибиторам слияния (Умифеновир) [18]. В разные эпидемические сезоны чувствительность штаммов вирусов гриппа А и В сильно различалась по отношению к ингибиторам нейраминидазы. В 2008–2009 гг. все циркулирующие вирусы гриппа А (H1N1) были устойчивы к озельтамивиру, однако в 2018 г. циркулирующие

вирусы гриппа А H1N1 были полностью восприимчивы к озельтамивиру, перамивиру и занамивиру [19–21]. Таким образом, несмотря на широкую осведомленность о молекулярной биологии, структурной организации и патогенезе вируса гриппа, по-настоящему эффективных средств терапии и профилактики гриппозной инфекции не существует [11, 12].

РНК-интерференция (РНКи) – последовательность регуляторных реакций в клетках эукариот, вызванных экзогенной двухцепочечной молекулой РНК [22]. РНКи была открыта Э. Файром и К. Меллом в 1998 г. у нематоды *Caenorhabditis elegans*. Ими было выдвинуто несколько положений о свойствах РНКи: при ней деградирует матричная РНК (мРНК); эффективность двухцепочечной РНК (дцРНК), определяющей узнавание комплементарного участка мРНК-мишени, выше, чем одноцепочечной РНК (оцРНК); для подавления экспрессии гена необходим короткий фрагмент дцРНК [23].

Механизм РНКи состоит в разрезании экзогенной двухцепочечной РНК на небольшие последовательности, размер которых составляет от 21 до 25 пар нуклеотидов, являющихся малыми интерферирующими РНК (миРНК). Такой размер миРНК обусловлен тем, что при их большем размере высок риск выработки интерферонов. После образования миРНК происходит ее связывание с комплексом *RISC* (RNA Induced Silencing Complex), состоящим из трех белков: *AGO2*, *PACT* и *TRBP*. Образовавшийся комплекс распознает и расщепляет мРНК-мишень [24–26].

На данный момент известен ряд противовирусных препаратов, основанных на механизме РНКи и находящихся на разных стадиях клинических испытаний. Положительные результаты испытаний показали такие препараты как *Miravirsen* (*Santaris Pharma*) (терапия гепатита С), *ALN-RSV01* (*Alnylam Pharmaceuticals*) (терапия респираторно-синцитиально вирусной инфекции), *pHIV7-shITAR-CCR5RZ* (*City of Hope Medical Center*) (терапия ВИЧ-инфекции) [27, 28]. Так же одобрение на клиническое использование получили препараты *Patisiran* и *Givosiran* (*Alnylam Pharmaceuticals*), применяемые для лечения амилоидной полинейропатии и острой печеночной порфирии, соответственно¹ [29].

Следует отметить, что важным фактором, снижающим эффективность РНКи, может являться формирование резистентности вирусов к действию

миРНК, направленных к вирусным генам [30]. С точки зрения преодоления лекарственной устойчивости вируса гриппа большого внимания заслуживает поиск миРНК, обладающих противовирусной активностью и направленных к факторам клетки-хозяина, которые необходимы для репродукции вируса.

В настоящем исследовании показано, что использование миРНК, направленных к клеточному гену *FLT4* и к клеточным генам *Nup98* и *Nup205*, способно ингибировать репродукцию вируса гриппа А в культуре клеток легких. При этом клеточный ген *FLT4* играет важную роль в процессе эндоцитоза вируса гриппа. А клеточные гены *Nup98* и *Nup205* кодируют белки ядерно-порового комплекса, участвующего в импорте и экспорте сегментов вирусной РНК в полость ядра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор целевых генов для подавления вирусной репродукции

Гены, кодирующие факторы, необходимые для вирусной репродукции, рассматривались по следующим критериям: идентификация в качестве потенциально успешной мишени для использования миРНК в исследованиях, посвященных миРНК скринингу; эффективное применение в ранних независимых исследованиях; низкий цитопатический эффект от временного подавления экспрессии целевых генов [26–28].

миРНК

Подбор миРНК осуществляли с помощью интернет-ресурса siDirect v. 2.0². Олигорибонуклеотиды («Синтол», Россия) разводили водой до концентрации 100 пмоль/мкл. Далее комплементарные олигорибонуклеотиды смешивали, инкубировали в термостате при 60 °С в течение 1 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Готовые РНК-дуплексы хранили при температуре –80 °С. Все работы с готовыми дуплексами проводились с использованием штатива-охладителя. Последовательности используемых миРНК представлены в табл. 1. В качестве неспецифического контроля использовалась миРНК *L2*, специфичная к гену светляковой люциферазы и не влияющая на жизненный цикл клеток A549.

Оценка подавления экспрессии клеточных генов

Уровень экспрессии целевых генов определяли после трансфекции миРНК. Через 24 ч после трансфекции клетки обрабатывали лизирующим раствором и затем с помощью набора «МагноСорб» («Интерлабсервис», Россия) выделяли клеточную РНК. Для постановки реакции обратной транскрипции применяли набор реагентов «ОТ-1» («Синтол»). Изменение

¹ Multi-Discipline Review. Center for Drug Evaluation and Research. Appl. No. 212194Orig1s000. 167 p. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212194Orig1s000MultidisciplineR.pdf (Дата обращения 24.08.2021 / Accessed August 24, 2021).

² <http://sidirect2.mai.jp/> (Дата обращения 14.02.2021 / Accessed February 02, 2021).

Таблица 1. Последовательности миРНК
Table 1. siRNA sequences

миРНК / siRNA	Последовательность / Sequence
<i>FLT4.1</i>	AAUGACAUCUGAAUCUCAGdGdG CUGAGAUUCAGAUUCAUdTdA
<i>FLT4.2</i>	UGAAGUUCUGUUGAAAAAGdAdC CUUUUACAACAGAACUUCAdCdA
<i>Nup98.1</i>	AGUCUUUGUUUCAGAAAGCdGdC GCUUUCUGAAACAAAGACUdCdA
<i>Nup98.2</i>	UCCAAAUGUUGAAGUUGUGdCdC CACAAUCUACAACAUUUGGAdCdA
<i>Nup205</i>	UCAAAAUCUUAUCAAGAAGdGdT CUUCUUGAUAAGAUUUUGAdAdG
<i>L2</i> (неспецифическая миРНК) <i>L2</i> (nonspecific siRNA)	UUUCCGUCAUCGUCUUUCCdTdT GGAAAGACGAUGACGGAAAdTdT

динамики экспрессии генов контролировали с помощью количественной ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с набором праймеров к генам *FLT4*, *Nup98*, *Nup205* и *GAPDH* [32]. Для оценки влияния миРНК на целевые гены проводился расчет относительного уровня экспрессии генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* по стандартной $2^{-\Delta\Delta CT}$ методике³. Для каждой миРНК были синтезированы праймеры, направленные к участкам генов, подверженным воздействию миРНК. Праймеры подобраны с помощью сайта компании Integrated DNA Technologies⁴ и синтезированы фирмой «Синтол».

Вирус

В работе использован вирус гриппа A/WSN/33 (H1N1) (St. Jude Children's Research Hospital, США). Культивирование и определение титра вируса проводилось на культуре клеток почек собак (англ. Madin-Darby Canine Kidney (MDCK)).

Культуры клеток

В работе использовались клетки почек корк-спаниеля MDCK (Institut Pasteur, France) и клетки аденокарциномы человеческого легкого A549 (ATCC® CCL-185, USA). Клетки MDCK выращивали в минимальной основной среде (англ. Minimum Essential Medium (MEM)), («ПанЭко», Россия), содержащей 5% эмбриональной сыворотки коров (ЭСК) Gibco (*Thermo Fisher Scientific*, США), 40 мкг/мл гентамицина («ПанЭко»), и 300 мкг/мл L-глутамина («ПанЭко») при 37 °C в CO₂-инкубаторе. Клетки A549 выращивали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (англ. Dulbecco's modified Eagles medium

(DMEM)) («ПанЭко»), содержащей 5% ЭСК (*Gibco*), 40 мкг/мл гентамицина («ПанЭко») и 300 мкг/мл L-глутамина («ПанЭко») при 37 °C в CO₂-инкубаторе.

МТТ-тест

Выживаемость клеток A549, обработанных миРНК, оценивали с помощью теста МТТ (метил-тиазолилтетразолий бромид). На первые, вторые и третьи сутки после трансфекции в лунки с клетками 96-луночного планшета добавляли по 20 мкл раствора МТТ, 5 мг/мл («ПанЭко») и инкубировали при 37 °C в атмосфере 5% CO₂ в течение 2 ч. Далее культуральную жидкость отбирали и добавляли в каждую лунку по 100 мкл диметилсульфоксида (*Sigma-Aldrich*, кат.номер D4540-1L). С помощью планшетного спектрофотометра Varioscan (*Thermo Fisher Scientific*, США) определяли оптическую плотность лунок при 530 нм с учетом фоновых значений при 620 нм.

Трансфекция клеток миРНК с последующим заражением

Для трансфекции миРНК клетки A549 высевали на 12-луночные планшеты в посевной концентрации 1×10^5 клеток/мл. После образования 80% клеточного монослоя клетки промывались раствором фосфатно-солевого буфера в бессывороточной среде Opti-MEM (*Thermo Fisher Scientific*). Далее смесь 24 мкл Lipofectamin 2000 (*Thermo Fisher Scientific*) и 600 мкл Opti-MEM (*Thermo Fisher Scientific*) добавляли к раствору миРНК в среде Opti-MEM и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Концентрация миРНК, необходимая для нокдауна генов, составила 40 пмоль/мкл на лунку. После инкубации комплексы добавляли к клеткам. В качестве неспецифического контроля была использована миРНК L2. Затем клетки инкубировали при 37 °C в CO₂-инкубаторе. Спустя 4 ч

³ Bradburn S. How to Perform the Delta-Delta Ct Method. URL: <https://toptipbio.com/delta-delta-ct-pcr/> (Дата обращения 27.08.2021 / Accessed August 27, 2021).

⁴ <https://eu.idtdna.com/> (Дата обращения 02.03.2021 / Accessed March 02, 2021).

культуральную среду удаляли из всех лунок, кроме отрицательного контроля, и добавляли по 1 мл вирусосодержащей жидкости с коэффициентом множественности заражения (англ. Multiplicity of Infection (MOI)), равном 0.1, состоящей из среды DMEM, 0.001% ингибитора химотрипсина (англ. Tosyl phenylalanyl chloromethyl ketone (TPCK)) (*Sigma-Aldrich*, Германия), 40 мкг/мл гентамицина. После этого клетки вновь помещали в CO₂-инкубатор. В течение трех последующих суток отбирались образцы супернатанта для последующей постановки реакции гемагглютинации, титрования и проведения ПЦР с обратной транскрипцией.

Выделение вирусной РНК

Вирусную РНК (вРНК) выделяли из отобранных супернатантов набором High Pure RNA Isolation Kit (*Roche*, Германия). Для постановки реакции обратной транскрипции применяли набор реагентов «ОТ-1» («Синтол», Россия). Изменение концентрации вирусной РНК в культуральной жидкости контролировали с помощью количественной ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с набором праймеров и зондов к М-гену ВГА [33]. Для ПЦР-РВ использовали набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя EVA Green и референтного

красителя ROX («Синтол») и 2.5-кратную реакционную смесь для проведения ПЦР-РВ («Синтол»). Рабочая концентрация праймеров и зондов составила 10 пмоль/мкл и 5 пмоль/мкл, соответственно. Реакция ПЦР-РВ проводилась в амплификаторе ДТ-96 («ДНК-технология», Россия). Температурно-временной режим составил 95 °С — 5 мин (1 цикл); 62 °С — 40 с, 95 °С — 15 с (40 циклов). В табл. 2 представлены праймеры и зонды, синтезированные фирмой «Синтол».

Определение гемагглютинирующего титра ВГА

В каждую лунку 96-луночного круглодонного планшета вносили физиологический раствор в объеме 50 мкл. Затем в лунки вносили по 50 мкл образцов и делали последующие 2-кратные разведения. После этого в лунки вносили по 50 мкл 0.5% эритроцитарной смеси и оставляли при комнатной температуре на 40 мин. Вирусный титр выражался в агглютинирующих единицах.⁵

Титрование вируса по конечной точке цитопатогенного действия

Вирусный титр определялся по крайней точке визуального проявления цитопатического эффекта в культуре клеток MDCK. Клетки MDCK сеяли в 96-луночные планшеты с посевной концентрацией 1×10^4 клеток/мл. Через двое суток

Таблица 2. Праймеры для выявления в ОТ-ПЦР-РВ М-гена ВГА
Table 2. Primers for real-time RT-PCR for the IAV M-gene

Праймер / Primer	Последовательность / Sequence
<i>FLT4.1F</i>	AAUGACAUCUGAAUCUCAGdGdG
<i>FLT4.1R</i>	CUGAGAUUCAGAUUCAUdTdA
<i>FLT4.2F</i>	UGAAGUUCUGUUGAAAAAGdAdC
<i>FLT4.2R</i>	CUUUUUAACAGAACUUCAdCdA
<i>Nup98.1F</i>	UGAGUAUGUUAGACUAUUGdAdT
<i>Nup98.1R</i>	CAAUAGUCUAACAUACUCAdCdC
<i>Nup98.2F</i>	AUUAAGGUUCUCAAACCCdAdA
<i>Nup98.2R</i>	GGUUUUGAAGAACC UUAAUdAdA
<i>Nup205F</i>	UUAUUCACAUCAAUCUGUGdAdC
<i>Nup205R</i>	CACAGAUUGAUGUGAAUAAdTdG
<i>IAV M F:</i>	GGAATGGCTAAAGACAAGACCAAT
<i>IAV M R:</i>	GGGCATTTTGGACAAAGCGTCTAC
<i>IAV M Pr: FAM</i>	AGTCCTCGCTCACTGGGCACGGTG-BHQ1
<i>GAPDH F</i>	AGCCACATCGCTCAGACAC
<i>GAPDH R</i>	GCCCAATACG ACCAAATCC

⁵ МУ 3.3.2.1758–03 Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа. URL: https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4727 (Дата обращения 27.08.2021) [MU 3.3.2.1758–03 Methods for determining the quality indicators of immunobiological drugs for the prevention and diagnosis of influenza. https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4727 (Accessed August 27,2021).]

питательную среду удаляли из лунок, проводили 10-кратные последовательные разведения вирусного материала в поддерживающей среде без трипсина и инкубировали на протяжении четырех суток в CO_2 -инкубаторе при 37 °С. По истечении четырех суток результаты титрования изучали визуально под микроскопом и анализировали на наличие специфического цитопатического эффекта для вируса гриппа (изменение, деформация, открепление мертвых клеток со дна лунки). Вирусный титр рассчитывался по методу, описанному в работе [34], и выражался как логарифм тканевых цитотоксических доз – $\text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$.

Статистическая обработка данных

Статистическую значимость полученных результатов определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Разница считалась достоверной при $0.01 \leq p \leq 0.05$. Показатели достоверности рассчитывались с использованием ресурса Psychol-ok⁶.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснование выбора мишеней для миРНК

Три гена-мишени было отобрано для экспериментов с миРНК. Продукты отобранных генов активно взаимодействуют с вирусом гриппа на нескольких этапах его репродукции. Ген *FLT4* кодирует экспрессию рецепторного белка эпидермального фактора роста (англ. Epidermal Growth Factor (*EGF*)) рецептора тирозинкиназы. По данным Eierhoff, белок *EGF* принимает активное участие в процессе вирусного эндоцитоза [35]. Белки *Nup98* и *Nup205*, кодируемые одноименными генами, обеспечивают импорт и экспорт вирусной мРНК из нуклеоплазмы [36, 37].

Нами была проверена способность полученных синтетических миРНК подавлять экспрессию их целевых генов. В среднем экспрессия гена снижалась на первые сутки для каждой из пяти миРНК более чем на 80% по отношению к клеткам, обработанным неспецифической миРНК *L2*. На рис. 1 показана эффективность нокдауна мРНК в клетках А549. Оценка подавления экспрессии генов проводилась с использованием $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ метода.⁷

Влияние миРНК на выживаемость трансфицированных клеток

Выживаемость клеток А549, трансфицированных миРНК, оценивали в течение трех суток (табл. 3). По аналогии с работой Estrin [26] пороговое значение выживаемости было установлено на уровне 70%.

⁶ <https://www.psychol-ok.ru/statistics/mann-whitney/> (Дата обращения 05.08.2021 / Accessed August 05, 2021).

⁷ Bradburn S. How to Perform the Delta-Delta Ct Method. URL: <https://toptipbio.com/delta-delta-ct-pcr/> (Дата обращения 27.08.2021 / Accessed August 27, 2021).

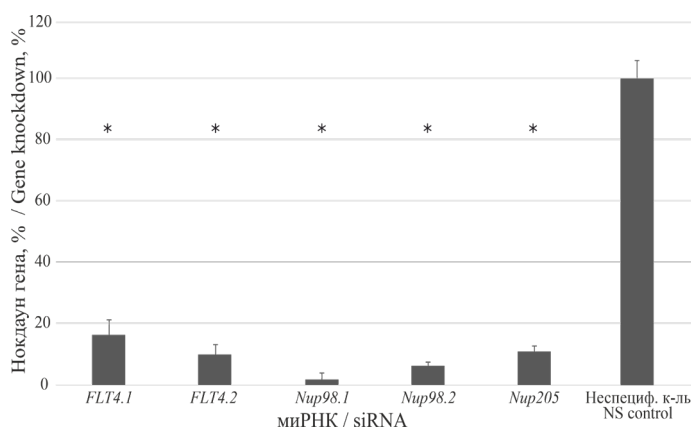


Рис. 1. Влияние миРНК на экспрессию генов *FLT4*, *Nup98* и *Nup205*.

Fig. 1. Influence of siRNA on the expression of genes *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205*.

Через 24 ч жизнеспособность клеток, обработанных миРНК, практически не изменилась. На вторые сутки выживаемость клеток, обработанных всеми миРНК, кроме *Nup205* и нецелевой *L2*, снизилась на 14–21%. За 100% была принята выживаемость нетрансфицированных клеток. Все значения были нормализованы по отношению к средней оптической плотности нетрансфицированных клеток в каждый соответствующий временной интервал после трансфекции. Обработка клеток молекулами миРНК не приводила к снижению выживаемости клеток по сравнению с отрицательным контролем.

Влияние миРНК на гемагглютинирующую активность

В табл. 4 представлено изменение гемагглютинирующего титра вируса гриппа на третьи сутки в реакции гемагглютинации (РГА). По результатам РГА гемагглютинирующая активность на третьи сутки снизилась в 16 раз в клетках, обработанных миРНК *Nup205* и *FLT4.2*, а в клетках, обработанных миРНК *FLT4.1*, *Nup98.1* и *Nup98.2*, – в 8 раз.

Влияние миРНК на титр вируса

На следующем этапе проводилось определение изменения инфекционного титра вируса после воздействия миРНК на гены-мишени. В течение трех суток после трансфекции отбирали надосадочную жидкость и затем выполняли ее титрование на монослой клеток MDCK в 96-луночных планшетах. Было установлено, что применение всех миРНК при $\text{MOI} = 0.1$ приводило к достоверному снижению вирусной репродукции по сравнению с миРНК *L2*. Как видно из рис. 1, в нетрансфицированной культуре клеток титры вируса со временем увеличивались, достигая пиковых значений на 48-ой и 72-ой час. То же самое было отмечено и в клетках, трансфицированных неспецифической миРНК *L2*. При подавлении экспрессии

Таблица 3. Выживаемость клеток после трансфекции миРНК, %
Table 3. Cell survival after siRNA transfection in percentage, %

миРНК siRNA	1-е сутки 1st day	2-е сутки 2nd day	3-и сутки 3rd day
<i>FLT4.1</i>	96	81	74
<i>FLT4.2</i>	94	80	81
<i>Nip98.1</i>	100	79	79
<i>Nip98.2</i>	97	86	87
<i>Nip205</i>	94	95	94
<i>L2</i>	94	99	99
К-(нетрансфиц.) К-(untranslated)	100	100	100

Таблица 4. Вирусная репродукция на третьи сутки по данным РГА
Table 4. Viral reproduction on the 3rd day according to HA data

миРНК siRNA	Вирусная репродукция в РГА (log ₂) Viral reproduction to HA (log ₂)
	A/WSN/33 (MOI = 0.1)
<i>FLT4.1</i>	1:8
<i>FLT4.2</i>	1:4
<i>Nip98.1</i>	1:8
<i>Nip98.2</i>	1:8
<i>Nip205</i>	1:4
К-(L2)	1:64
К-IAV	1:64

гена *FLT4* с использованием миРНК *FLT4.1* титр вируса снизился примерно на 0.9–1.0 lg ТЦД_{50/мл} по сравнению с контролем на первые, вторые и третьи сутки. При применении миРНК *FLT4.2* на первые сутки снижение составило так же 1.0 lg ТЦД_{50/мл}, однако на вторые и третьи отмечалось снижение на 2.2 lg ТЦД_{50/мл} по сравнению с контрольными группами. При трансфекции миРНК к гену *Nip205* титр вируса снизился на 1.0 lg ТЦД_{50/мл} на первые сутки и на 2.3 lg ТЦД_{50/мл} в последующие сутки относительно вирусного и неспецифического контроля. В клетках, обработанных *Nip98.1* и *Nip98.2*, значимое снижение титра вируса при обработке миРНК *Nip98.1* на 2.3 lg ТЦД_{50/мл} отмечалось на вторые сутки, а для *Nip98.2* на 2.2 lg ТЦД_{50/мл} на третьи сутки, соответственно, по отношению к контролям. Динамика изменения вирусного титра показана на рис. 2.

Влияние миРНК на концентрацию вирусной РНК

Влияние миРНК на концентрацию вирусной РНК отражено на рис. 3. При проведении ОТ-ПЦР-РВ отмечено снижение концентрации вирусной РНК с миРНК *Nip98.1* (до 190 раз) и *Nip205* (до 30 раз) на первые сутки. На вторые сутки отмечено снижение

концентрации вРНК для *Nip205* в 29 раз и в 26 раз для *Nip98.1*. На третьи сутки снижение для миРНК *Nip98.1* и *Nip205* составило 6 и 30 раз, соответственно. Для миРНК *FLT4.2* концентрация вирусной РНК снижалась в 23, 18 и 16 раз на первые, вторые и третьи сутки, соответственно. Концентрация вирусной РНК при использовании миРНК *FLT4.1* на первые, вторые и третьи сутки снижалась незначительно.

Грипп – острое инфекционное респираторное заболевание, причиной которого являются вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Заболевания, вызываемые вирусом гриппа, представляют на сегодняшний день одну из наиболее первостепенных проблем для общемирового здравоохранения. Актуальность поиска новых противогриппозных препаратов обусловлена тем, что у вируса гриппа быстро вырабатывается резистентность к известным специфическим противогриппозным препаратам [38].

В настоящей работе проведена серия экспериментов на клеточной культуре по оценке противогриппозной активности малых интерферирующих РНК, направленных к генам *FLT4*, *Nip98* и *Nip205*. Была показана выраженная противовирусная активность миРНК, направленных к мРНК

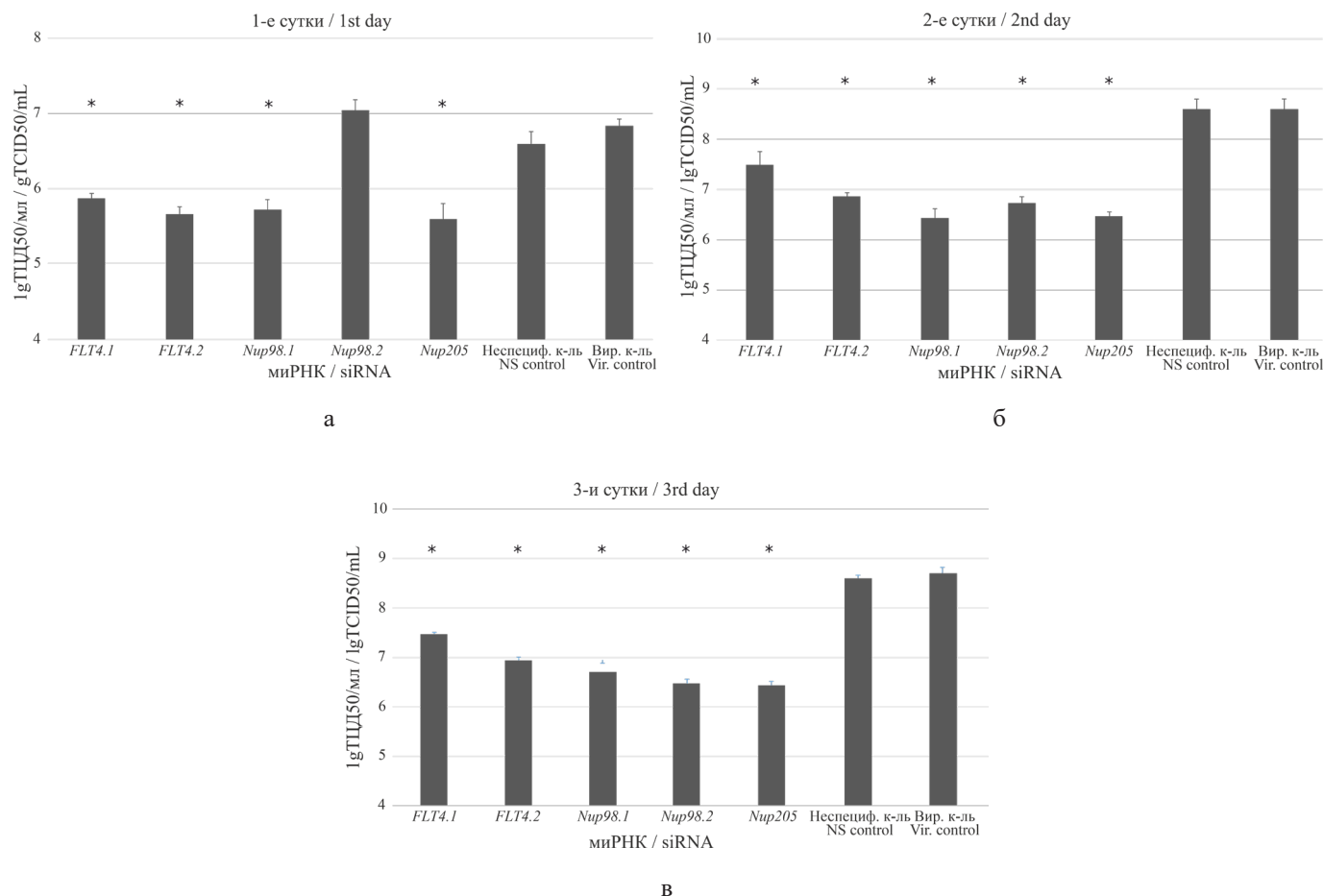


Рис. 2. Влияние миРНК, направленных к генам *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* на репродукцию вируса гриппа (MOI = 0.1). (а) 1-е сутки после инфекции (п.и.), (б) 2-е сутки п.и., (в) 3-и сутки п.и.

Fig. 2. Effect of siRNAs directed to the *FLT4*, *Nup98*, and *Nup205* genes on the reproduction of the influenza virus (MOI = 0.1). (a) 1st day post infection (p.i.), (b) 2nd day p.i., and (c) 3rd day p.i.

этих генов и получены данные о корреляции между снижением экспрессии клеточных генов и снижением вирусной репродукции, оцененной разными методами, которые согласовывались между собой (титрование вируса по цитопатогенному действию, ОТ-ПЦР-РВ, РГА).

Важным фактором успешного применения миРНК является то, что нокдаун целевого гена не должен влиять на жизнедеятельность клеток. Направленные к генам *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* миРНК не снижали жизнеспособность клеток ниже порогового уровня в 70% по аналогии с работой [26].

Применение миРНК для подавления экспрессии клеточных генов с целью снижения вирусной репродукции имеет преимущество над миРНК, направленными на вирусный геном. Это обусловлено высокой склонностью вирусов гриппа к мутационной изменчивости, приводящей к заменам тех или иных нуклеотидных последовательностей в их геноме [39]. Поэтому ранее подобранная к определенному участку матричной РНК миРНК может стать неэффективной,

и вирус ускользнет от ее действия, поскольку даже единичная замена в последовательности РНК-мишени способна полностью нивелировать эффект от применения миРНК [40]. Например, способность ускользать от миРНК была экспериментально продемонстрирована на модели инфекции ВИЧ-1, где в генах *tat*, *nef*, *int* и *att* происходили нуклеотидные замены, в результате чего эффект применения миРНК не наблюдался [41]. На этом фоне, по мнению А. Karlas и М. Lesch, более оправданным является применение миРНК, направленных к клеточному геному, поскольку риск возникновения альтернативного пути вирусной репродукции очень низок [30]. Перспективность данного подхода, основой которого является подавление активности клеточных генов, необходимых для репродукции вируса гриппа, показана в ряде независимых исследований [26, 30, 42, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время сохраняется потребность в создании высокоэффективных лекарственных

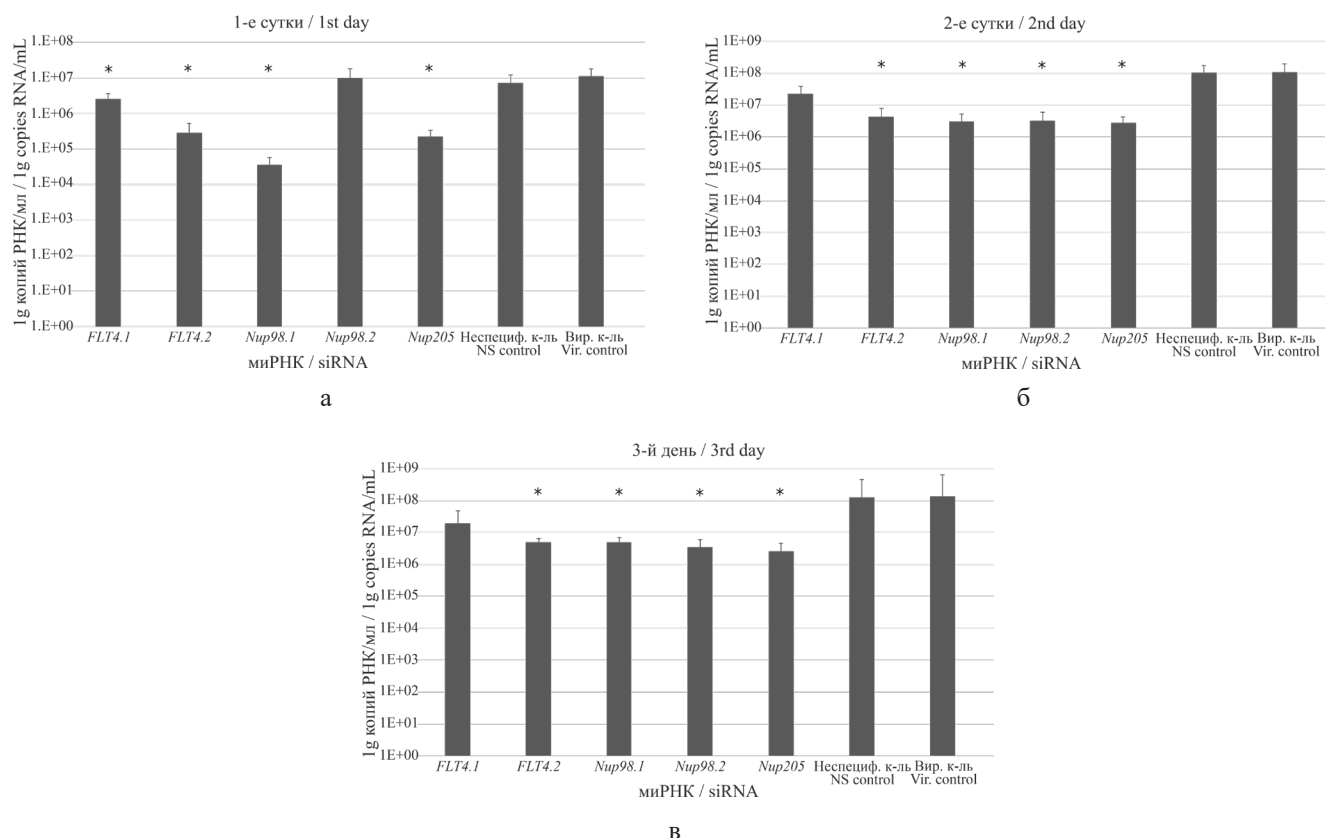


Рис. 3. Влияние миРНК на концентрацию вирусной РНК.
(а) 1-е сутки после инфекции (п.и.), (б) 2-е сутки п.и., (в) 3-и сутки п.и.
Fig. 3. The effect of siRNA on the concentration of viral RNA.
(a) 1st day post infection (p.i.), (b) 2nd day p.i., and (c) 3rd day p.i.

препаратов для лечения гриппа и его осложнений. В исследовании получены данные, показывающие, что миРНК, направленные к клеточным генам, играющим важные роли в процессе эндоцитоза вируса, ядерного импорта и экспорта вРНК, достоверно эффективно снижают репродукцию вируса гриппа *in vitro*. Эти данные подтверждают, что исследованные гены человека *FLT4*, *Nup98* и *Nup205* являются перспективными мишенями для разработки противогриппозных препаратов. Результаты исследования дают надежду на то, что в будущем применение миРНК в качестве лекарственных средств будет реализовано.

Благодарности

Авторы выражают благодарность центру коллективного пользования НИИВС им И.И. Мечникова. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Center for Shared Use of the I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. The study was not sponsored.

Вклад авторов

Е.А. Пашков, Е.Р. Корчевая, А.А. Ртищев, Б.С. Черепович – выполнение экспериментов;

Е.А. Пашков, Е.П. Быстрицкая, Ю.Е. Дронина – написание текста статьи, анализ полученных результатов;

Е.Б. Файзулов, А.В. Поддубиков, А.В. Сидоров – научное редактирование;

А.С. Быков, О.А. Свитич, В.В. Зверев – идея исследования, общее руководство.

Authors' contributions

Е.А. Pashkov, Е.Р. Korchevaya, А.А. Rtishchev, and В.С. Cherepovich – conducting the experiments;

Е.А. Pashkov, Е.Р. Bystritskaya, and Yu.E. Dronina – writing the text of the article and the analysis of the obtained results;

Е.В. Fayzuloev, А.В. Poddubikov, and А.В. Sidorov – scientific editing;

А.С. Bykov, О.А. Svitich, and V.V. Zverev – idea of the study and general management.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hussain M., Galvin H.D., Haw T.Y., Nutsford A.N., Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect. Drug Resist.* 2017 Apr 20;10:121–134. <https://doi.org/10.2147/IDR.S105473>
2. Peasah S.K., Azziz-Baumgartner E., Breese J, Meltzer M.I., Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally – a review. *Vaccine.* 2013;31(46):5339–5348. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.013>
3. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ.* 2010;109(4):209–213. PMID: 20945722. URL: <https://wmjonline.org/wp-content/uploads/2010/109/4/209.pdf>
4. Nguyen J.L., Yang W., Ito K., Matte T.D., Shaman J., Kinney P.L. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274–281. PMID: 27438105; PMCID: PMC5158013 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>
5. Ekstrand J.J. Neurologic complications of influenza. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2012;19(3):96–100. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2012.02.004>
6. Edet A., Ku K., Guzman I., Dargham H.A. Acute Influenza Encephalitis/Encephalopathy Associated with Influenza A in an Incompetent Adult. *Case Rep. Crit. Care.* 2020;2020:6616805. <https://doi.org/10.1155/2020/6616805>
7. Err H., Wiwanitkit V. Emerging H6N1 influenza infection: renal problem to be studied. *Ren. Fail.* 2014;36(4):662. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.883934>
8. Ленева И.А., Егоров А.Ю., Фалынскова И.Н., Махмудова Н.Р., Карташова Н.П., Глубокова Е.А., Вартанова Н.О., Поддубиков А.В. Индукция вторичной бактериальной пневмонии у мышей при заражении пандемическим и лабораторным штаммами вируса гриппа H1N1. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;(1):68–74. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-68-74>
[Ленева И.А., Егоров А.Ю., Фалынскова И.Н., Махмудова Н.Р., Карташова Н.П., Глубокова Е.А., Вартанова Н.О., Поддубиков А.В. Induction of secondary bacterial pneumonia in mice infected with pandemic and laboratory strains of the H1N1 influenza virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2019;(1):68–74 (in Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-1-68-74>]
9. Metersky M.L., Masterton R.G., Lode H., File T.M. Jr., Babinchak T. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int. J. Infect. Dis.* 2012;16(5):e321–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.003>
10. Vanderbeke L., Spriet I., Breynaert C., Rijnders B.J.A., Verweij P.E., Wauters J. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018;31(6):471–480. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000504>
11. Van der Vries E., Schutten M., Fraaij P., Boucher C., Osterhaus A. Influenza virus resistance to antiviral therapy. *Adv. Pharmacol.* 2013;67:217–246. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405880-4.00006-8>
12. Han J., Perez J., Schafer A., Cheng H., Peet N., Rong L., Manicassamy B. Influenza Virus: Small Molecule Therapeutics and Mechanisms of Antiviral Resistance. *Curr. Med. Chem.* 2018;25(38):5115–5127. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170920165926>
13. Looi Q.H., Foo J.B., Lim M.T., Le C.F., Show P.L. How far have we reached in development of effective influenza vaccine? *Int. Rev. Immunol.* 2018;37(5):266–276. <https://doi.org/10.1080/08830185.2018.1500570>
14. Pleguezuelos O., James E., Fernandez A., Lopes V., Rosas L.A., Cervantes-Medina A., Cleath J., Edwards K., Neitzey D., Gu W., Hunsberger S., Taubenberger J.K., Stoloff G., Memoli M.J. Efficacy of FLU-v, a broad-spectrum influenza vaccine, in a randomized phase IIb human influenza challenge study. *NPJ Vaccines.* 2020;5(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0174-9>
15. Wang F., Chen G., Zhao Y. Biomimetic nanoparticles as universal influenza vaccine. *Smart Mater. Med.* 2020;1:21–23. <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2020.03.001>
16. Smith M. Vaccine safety: medical contraindications, myths, and risk communication. *Pediatr. Rev.* 2015;36(6):227–238.
17. Wang J., Wu Y., Ma C., Fiorin G., Wang J., Pinto L.H., et al. Structure and inhibition of the drug-resistant S31N mutant of the M2 ion channel of influenza A virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(4):1315–1320. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216526110>
18. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res.* 2009;81(2):132–140. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.10.009>
19. Hurt A.C., Ernest J., Deng Y.M., Iannello P., Besselaar T.G., Birch C., et al. Emergence and spread of oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses in Oceania, Southeast Asia and South Asia. *Antiviral Res.* 2009;83(1):90–93. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.03.003>
20. Hurt A.C. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses. *Curr. Opin. Virol.* 2014;8:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.04.009>
21. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;39(7):1201–1208. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03840-9>
22. Fire A.Z. Gene silencing by double-stranded RNA. *Cell Death Differ.* 2007;14(12):1998–2012. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402253>
23. Fire A., Xu S.Q., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mell C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 1998;391(6669):806–811. <https://doi.org/10.1038/35888>
24. Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Зверев В.В. Перспективы создания противовирусных препаратов на основе малых интерферирующих РНК. *Вопросы вирусологии.* 2013;(S1):155–169. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-sozdaniya-protivovirusnyh-preparatov-na-osnove-malyh-interferiruyuschih-rnk>
- [Faizuloev E.B., Nikonova A.A., Zverev V.V. Prospects for the development of antiviral drugs based on small interfering RNAs. *Voprosy virusologii = Problems of Virology.* 2013;(S1):155–169 (in Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-sozdaniya-protivovirusnyh-preparatov-na-osnove-malyh-interferiruyuschih-rnk/viewer>]
25. McManus M.T., Sharp P.A. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. *Nat. Rev. Genet.* 2002;3(10):737–747. <https://doi.org/10.1038/nrg908>
26. Estrin M.A., Hussein I.T.M., Puryear W.B., Kuan A.C., Artim S.C., Runstadler J.A. Host-directed combinatorial RNAi improves inhibition of diverse strains of influenza A virus in human respiratory epithelial cells. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197246>

27. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Patel K., van der Meer A.J., Patick A.K., Chen A., Zhou Y., Persson R., King B.D., Kauppinen S., Levin A.A., Hodges M.R. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(18):1685–1394. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209026>
28. Qureshi A., Tantray V.G., Kirmani A.R., Ahangar A.G. A review on current status of antiviral siRNA. *Rev. Med. Virol.* 2018;28(4):e1976. <https://doi.org/10.1002/rmv.1976>
29. Hoy S.M. Patisiran: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(15):1625–1631. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0983-6>
30. Lesch M., Luckner M., Meyer M., Weege F., Gravenstein I., Raftery M., Sieben C., Martin-Sancho L., Imai-Matsushima A., Welke R.W., Frise R., Barclay W., Schönrich G., Herrmann A., Meyer T.F., Karlas A. RNAi-based small molecule repositioning reveals clinically approved urea-based kinase inhibitors as broadly active antivirals. *PLoS Pathog.* 2019;15(3):e1007601. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007601>
31. Karlas A., Machuy N., Shin Y., Pleissner K.P., Artarini A., Heuer D., et al. Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature.* 2010;463(7282):818–822. <https://doi.org/10.1038/nature08760>
32. Arenas-Hernandez M., Vega-Sanchez R. Housekeeping gene expression stability in reproductive tissues after mitogen stimulation. *BMC Res. Notes.* 2013;6:285. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-285>
33. Lee H.K., Loh T.P., Lee C.K., Tang J.W., Chiu L., Koay E.S. A universal influenza A and B duplex real-time RT-PCR assay. *J. Med. Virol.* 2012;84(10):1646–1651. <https://doi.org/10.1002/jmv.23375>
34. Ramakrishnan M.A. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula. *World J. Virol.* 2016;5(2):85–86. <https://doi.org/10.5501/wjv.v5.i2.85>
35. Eierhoff T., Hrncius E.R., Rescher U., Ludwig S., Ehrhardt C. The Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) promotes uptake of influenza A viruses (IAV) into host cells. *PLoS Pathog.* 2010;6(9):e1001099. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001099>
36. Shaw M.L., Stertz S. Role of Host Genes in Influenza Virus Replication. In: Tripp R., Tompkins S. (Eds.). Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection. *Current Topics in Microbiology and Immunology.* 2017;419:151–189. https://doi.org/10.1007/82_2017_30
37. Watanabe T., Watanabe S., Kawaoka Y. Cellular networks involved in the influenza virus life cycle. *Cell Host & Microbe.* 2010;7(6):427–439. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.008>
38. Hussain M., Galvin H.D., Haw T.Y., Nutsford A.N., Husain M. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect. Drug Resist.* 2017;10:121–134. <https://doi.org/10.2147/IDR.S105473>
39. Sanjuán R., Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016;73(23):4433–4448. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2299-6>
40. Presluid J.B., Novella I.S. RNA viruses and RNAi: quasispecies implications for viral escape. *Viruses.* 2015;7(6):3226–3240. <https://doi.org/10.3390/v7062768>
41. Das A.T., Brummelkamp T.R., Westerhout E.M., Vink M., Madiredjo M., Bernards R., et al. Human immunodeficiency virus type 1 escapes from RNA interference-mediated inhibition. *J. Virol.* 2004;78(5):2601–5. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.5.2601-2605.2004>
42. Rupp J.C., Locatelli M., Grieser A., Ramos A., Campbell P.J., Yi H., et al. Host cell copper transporters CTR1 and ATP7A are important for Influenza A virus replication. *Virol. J.* 2017;14(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0671-7>
43. Wang R., Zhu Y., Zhao J., Ren C., Li P., Chen H., et al. Autophagy Promotes Replication of Influenza A Virus *In Vitro*. *J. Virol.* 2019;93(4):e01984–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01984-18>

Об авторах:

Пашков Евгений Алексеевич, аспирант, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2); младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: pashckov.j@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5682-4581>

Файзулов Евгений Бахтиёрович, к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной вирусологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: faizuloev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7385-5083>

Корчевая Екатерина Романовна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной вирусологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: c.korchevaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6417-3301>

Ртищев Артём Андреевич, младший научный сотрудник, лаборатория РНК-содержащих вирусов, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: rtishchevartyom@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4212-5093>

Черепович Богдан Сергеевич, младший научный сотрудник, лаборатория РНК-содержащих вирусов, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: bogdancherepovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5803-6263>

Сидоров Александр Викторович, к.б.н., заведующий лабораторией ДНК-содержащих вирусов, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: sashasidorov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>

Поддубиков Александр Владимирович, к.б.н., заведующий лабораторией микробиологии условно-патогенных бактерий, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: poddubikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>

Быстрицкая Елизавета Петровна, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярной вирусологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А). E-mail: lisabystritskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8430-1975>

Дроница Юлия Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2); старший научный сотрудник, лаборатория легионеллеза, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи (123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18). E-mail: droninayu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6269-2108>

Быков Анатолий Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: 9153183256@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8099-6201>

Свитич Оксана Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., директор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А); профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: svitichoa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Зверев Виталий Васильевич, академик РАН, д.б.н., научный руководитель Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5А); заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2). E-mail: vitalyzverev@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-0017-1892>

About the authors:

Evgeny A. Pashkov, Postgraduate Student, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia); Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: pashkov.j@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5682-4581>

Evgeny B. Faizuloev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Virology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: faizuloev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7385-5083>

Ekaterina R. Korchevaya, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Virology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: c.korchevaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6417-3301>

Artem A. Rtishchev, Junior Researcher, Laboratory of RNA viruses, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: rtishchevartyom@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4212-5093>

Bogdan S. Cherepovich, Junior Researcher, Laboratory of RNA viruses, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: bogdancherepovich@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5803-6263>

Alexander V. Sidorov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of DNA viruses, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: sashasidorov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>

Alexander A. Poddubikov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Microbiology of Opportunistic Pathogenic Bacteria, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: poddubikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8962-4765>

Elizaveta P. Bystritskaya, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia). E-mail: lisabystritskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8430-1975>

Yuliya E. Dronina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia); Senior Researcher, Laboratory of Legionellosis, N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (The Gamaleya National Center) (18, Gamaleya ul., Moscow, 123098, Russia). E-mail: droninayu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6269-2108>

Anatoly S. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: 9153183256@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8099-6201>

Oxana A. Svitich, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Head of the Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera," Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia); Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: svitichoa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Vitaliy V. Zverev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera" (5A, Malyi Kazennyi pereulok, Moscow, 105064, Russia); Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (8, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russia). E-mail: vitalyzverev@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-0017-1892>

*Поступила: 30.10.2021; получена после доработки: 12.11.2021; принята к опубликованию: 03.12.2021.
The article was submitted: October 30, 2021; approved after reviewing: November 13, 2021; accepted for publication: December 03, 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/10.32362/2410-6593-2021-16-6-490-501>



УДК 678

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Влияние природы эмульгатора и концентрации полимера
на дисперсность и устойчивость искусственных полимерных
суспензий на основе поликарбоната и полиметилметакрилата**

А.Н. Стужук[@], А.В. Школьников, П.С. Горбатов, И.А. Грицкова

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

[@]Автор для переписки, e-mail: aleksandr-stuzhuk@mail.ru

Аннотация

Цели. Создание агрегативно устойчивых искусственных полимерных суспензий с положительным зарядом частиц на основе поликарбоната и полиметилметакрилата с использованием катионных поверхностно-активных веществ (КПАВ), а также их смесей с кремнийорганическим поверхностно-активным веществом (КОПАВ).

Методы. Размер капель и частиц полимерных суспензий определяли методом фотонной корреляционной спектроскопии (динамического светорассеяния) с помощью лазерного анализатора частиц Zetasizer NanoZS (Malvern, Великобритания).

Результаты. Было установлено, что для получения устойчивых искусственных поликарбонатных и полиметилметакрилатных суспензий могут быть использованы отечественные КПАВ Катамин АБ и Азол-129. Оптимальная концентрация ПАВ составила 6 мас. % в расчете на полимер. Показано влияние концентрации полимера в растворе на устойчивость и размер частиц конечных полимерных суспензий. Определено, что концентрация полимера в растворе не должна превышать 10%. Дальнейшее повышение концентрации приводит к повышению вязкости эмульсий при получении высокодисперсной суспензии в процессе диспергирования. Использованы смеси КПАВ Катамин АБ/Азол-138 и Азол-129/Азол-138 для повышения устойчивости конечных полимерных суспензий за счет образования синергетического эффекта. Оптимальное массовое соотношение ПАВ составило 9:1. Общая концентрация смеси 10 мас. % в расчете на полимер. Получены

полимерные суспензии, стабилизированные смесями КПАВ Катамин АБ/КОПАВ U-851 и КПАВ Азол-129/КОПАВ U-851 в соотношении 2:1 каждой смеси в расчете на полимер. Общая концентрация смеси составила 9 мас. % в расчете на полимер.

Выводы. Предложены новые способы получения искусственных поликарбонатных и полиметилметакрилатных суспензий, полученных в присутствии КПАВ отечественного производства, а также их смесей и смесей КПАВ с КОПАВ. Рассмотрены коллоидно-химические свойства полученных полимерных суспензий и показано, что при использовании смеси КПАВ и КОПАВ, взятых в объемном соотношении 2:1, образуются устойчивые в процессе получения и хранения полимерные суспензии.

Ключевые слова: кремнийорганические ПАВ, искусственная полимерная суспензия, катионные ПАВ, поликарбонат, полиметилметакрилат, структурно-механический барьер

Для цитирования: Стужук А.Н., Школьников А.В., Горбатов П.С., Грицкова И.А. Влияние природы эмульгатора и концентрации полимера на дисперсность и устойчивость искусственных полимерных суспензий на основе поликарбоната и полиметилметакрилата. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(6):490–501. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-490-501>

RESEARCH ARTICLE

Influence of emulgator nature on dispersity and stability of artificial polymer suspensions based on polycarbonate and polymethyl methacrylate

Aleksandr N. Stuzhuk[@], Aleksandr V. Shkolnikov, Pavel S. Gorbатов, Inessa A. Gritskova

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

[@]Corresponding author, e-mail: aleksandr-stuzhuk@mail.ru

Abstract

Objectives. To create stable artificial polymer suspensions with a positive charge of particles based on polycarbonate and polymethyl methacrylate using cationic surfactants and organosilicon surfactants.

Methods. The size of droplets and polymer suspension particles was determined by photon correlation spectroscopy (dynamic light scattering) using a Zetasizer NanoZS laser particle analyzer (Malvern, UK).

Results. Domestic cationic surfactants Katamin-AB and Azol-129 were found to be capable of producing stable artificial polycarbonate and polymethyl methacrylate suspensions. Based on the polymer, the optimal surfactant concentration was 6 wt %. The effect of polymer concentration in solution on the stability and particle size of final polymer suspensions was shown. It was determined that the polymer concentration in the solution should not exceed 10%. When obtaining a highly dispersed suspension during dispersion, a higher concentration causes an increase in the viscosity of emulsions. As a result of a synergistic effect formation, we used mixtures of cationic surfactants (Katamin-AB/Azol-138 and Azol-129/Azol-138) to enhance the stability of the final polymer suspensions. The optimal surfactant ratio was 9:1. The total concentration of

the mixture is 10 wt %, based on the polymer. Polymer suspensions were stabilized with each of 2:1 mixtures of cationic surfactants Katamin-AB and Azol-129 with an organosilicon surfactant U-851. The total mixture concentration was 9 wt %, based on the polymer.

Conclusions. New methods of producing artificial polycarbonate and polymethyl methacrylate suspensions in the presence of domestically produced cationic surfactants, as well cationic-organosilicon surfactants mixtures, were proposed. The colloidal-chemical properties of the obtained polymer suspensions were considered. It was found that using a 2:1 mixture of cationic and organosilicon surfactants produces polymer suspensions that are stable during production and storage.

Keywords: organosilicon surfactants, artificial polymer suspension, cationic surfactants, polycarbonate, polymethyl methacrylate, structural and mechanical barrier

For citation: Stuzhuk A.N., Shkolnikov A.V., Gorbatov P.S., Gritskova I.A. Influence of emulgator nature on dispersity and stability of artificial polymer suspensions based on polycarbonate and polymethyl methacrylate. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):490–501 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-490-501>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время искусственные полимерные суспензии приобретают все большее значение в связи с тем, что они находят применение в широком спектре отраслей: резинотехнической (пленки, покрытия, перчатки резиновые нити и т.п.), легкой (клеи, текстильные материалы), пищевой (защитные покрытия на продуктах питания), целлюлозно-бумажной, строительстве (связующее, герметики, компаунды), сельском хозяйстве (защита почвы от эрозии) и ряде других отраслей.

Искусственные полимерные суспензии (искусственные латексы) получают путем эмульгирования растворов полимеров в органическом растворителе в присутствии поверхностно активных веществ (ПАВ) различной природы с последующей его заменой водной фазой, отгонкой растворителя и концентрированием до требуемых значений содержания полимера в суспензии. В процессе их получения необходимым условием является обеспечение устойчивости на всех стадиях процесса. Для этого используют катионные ПАВ (КПАВ) различного строения. Из литературы известно, что при получении устойчивых полярных полимерных суспензий целесообразно использовать смеси ПАВ различной природы. Получение искусственных полимерных суспензий в литературе не описано, поэтому для их получения было целесообразно использовать данные о том, что синтетические полярные полимерные суспензии характеризуются высокой устойчивостью при использовании смеси ПАВ различной природы.

Для повышения устойчивости полимерных суспензий в данной работе использовали смеси ПАВ различной природы, которые обеспечивали формирование структурно-механического и электростатического барьеров стабилизации по Ребиндеру [1].

Цель данной работы состояла в получении устойчивых искусственных поликарбонатных и полиметилметакрилатных суспензий с положительным зарядом частиц в присутствии КПАВ и их смесей с ПАВ различной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходного сырья были выбраны гранулированные поликарбонат марки Makrolon компании (Bayer, Германия) и полиметилметакрилат марки Acrypet VH 001 компании (Mitsubishi Chemical Corporation, Япония).

Хлороформ (х.ч.), применяли в качестве растворителя без дополнительной очистки.

В качестве ПАВ использовали КПАВ, синтезированные в ОАО «Котласский химический завод» (Россия): Катамин АБ (алкилдиметилбензиламмоний хлорид, где алкил – смесь нормальных алкильных радикалов C10–C16); Азол-129 (четвертичное аммониевое соединение треталкиламина кислот кокосового масла и бензилхлорида с углеводородным радикалом жирных кислот кокосового масла C8–C14 в качестве заместителя, содержание активного вещества 75%); Азол-138 (N,N,N-триметил-N-(алкил 12–14) аммоний метилфосфит; Азол-139 (четвертичное аммониевое соединение из дикоалкилдиметиламина

и диметилфосфоната, с углеводородным радикалом жирных кислот кокосового масла C12–C14). Также использовали кремнийорганическое ПАВ (КОПАВ) U-851, α,ω -бис[3–метилсилокси]полидиметилметил-(10–карбоксидецил)силоксан, синтезированное в Институте синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук.

Размер капель и частиц полимерных суспензий определяли методом фотонной корреляционной спектроскопии (динамического светорассеяния) с помощью лазерного анализатора частиц Zetasizer NanoZS (Malvern, Великобритания) [2].

Динамическое рассеяние света (ДРС) — представляет собой совокупность таких явлений как изменение частоты (доплеровский сдвиг), интенсивности и направления движения света, прошедшего через среду движущихся (броуновских) частиц. Это способ измерения частиц до 6 мкм в диаметре. ДРС измеряет броуновское движение частиц и соотносит его с их размером. При прохождении пучка света через суспензию происходит его упругое (рэлеевское) рассеяние. В случае ДРС используют лазерное излучение, которое является когерентным и монохроматическим. Измеряемой величиной служит так называемая автокорреляционная функция, определяемая по временному изменению интенсивности рассеиваемого излучения:

$$G(t_d) = 1/N \sum_i I(t_i) I(t_i + t_d) = (I(t) I(t + t_d)),$$

где $G(t_d)$ — автокорреляционная функция; N — число измерений, выполняемых в момент времени t_i ; $I(t_i + t_d)$ — интенсивность рассеивания света после определенного периода времени задержки t_d .

Суспензии готовили смешением углеводородной фазы (полимер, растворенный в растворителе) и водного раствора ПАВ в соотношении 1:1, соответственно. Первая стадия: приготовление низкодисперсной эмульсии с помощью магнитной мешалки. Размер капель находился в диапазоне от 20 до 100 мкм. Вторая стадия: диспергирование низкодисперсной эмульсии до получения высокодисперсной эмульсии с помощью гомогенизатора типа ротор-статор DIAХ-900 (Heidolph, Германия). Скорость диспергирования 24000 об/мин, время диспергирования 7–10 мин. Для отгонки растворителя использовали роторный испаритель RV 10 (IKA, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно опубликованным данным дисперсность эмульсии (выражаемая индексом полидисперсности, от англ. polydispersity index (PdI)), средний диаметр частиц (d_{cp}) и их заряд (ζ -потенциал) являются основными параметрами, определяющими устойчивость суспензий [3–5].

Исследования были начаты с изучения коллоидно-химических свойств поликарбонатных (ПК) и полиметилметакрилатных (ПММА) суспензий, приготовленных в присутствии КПАВ разного строения.

Были получены искусственные полимерные суспензии при использовании 5% раствора полимера. Концентрация ПАВ составила 6 мас. % в расчете на полимер.

В табл. 1 и 2 и на рис. 1 и 2 приведены коллоидно-химические свойства поликарбонатных и полиметилметакрилатных суспензий, полученных при использовании Катамина АБ и Азола-129 в разных концентрациях.

Таблица 1. Сравнительный анализ коллоидно-химических свойств поликарбонатных искусственных полимерных суспензий, стабилизированных Катамином АБ, Азолом-129, Азолом-138 и Азолом-139, взятых в разных концентрациях

Table 1. Comparative analysis of the colloidal-chemical properties of artificial polycarbonate polymer suspensions stabilized by Katamin AB, Azol-129, Azol-138, and Azol-139, taken at different concentrations

Полимер Polymer	ПАВ Surfactant	d_{cp} , нм d_{av} , nm	PdI	ζ -потенциал, мВ ζ -potential, mV	Коагулюм, мас. % Coagulum, wt %
ПК PC	Катамин АБ Katamin AB	620	0.140	+30	—
	Азол-129 Azol-129	830	0.290	+24	—
	Азол-138* Azol-138*	1050	0.330	+25	10
	Азол-139 Azol-139	—	—	—	100

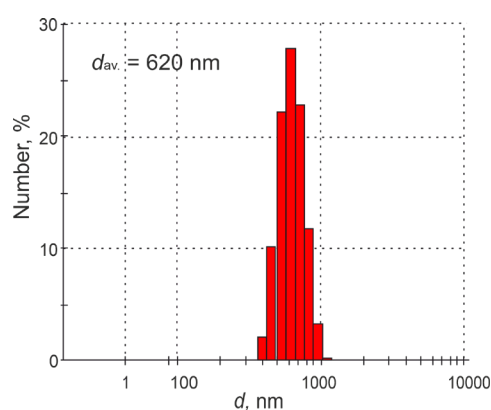
*Размеры очищенной от коагулюма полимерной суспензии.

*The size of the coagulum-free polymer suspension.

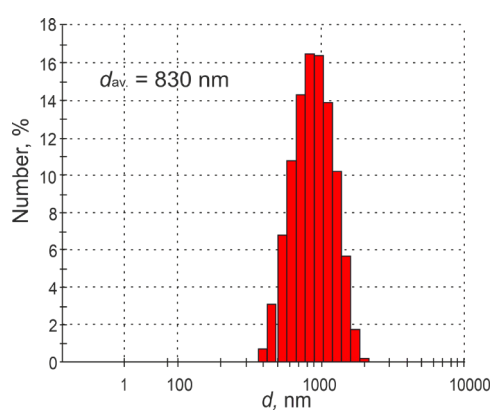
Таблица 2. Сравнительный анализ коллоидно-химических свойств полиметилметакрилатных искусственных полимерных суспензий, стабилизированных Катамином АБ, Азолом-129, Азолом-138 и Азолом-139

Table 2. Comparative analysis of the colloidal-chemical properties of artificial polymethyl methacrylate PS stabilized by Katamin AB, Azol-129, Azol-138, and Azol-139

Полимер Polymer	ПАВ Surfactant	$d_{cp}, \text{ нм}$ $d_{av}, \text{ нм}$	PdI	ζ -потенциал, мВ ζ -potential, mV	Коагулум, мас. % Coagulum, wt %
ПММА PMMA	Катамин АБ Katamin AB	260	0.270	+39	—
	Азол-129 Azol-129	300	0.359	+28	—
	Азол-138 Azol-138	310	0.375	+23	—
	Азол-139 Azol-139	—	—	—	100



а



б

Рис. 1. Среднечисловые распределения частиц поликарбонатных искусственных полимерных суспензий по размерам при использовании в качестве ПАВ: а) Катамин АБ, б) Азол-129.

Fig. 1. The number-average particle size distributions of polycarbonate artificial polymer suspensions when used in the production process as a surfactant: (a) Katamin AB, (b) Azol-129.

В табл. 1 и на рис. 1 приведены среднечисловые диаметры частиц поликарбонатных искусственных полимерных суспензий при использовании Катамина АБ, Азола-129, Азола-138 и Азола-139. Образец полимерной суспензии, полученный при использовании в качестве стабилизатора Катамина АБ, характеризовался высокой устойчивостью, узким распределением частиц по размерам и диаметром частиц в интервале от 500 нм до 700 нм (80% частиц по числу). Образцы, стабилизированные Азолом-129 и Азолом-138, имели наибольший диаметр и распределение частиц по размерам. В присутствии Азола-139 не удалось получить устойчивые искусственные полимерные суспензии – значительная часть полимера коагулировала при удалении растворителя под вакуумом. Вероятнее всего, это объясняется недостаточной устойчивостью частиц в присутствии нетипичного

КПАВ с структурой гидрофобной части молекулы ПАВ (наличием двух алкильных радикалов с длиной цепи C12–C14). Наиболее устойчивые суспензии получились при использовании Катамина АБ. Данный результат можно объяснить тем, что он обладает большей поверхностной активностью по сравнению с другими представленными стабилизаторами [6].

Данные по устойчивости полиметилметакрилатных полимерных суспензий при использовании ПАВ различного строения показали, что Катамин АБ позволяет получить частицы с наиболее узким распределением частиц по размерам (табл. 3 и рис. 2).

Влияние концентрации полимера в исходном растворе хлороформа на все стадии синтеза оценивали по конечным свойствам полимерных суспензий. Концентрацию полимера в растворе изменяли в интервале от 5% до 20% (табл. 4 и рис. 3).

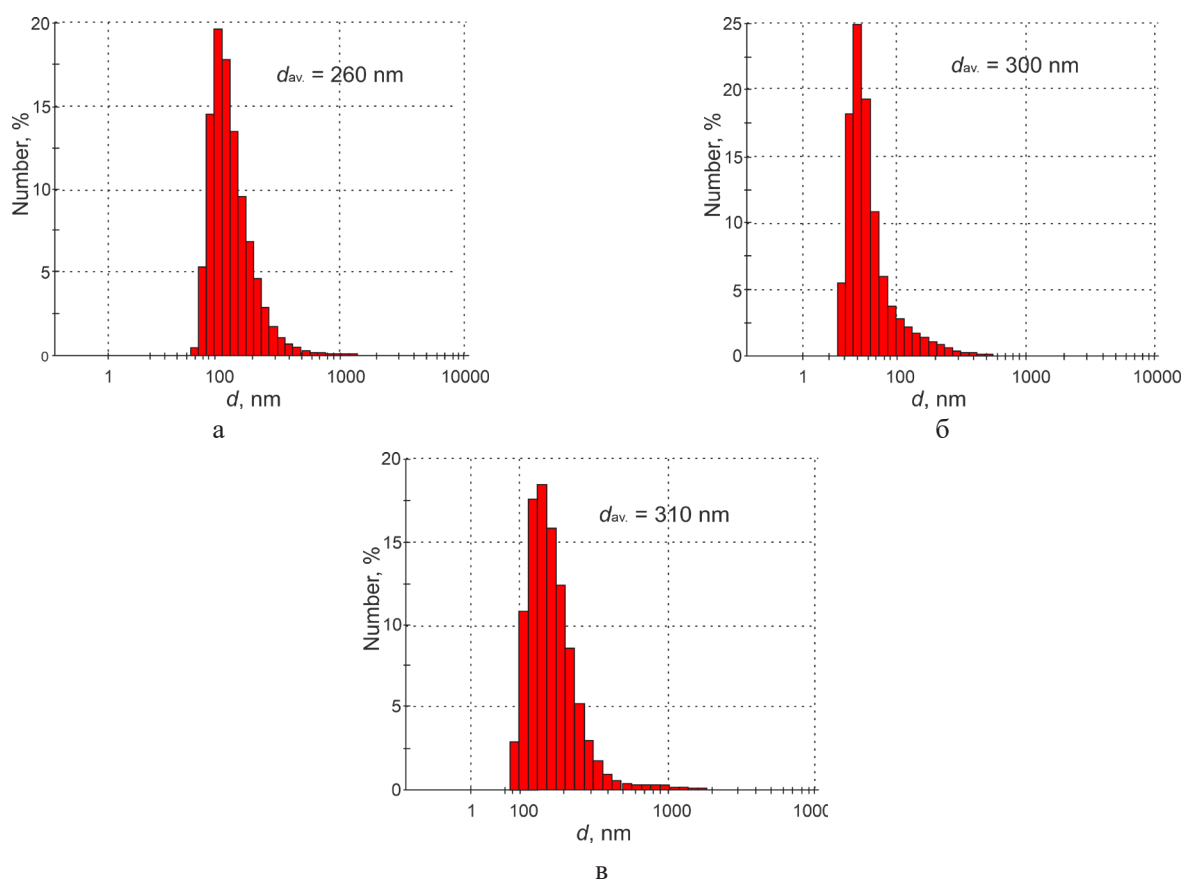


Рис. 2. Среднечисловые распределения частиц полиметилметакрилатных искусственных полимерных суспензий по размерам при использовании в качестве ПАВ:

а) Катамин АБ, б) Азол-129, в) Азол-138.

Fig. 2. The number-average particle size distributions of polymethyl methacrylate artificial polymer suspensions when the following surfactants were used in the production process:

(a) Katamin AB, (b) Azol-129, and (c) Azol-138.

Таблица 3. Устойчивость поликарбонатных и полиметилметакрилатных искусственных полимерных суспензий в зависимости от концентрации полимера

Table 3. The stability of artificial polycarbonate and polymethyl methacrylate polymer suspensions depending on the polymer concentration

Концентрация полимера в растворе Polymer concentration in solution	Устойчивость во времени Stability in time	
	ПК PC	ПММА PMMA
5	+	+
10	+	+
20	+/-	+/-

Видно, что суспензии, полученные при использовании растворов полимеров с концентрацией 5% и 10%, устойчивы, средние диаметры частиц и *PdI* увеличиваются с повышением концентрации полимера.

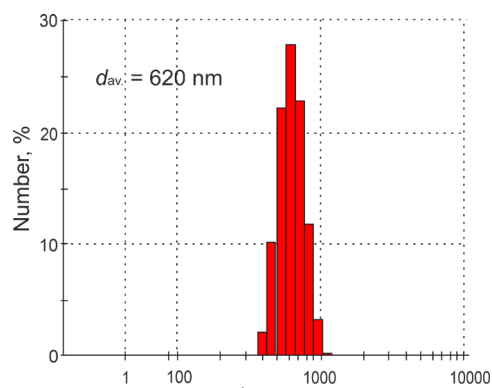
Растворы с концентрацией полимера более 10% имели высокую вязкость, вследствие чего процессы эмульгирования, дегазации и концентрирования полимерных суспензий были затруднены.

Из литературы известно, что при применении смесей ПАВ в определенном объемном соотношении компонентов может иметь место синергетический эффект, который существенно влияет на коллоидно-химические свойства полимерных суспензий [6].

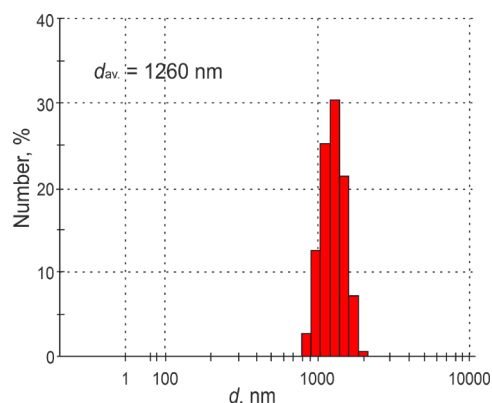
В качестве смеси ПАВ были выбраны Азол-129/Азол-138 и Катамин АБ/Азол-138. Коллоидно-химические свойства полимерных суспензий, полученных в присутствии данных смесей, представлены в табл. 5, 6 и на рис. 4.

Таблица 4. Коллоидно-химические свойства поликарбонатных суспензий, стабилизированных Катамином АБ и полученных при различной концентрации полимера в растворе
Table 4. Colloidal-chemical properties of polycarbonate suspensions stabilized using Katamin AB and obtained at various polymer concentrations in solution

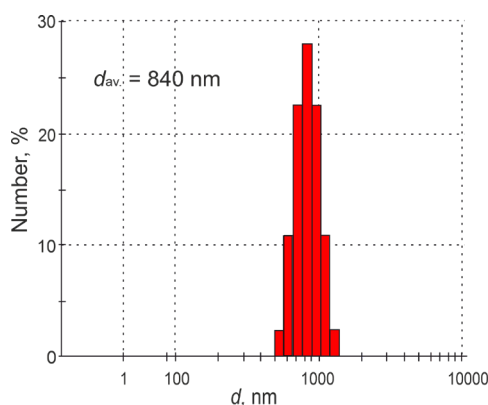
Концентрация, % Concentration, %	$d_{cp}, \text{ нм}$ $d_{av}, \text{ нм}$	PdI	Коагулум, мас. % Coagulum, wt %
5	620	0.140	—
10	1260	0.330	—
20	840	0.270	50



а



б



в

Рис. 3. Числовые распределения частиц полимерных суспензий по размерам для суспензий, представленных в табл. 3: а) 5%, б) 10%, в) 20%.

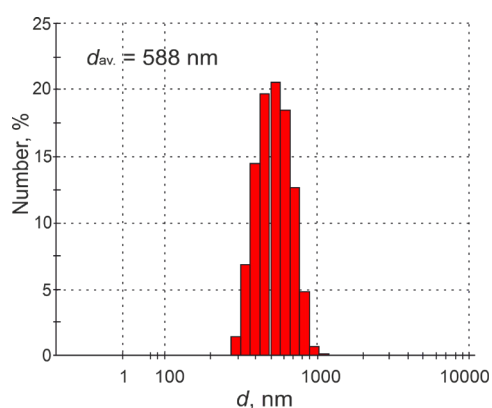
Fig. 3. Numerical distributions of particle size in polymer suspensions for the suspensions presented in Table 3: (a) 5%, (b) 10%, and (c) 20%.

Таблица 5. Коллоидно-химические свойства поликарбонатных полимерных суспензий при использовании смеси ПАВ Азол-129/Азол-138 в различных соотношениях
Table 5. Colloidal-chemical properties of polycarbonate polymer suspensions obtained using varied ratios of the surfactants Azol-129/Azol-138

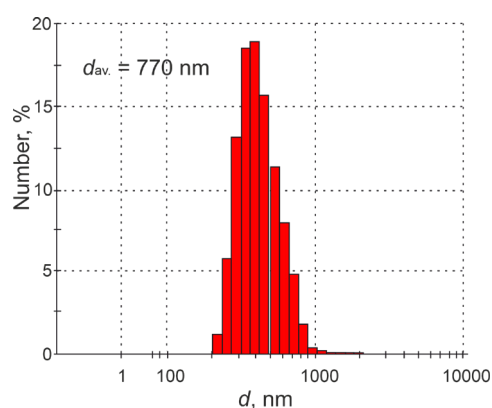
ПАВ Surfactants	Соотношение ПАВ Surfactants ratio	$d_{cp}, \text{ нм}$ $d_{av}, \text{ нм}$	PdI	ζ -потенциал, мВ ζ -potential, mV	Коагулум, мас. % Coagulum, wt %
Азол-129/Азол-138 Azol-129/Azol-138	9:1	588	0.101	+22	нет no
Азол-129/Азол-138 Azol-129/Azol-138	3:1	770	0.331	+16	—
Азол-129/Азол-138 Azol-129/Azol-138	2:1	1510	0.255	+6	10

Таблица 6. Коллоидно-химические свойства поликарбонатных полимерных суспензий, стабилизированных смесью ПАВ Катамин АБ/Азол-138 и взятых в различных массовых соотношениях
Table 6. Colloidal-chemical properties of polycarbonate polymer suspensions stabilized with Katamin AB/Azol-138 in different mass ratios

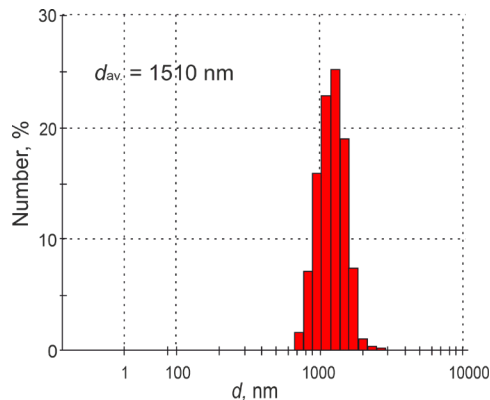
ПАВ Surfactants	Соотношение ПАВ Surfactants ratio	d_{cp} , нм d_{av} , nm	PdI	ζ -потенциал, мВ ζ -potential, mV	Коагулум, мас. % Coagulum, wt %
Катамин АБ/Азол-138 Katamin AB/Azol-138	9:1	402	0.136	+32	нет no
Катамин АБ/Азол-138 Katamin AB/Azol-138	3:1	607	0.320	+13	5
Катамин АБ/Азол-138 Katamin AB/Azol-138	2:1	694	0.382	+7	10



а



б



в

Рис. 4. Числовые распределения частиц полимерных суспензий по размерам для суспензий, представленных в табл. 4: а) 9:1, б) 3:1, в) 2:1.

Fig. 4. Numerical distributions of polymer suspension particle size for suspensions presented in Table 4: (a) 9:1, (b) 3:1, and (c) 2:1.

Проведенные исследования показали, что при использовании смесей Азол-129/Азол-138 и Катамин АБ/Азол-138 наблюдается значительное повышение устойчивости по сравнению с полимерными суспензиями, где данные ПАВ используются по отдельности. При этом максимальный эффект (снижение диаметра частиц) наблюдается при использовании каждой из смесей ПАВ, Азол-129/Азол-138 и Катамин АБ/Азол-138, в соотношении 9:1.

Полимерные суспензии, стабилизированные Азолом-129, характеризовались невысокой устойчивостью и средним диаметром частиц порядка 800 нм. Добавление в систему одной массовой части Азола-138 значительно повысило устойчивость полимерной суспензии и снизило диаметр частиц до 580 нм. При добавлении к Катамину АБ Азола-138 средний диаметр частиц уменьшился с 620 нм до 400 нм.

В последние годы проявился интерес к КОПАВ, нерастворимым в воде, что обусловлено возможностью получения агрегативно устойчивых полимерных суспензий при полимеризации виниловых мономеров [7, 8].

В этих работах было установлено, что формирование межфазного адсорбционного слоя на поверхности частиц в их присутствии принципиально отличается от наблюдаемого в присутствии водорастворимых ПАВ [3, 7].

Это отличие определяется тем, что адсорбция нерастворимого в воде ПАВ из мономерной фазы приводит к образованию толстого прочного межфазного слоя. Эти результаты продемонстрированы при изучении коллоидно-химических свойств КОПАВ различного строения [9–16].

В качестве КОПАВ был использован карбоксилсодержащий КОПАВ α,ω -бис(триметилсилокси-оли-

годиметилметил-(10-карбоксицецил)силоксан (U-851) и его смесь с КПАВ Азол-129 и Катамин АБ.

Концентрация смеси ПАВ составила 9 мас. % в расчете на полимер: соотношение КПАВ/КОПАВ 2:1, соответственно. Концентрация U-851 составляла 3 мас. % в расчете на полимер.

Для получения устойчивых полимерных суспензий использовали смеси КПАВ Катамин АБ и Азол-129 с карбоксилсодержащим КОПАВ U-851.

Концентрация смеси ПАВ составила 9 мас. % в расчете на полимер: соотношение КПАВ/КОПАВ 2:1, соответственно. Концентрация ПАВ U-851 в суспензии, стабилизированной только им, составляла 6 мас. % в расчете на полимер.

Данные об устойчивости полученных суспензий и их коллоидно-химических свойств представлены в табл. 7, 8 и на рис. 5.

Таблица 7. Устойчивость поликарбонатных суспензий во времени при использовании смеси КПАВ и КОПАВ
Table 7. Stability of polycarbonate suspensions over time when a mixture of a cationic surfactant and an organosilicon surfactant is used

ПАВ Surfactant	Устойчивость во времени Stability over time
Катамин АБ/U-851 Katamin AB/U-851	+
Азол-129/U-851 Azol-129/U-851	+
U-851	–

Таблица 8. Коллоидно-химические свойства искусственных поликарбонатных суспензий, полученных при использовании U-851 и его смеси с КПАВ
Table 8. Colloidal-chemical properties of artificial polycarbonate suspensions obtained using U-851 and its mixture with a cationic surfactant

ПАВ Surfactant	d_{cp} , нм d_{av} , nm	<i>PdI</i>	ζ -потенциал, мВ ζ -potential, mV	Коагулюм, мас. % Coagulum, %
Катамин АБ/U-851 Katamin AB/U-851	360	0.240	+32	–
Азол-129/U-851 Azol-129/U-851	410	0.287	+25	–
U-851	–	–	–	100

Обе суспензии характеризовались достаточно узким распределением частиц по размерам, средним диаметром частиц 360 нм и зарядом +32 мВ для смеси Катамин АБ/U-851, а для смеси Азол-129/U-851 410 нм и +25 мВ, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье предложена методология получения устойчивых поликарбонатных и полиметилметакрилатных искусственных полимерных суспензий с

положительным зарядом частиц. Показано, что для их получения могут быть использованы КПАВ отечественного производства с концентрацией 6 мас. % в расчете на полимер. Целесообразно использовать смеси КПАВ, взятые в массовом соотношении 9:1: Азол-129 и Азол-138, Катамин-АБ и Азол-138, с общей концентрацией ПАВ 10 мас. % в расчете на полимер для формирования в межфазных адсорбционных слоях более прочного электростатического барьера устойчивости. Увеличить устойчивость

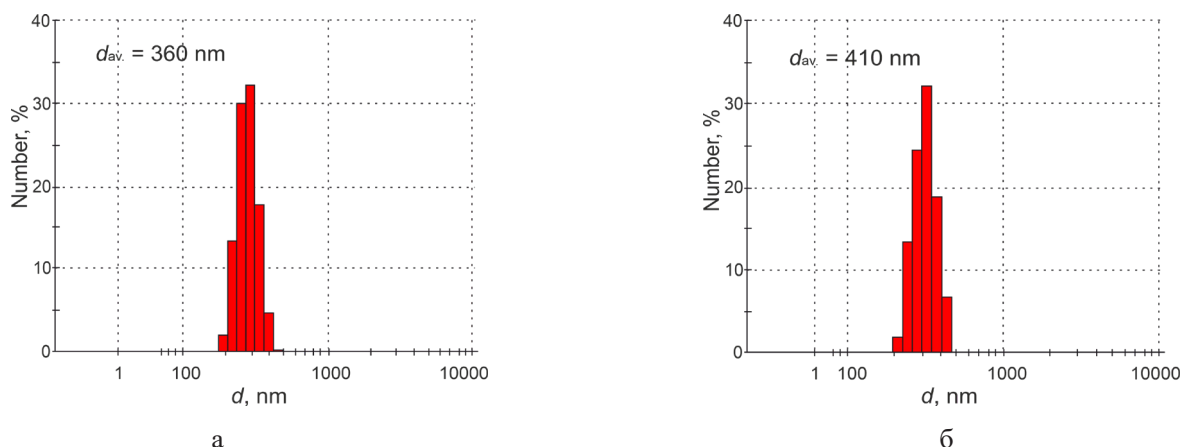


Рис. 5. Числовые распределения частиц поликарбонатных суспензий по размерам в зависимости от выбора смеси ПАВ: а) Катамин АБ/U-851, б) Азол-129/U-851.

Fig. 5. Numerical distributions of polycarbonate suspensions particle sizes depending on the choice of surfactant mixtures: (a) Katamin AB/U-851 and (b) Azol-129/U-851.

суспензий во времени можно при использовании смесей Катамин-АБ и U-851, Азол-129 и U-851 за счет формирования в межфазных адсорбционных слоях полимерных частиц структурно-механического и электростатического барьеров устойчивости.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-33-90128\19.

Acknowledgments

The reported study was funded by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 19-33-90128\19.

Вклад авторов

А.Н. Стужук – разработка способа получения агрегативно-устойчивых искусственных полиметилметакрилатных и поликарбонатных суспензий с положительным зарядом частиц, написание и редактирование текста статьи, подготовка рукописи к публикации;

А.В. Школьников – сбор и обработка материала, синтез агрегативно-устойчивых искусственных полиметилметакрилатных и поликарбонатных суспензий с положительным зарядом частиц;

П.С. Горбатов – синтез искусственных полиметилметакрилатных суспензий с положительным за-

рядом частиц, статистическая обработка результатов исследований;

И.А. Грицкова – разработка концепции научной работы, консультация по вопросам методологии проведения исследования, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

A.N. Stuzhuk – development of a method for obtaining aggregate-stable artificial polymethylmethacrylate and polycarbonate suspensions with a positive charge of particles, writing and editing the text of the article, and preparing a manuscript for publication;

A.V. Shkolnikov – collecting and processing the material, synthesis of aggregate-stable artificial polymethyl methacrylate and polycarbonate suspensions with a positive particle charge;

P.S. Gorbатов – synthesis of artificial polymethylmethacrylate suspensions with a positive particle charge, and statistical processing of research results;

I.A. Gritskova – developing the scientific concept, offering consultation on the research methodology, writing and editing the text of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мэнсон Дж., Сперлинг Л. *Полимерные смеси и композиты*: пер. с англ., под ред. Ю.К. Годовского. М.: Химия; 1979. 440 с.
2. Tscharnuter W. Photon correlation spectroscopy in particle sizing. In: Meyers R.A. (Ed.) *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. 2000. P. 5469–5485.

REFERENCES

1. Manson J., Sperling L. *Polimernye smesi i kompozity (Polymer mixtures and composites)*: trans. from Engl.). Godowsky Yu.K. (Ed.). Moscow: Khimiya; 1979. 440 p. (in Russ.).
[Manson J., Sperling L. *Polymer blends and composites*. NY: Plenum Press; 1976. 513 p.]

3. Грицкова И.А., Копылов В.М., Симакова Г.А., Гусев С.А., Маркузе И.Ю. Полимеризация стирола в присутствии поверхностно-активных кремнийорганических веществ различной природы. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б*. 2010;52(9):1689–1695.
4. Грицкова И.А., Ботова О.И., Шитов Р.О., Гринфельд Е.А. Получение искусственных латексов на основе изопрен-стирольного термоэластопласта. *Тонкие химические технологии*. 2014;9(5):61–63.
5. Larsson M., Hill A., Duffy J. Suspension stability; why particle size, zeta potential and rheology are important. *Annu. Trans. Nord. Rheol. Soc.* 2012;12:209–214.
6. Холмберг К., Йёнссон Ю., Кронберг Б., Линдман Б. *Поверхностно-активные вещества и полимеры в водных растворах*. М.: Лаборатория знаний; 2020. 531 с. ISBN 978-5-00101-767-7
7. Жданов А.А., Грицкова И.А., Чирикова О.В., Щеголихина О.И. Кремнийорганические ПАВ – стабилизаторы частиц полистирольных суспензий. *Коллоидный журнал*. 1995;57(1):30–33.
8. Семчиков Ю.Д. *Высокомолекулярные соединения*. Москва, Н. Новгород: Изд-во НГТУ: Издательский центр «Академия»; 2008. 368 с. ISBN 978-5-7695-5389-9, 5-7695-3028-6.
9. Lee V.Ya. *Organosilicon Compounds: Theory and Experiment (Synthesis)*. Academic Press; 2017. 758 p. ISBN 978-0-12-801981-8
10. Саладжес Д.Л. Поверхностно-активные вещества – виды и применение. Буклет FIRP 300 A, 2002. 49 с.
11. Srividhya M., Chandrasekar K., Baskar G., Reddy B.S.R., Physico-chemical properties of siloxane surfactants in water and their surface energy characteristics. *Polymer*. 2007;48(5):1261–1268. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2007.01.015>
12. Curstedt T., Calkovska A., Johansson J. New Generation Synthetic Surfactants. *Neonatology*. 2013;103(4): 327–330. <https://doi.org/10.1159/000349942>
13. Шинода К., Накагава Т., Тамамуси Б., Исемура Т. *Коллоидные поверхностно-активные вещества*. пер. с англ., под ред. А.Б. Таубмана, М.: Мир, 1966. 319 с.
14. Зимон А.Д. *Адгезия жидкости и смачивание*. М.: Химия; 1974. 416 с.
15. Liu J., Zhang F.F., Song Y.H., Lv K. Zhang N., Li Y.C. The synthesis of nonionic hyperbranched organosilicone surfactant and characterization of its wetting ability. *Coatings*. 2021;11(1). <https://doi.org/10.3390/coatings11010032>
16. Aveyard B. *Surfactants: In Solution, at Interfaces and in Colloidal Dispersions*. Oxford, New-York: Oxford University Press; 2019. 576 p. ISBN 978-0-19-882860-0
2. Tscharnuter W. Photon correlation spectroscopy in particle sizing. In: Meyers R.A. (Ed.) *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. 2000. P. 5469–5485.
3. Gritskova I.A., Kopylov V.M., Simakova G.A., Gusev S.A., Markuze I.Yu. Polymerization of styrene in the presence of surface-active organosilicon substances of various nature. *Polym. Sci. Ser. B*. 2010;52(9):1689–1695. <https://doi.org/10.1134/S1560090410090046>
4. Gritskova I.A., Botova O.I., Shitov R.O., Grinfeld E.A. Preparation of artificial latexes based on isoprene-styrene thermoplastic elastomers. *Fine Chemical Technologies*. 2014;9(5):61–63 (in Russ.)
5. Larsson M., Hill A., Duffy J. Suspension stability; why particle size, zeta potential and rheology are important. *Annu. Trans. Nord. Rheol. Soc.* 2012;12:209–214.
6. Holmberg K., Jönsson Yu., Kronberg B., Lindman B. *Poverkhnostno-aktivnye veshchestva i polimery v vodnykh rastvorakh (Surfactants and polymers in aqueous solutions)*. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2020. 531 p. (in Russ.). ISBN 978-5-00101-767-7
- [Holmberg K., Jönsson Yu., Kronberg B., Lindman B. *Surfactants and polymers in aqueous solutions*. John Wiley & Sons; 2003. 562 p.]
7. Zhdanov A.A., Gritskova I.A., Chirikova O.V., Shchegolikhina O.I. Organosilicon surfactants as stabilizers of polystyrene suspensions particles. *Kolloidnyi zhurnal = Colloid J.* 1995;57(1):30–33 (in Russ.)
8. Semchikov Yu.D. *Vysokomolekulyarnye soedineniya (High-molecular compounds)*. Moscow, N. Novgorod: NSTU: Publishing Center “Academy”; 2003. 368 p. (in Russ.)
9. Lee V.Ya. *Organosilicon Compounds: Theory and Experiment (Synthesis)*. Academic Press; 2017. 758 p. ISBN 978-0-12-801981-8
10. Salages J.L. Surfactants. Types and Uses. FIRP Booklet 300 A; 2002. 49 p. URL: <https://dokumen.tips/documents/surfactants-types-and-uses.html>
11. Srividhya M., Chandrasekar K., Baskar G., Reddy B.S.R., Physico-chemical properties of siloxane surfactants in water and their surface energy characteristics. *Polymer*. 2007;48(5):1261–1268. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2007.01.015>
12. Curstedt T., Calkovska A., Johansson J. New Generation Synthetic Surfactants. *Neonatology*. 2013;103(4): 327–330. <https://doi.org/10.1159/000349942>
13. Shinoda K., Nakagawa T., Tamamushi B., Isemura T. *Kolloidnye poverkhnostno-aktivnye veshchestva. Fiziko-khimicheskie svoystva (Colloidal Surfactants: Some Physicochemical Properties)* trans. from Engl.). Taubman A.B. (Ed.). Moscow: Mir; 1966. 319 p. (in Russ.)
- [Shinoda K., Nakagawa T., Tamamushi B., Isemura T. *Colloidal Surfactants: Some Physicochemical Properties* trans. New-York: Academic Press; 1963. 310 p. ISBN 978-1-4832-2923-2]
14. Zimon A.D. *Adgeziya zhidkosti i smachivanie*. M.: Himiya; 1974. 416 p. (in Russ.)
15. Liu J., Zhang F.F., Song Y.H., Lv K. Zhang N., Li Y.C. The synthesis of nonionic hyperbranched organosilicone surfactant and characterization of its wetting ability. *Coatings*. 2021;11(1). <https://doi.org/10.3390/coatings11010032>
16. Aveyard B. *Surfactants*. In: *Solution, at Interfaces and in Colloidal Dispersions*. Oxford, New-York: Oxford University Press; 2019. 576 p. ISBN 978-0-19-882860-0

Об авторах:

Стужук Александр Николаевич, аспирант кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: aleksandr-stuzhuk@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6593-3045>

Школьников Александр Васильевич, аспирант кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: sashka513@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3320-3344>

Горбатов Павел Сергеевич, аспирант кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: refazer@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4925-7176>

Грицкова Инесса Александровна, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии ВМС Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: inessagritskova@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4358-1998>

About the authors:

Alexander N. Stuzhuk, Postgraduate Student, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: aleksandr-stuzhuk@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0001-6593-3045>

Alexander V. Shkolnikov, Postgraduate Student, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: sashka513@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3320-3344>

Pavel S. Gorbatov, Postgraduate Student, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: refazer@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4925-7176>

Inessa A. Gritskova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, S.S. Medvedev Department of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: inessagritskova@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-4358-1998>

*Поступила: 18.08.2021; получена после доработки: 27.10.2021; принята к опубликованию: 22.11.2021.
The article was submitted: August 18, 2021; approved after reviewed: October 27, 2021; accepted for publication: November 22, 2021.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ НЕОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF INORGANIC MATERIALS

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-502-511>



УДК 546.723 + 661.872.2

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Гетерофазный синтез феррита кобальта

Е.Е. Никишина

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

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

Аннотация

Цели. Разработка новых методов синтеза феррита кобальта (CoFe_2O_4), являющегося предшественником для синтеза функциональных материалов на его основе, а также исследование физико-химических свойств полученных фаз.

Методы. Гидратированный оксид железа и феррит кобальта получали гетерофазным методом. Синтезированные фазы и продукты их термолитиза изучали методами дифференциально-термического анализа и дифференциальной термогравиметрии (ДТА–ДТГ), рентгенофазового анализа (РФА) и гранулометрии.

Результаты. В статье изложены результаты двух методов синтеза феррита кобальта (CoFe_2O_4) и исследования полученных фаз. В обоих случаях в качестве предшественника выступал гидратированный оксид железа(III) с содержанием Fe_2O_3 – 84.4 мас. %, полученный гетерофазным взаимодействием хлорида железа(III) с концентрированным раствором аммиака (6.0–9.5 моль/л). Первый способ заключался во взаимодействии гидратированного оксида железа(III) с оксидом кобальта(II, III), второй – во взаимодействии гидратированного оксида железа(III) с водным раствором сульфата кобальта(II) с концентрацией $C_{\text{Co}} = 0.147$ моль/л ($T : Ж = 1 : 43$). Получившиеся промежуточные продукты подвергали термической обработке при 750 °C (синтез **1**) и 900 °C (синтез **2**) в течение 10–30 ч с шагом 10 ч.

Выводы. Феррит кобальта (CoFe_2O_4) получен двумя способами. С использованием комплекса методов (РФА, ДТА–ДТГ, гранулометрии) исследованы физико-химические свойства синтезированных образцов. Установлено, что гидратированный оксид железа(III) вплоть до температуры кристаллизации (445 °C), соответствующей экзотермическому эффекту на кривой ДТА, остается рентгеноаморфным. Дальнейшее нагревание его приводит к образованию α -модификации оксида железа(III) гексагональной сингонии ($a = b = 5.037 \pm 0.002$ Å; $c = 13.74 \pm 0.01$ Å), средний размер частиц которой равен 1.1 мкм. Согласно данным РФА, в синтезе **1** при 750 °C и продолжительности термообработки

30 ч образуется однофазный феррит кобальта ($a = 8.388 \pm 0.002 \text{ \AA}$) со средним диаметром частиц 1.9 мкм. В интервале температур 720–810 °С в образце наблюдается убыль массы (около 12.5%), связанная с удалением SO_2 и SO_3 . Поэтому в синтезе **2** температуру нагревания увеличивали до 900 °С. Показано, что при 900 °С и продолжительности синтеза 30 ч также образуется феррит кобальта (CoFe_2O_4) ($a = 8.389 \pm 0.002 \text{ \AA}$). Результаты гранулометрического анализа указывают на зависимость диаметра образующихся частиц от способа получения феррита кобальта. Наименьший размер частиц (1.5 мкм) обнаружен у феррита кобальта, полученного гетерофазным взаимодействием гидратированного оксида железа(III) (Fe_2O_3 – 84.4 мас. %) с водным раствором сульфата кобальта с концентрацией $C(\text{Co}^{2+}) = 0.147 \text{ моль/л}$.

Ключевые слова: железо, кобальт, феррит, оксиды, термический анализ, рентгенофазовый анализ, гранулометрический анализ

Для цитирования: Никишина Е.Е. Гетерофазный синтез феррита кобальта. Тонкие химические технологии. 2021;16(6):502–511. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-502-511>

RESEARCH ARTICLE

Heterophase synthesis of ferrite cobalt

Elena E. Nikishina

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

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

Abstract

Objectives. The study aimed to develop new methods for the synthesis of cobalt ferrite (CoFe_2O_4), which is a precursor for the synthesis of CoFe_2O_4 -based functional materials, as well as to study the physicochemical properties of the obtained phases.

Methods. Two methods were used for the synthesis of CoFe_2O_4 : (1) heterophase interaction of hydrated iron oxide with cobalt(II, III) oxide and (2) heterophase interaction of hydrated iron oxide with an aqueous solution of cobalt(II) sulfate ($C_{\text{Co}} = 0.147 \text{ mol/L}$, solid/liquid = 1:43). In both cases, the precursor was hydrated iron oxide (Fe_2O_3 , 84.4 wt %), which was obtained by the heterophase interaction of iron(III) chloride with a concentrated ammonia solution (6.0–9.5 mol/L). The resulting intermediate products were subjected to thermal treatment at 750 °C (synthesis **1**) and at 900 °C (synthesis **2**) for 10–30 h in increments of 10 h. The synthesized phases and products of their thermolysis were studied by differential thermal analysis and differential thermogravimetry (DTA–DTG), X-ray diffraction analysis (XRDA), and granulometry.

Results. The hydrated iron oxide sample remained amorphous even up to the crystallization temperature of 445 °C, which corresponds to the exothermic effect on the DTA curve. Further heating led to the α -modification of iron(III) oxide of the hexagonal system ($a = b = 5.037 \pm 0.002 \text{ \AA}$; $c = 13.74 \pm 0.01 \text{ \AA}$), which has an average particle size of 1.1 μm . XRDA results showed that a synthesis temperature of 750 °C (synthesis **1**) and a heat treatment duration of 30 h were sufficient for the formation of a single-phase cobalt ferrite ($a = 8.388 \pm 0.002 \text{ \AA}$) with an average particle diameter of 1.9 μm . For synthesis **2**, a higher temperature of 900 °C was used because sample weight loss (about 12.5%) was observed in the temperature range of 720–810 °C based on the DTA results, which was due to the removal of SO_2 and SO_3 . Moreover, when synthesis temperature and duration were at 900 °C and 30 h, respectively, CoFe_2O_4 with $a = 8.389 \pm 0.002 \text{ \AA}$ was formed. The results of the granulometric analysis

showed that particles of different diameters were formed. The smallest particle size ($1.5 \mu\text{m}$) of cobalt ferrite was obtained by the heterophase interaction of hydrated iron(III) oxide (Fe_2O_3 , 84.4 wt %) with an aqueous solution of cobalt sulfate with $C_{\text{Co}} = 0.147 \text{ mol/L}$.

Conclusions. Depending on the method used for the synthesis of cobalt ferrite, particles of different diameters are formed. The smallest particle size of cobalt ferrite was obtained from the heterophase interaction of hydrated iron(III) oxide with an aqueous solution of cobalt(II) sulfate.

Keywords: iron, cobalt, ferrite, oxides, thermal analysis, X-ray phase analysis, particle size analysis

For citation: Nikishina E.E. Heterophase synthesis of cobalt ferrite. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):502–511 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-502-511>

ВВЕДЕНИЕ

Благодаря своим уникальным свойствам ферриты со структурой шпинели находят широкое применение в различных областях науки и техники. Данный класс магнитной керамики применяется в таких приложениях, как системы хранения информации, магнитные жидкости, датчики газа, катализаторы, аккумуляторные литиевые батареи, магнитопроводы, поглотители микроволн, медицинская диагностика и терапия, очистка сточных вод, биосенсоры и так далее [1–7].

Формулу феррита можно представить как AB_2O_4 . Он имеет структуру шпинели (рис. 1), в которой тетраэдрическое А-положение занимают ионы в степени окисления +2 (Mg^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}). Октаэдрическое В-положение занимают в основном ионы Fe^{3+} , однако они могут быть замещены другими ионами в степени окисления +3 (Al^{3+} , Cr^{3+}). В том случае, если А-положение будут занимать ионы в степени окисления +3, а В-положение будет в равной мере заселено ионами в степенях окисления +2 и +3, структуру шпинели называют обращенной [8, 9].

Одним из представителей данного класса материалов является феррит кобальта (CoFe_2O_4) – хорошо известный магнитотвердый материал с высокой коэрцитивной силой, связанной с малым размером кристаллических зерен и сильной магнитокристаллической анизотропией, и умеренной намагниченностью. Он имеет обращенную структуру шпинели, в которой вся или большая часть ионов Co^{2+} занимает октаэдрическое В-положение, а ионы Fe^{3+} – и тетраэдрическое (А), и октаэдрическое (В) положения. Указанные свойства, наряду с высокой химической стабильностью, позволяют использовать феррит кобальта в медицине, катализе, в качестве магнит-

ного носителя информации в аудио и видеокассетах, дисках с цифровой записью высокой плотности, различных датчиках, регистрирующих устройствах, солнечных элементах и так далее [10–13].

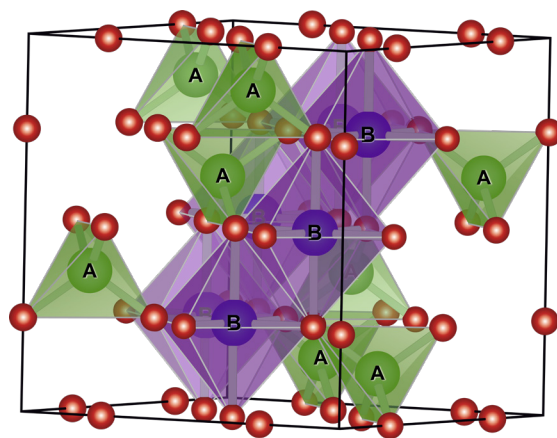


Рис. 1. Структура шпинели [9].

Fig. 1. Ferrite spinel structure [9].

Целью данной работы является разработка методов синтеза феррита кобальта, являющегося предшественником для синтеза функциональных материалов на его основе, а также исследование физико-химических свойств полученных фаз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве исходных веществ в работе использовали хлорид железа(III) 6-водный (*Merck*, Германия), оксид кобальта(II, III) (*Merck*, Германия), сульфат кобальта (*Merck*, Германия) и аммиак водный (*Химмед*, Россия).

Гидратированный оксид железа(III) получали гетерофазным взаимодействием хлорида железа(III) с концентрированным (6.0–9.5 моль/л) раствором гидрата аммиака.

Феррит кобальта синтезировали гетерофазным методом по двум методикам.

Синтез 1. В стеклянную колбу с притертой пробкой помещали навески гидратированного оксида железа и оксида кобальта, взятые в отношении гидратированный оксид железа/оксид кобальта = 1.5:1.0 (исходя из содержания оксида в гидроксиде и в соответствии с формулой феррита – CoFe_2O_4). В колбу к навескам приливали дистиллированную воду, после чего колбу с реакционной смесью встряхивали на вибрационном аппарате при комнатной температуре в течение 10 ч. Образовавшуюся в результате суспензию переносили в тигель и подвергали медленному упариванию, после чего получившийся промежуточный продукт подвергали термообработке при 750 °С в течение 10–30 ч с шагом 10 ч.

Синтез 2. В стеклянную колбу с притертой пробкой помещали навеску гидратированного оксида железа(III), к которой приливали раствор сульфата кобальта(II) с концентрацией $C_{\text{Co}} = 0.147$ моль/л ($T/J = 1:43$). Затем колбу встряхивали на вибрационном аппарате при комнатной температуре в течение 10 ч. Образовавшуюся в результате суспензию переносили в тигель и подвергали медленному упариванию, а получившийся в результате промежуточный продукт подвергали термообработке при 900 °С в течение 30 ч с шагом 10 ч.

Содержание оксида в гидратированном оксиде определяли гравиметрическим анализом.

Дифференциально-термический анализ (ДТА–ДТГ) образцов проводили на воздухе на дериватографе Q-1500 D (MOM, Венгрия) с одновременной записью четырех кривых: дифференциальной (ДТА), температурной (Т), дифференциально-термогравиметрической (ДТГ) и интегральной кривой изменения массы (ТГ) с использованием программно-аппаратного комплекса в среде LabVIEW 8.21 (National Instruments, США). Температуру измеряли термопарой платина–платинородий (ПП-1) с погрешностью ± 5 °С в интервале температур 20–1000 °С при скорости нагрева 10 °С/мин, используя в качестве стандарта $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Рентгенофазовый анализ (РФА) осуществляли на дифрактометре D8 Advance (Bruker, Германия) при излучении $\text{CuK}\alpha$, с непрерывным вращением образца, (1 град/мин, пошаговый шаг $2\theta = 0.02^\circ$, экспозиция 0.5 с/шаг) и режимами в интервале углов $2\theta = 5^\circ\text{--}80^\circ$. При идентификации фаз использовали картотеку ICDD – JCPDS.

Гранулометрический анализ (определение функции распределения частиц по размерам) проводили

с помощью лазерного анализатора частиц DelsaNano (Beckman Coulter, США). Удельную поверхность и размер пор измеряли на анализаторе SA 3100 (Beckman Coulter, США). Площадь поверхности вычисляли из изотерм адсорбции по методу Брунауэра–Эммета–Теллера (БЭТ). В качестве стандарта использовали непористый образец АСХ_1_4 (удельная поверхность по БЭТ 4.18 м²/г) ГСО 9735_2010¹ (комплект стандартных образцов наноструктурированного оксида алюминия АСХ_1). Диапазон измерений удельной поверхности 0.1–2000 м²/г. Разрешение датчика давления 0.0062 кПа. Пределы допускаемой относительной погрешности анализатора при измерении удельной поверхности $\pm 5\%$. Предварительную дегазацию образцов осуществляли в течение 1 ч при $t = 70$ °С и давлении 0.1 Па.

Термическую обработку образцов вели в лабораторной печи ТК-12.1250.Н.1Ф с автоматическим регулятором температуры «Термоматик-Н». Погрешность автоматического регулирования при номинальной температуре составляла ± 1 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гетерофазный синтез гидратированного оксида железа(III) заключался во взаимодействии твердого хлорида железа FeCl_3 с концентрированным раствором аммиака (6.0–9.5 моль/л). Синтез протекал с высокой скоростью при комнатной температуре. При этом получили хорошо фильтрующийся порошок гидратированного оксида с высоким содержанием оксида Fe_2O_3 (84.4 мас. %), который легко отмывается от примесей и сохраняет высокую реакционную способность. При получении гидратированного оксида железа(III) важной является именно операция предварительной промывки, осуществляющаяся многократной обработкой осадка дистиллированной водой. Промывка обеспечивает получение осадка гидратированного оксида с содержанием хлорид-иона менее 0.05 мас. %. На рис. 2 представлено распределение частиц по размеру для гидратированного оксида железа(III). На гистограмме, как видно из рис. 2, присутствует ярко выраженный максимум, отвечающий максимальному присутствию частиц порошка размером 0.8–1.2 мкм. Отсюда можно считать, что гидратированный оксид является относительно монодисперсным порошком: порядка 95% приходится на частицы размером 0.7–2.0 мкм. Исследования показали, что средний размер частиц равен 1.1 мкм. Удельная поверхность гидратированного оксида железа(III), измеренная по методу БЭТ, составила 76.72 м²/г.

¹ https://gssso.ru/wp-content/uploads/2016/08/catalog_gso_2020_3.pdf

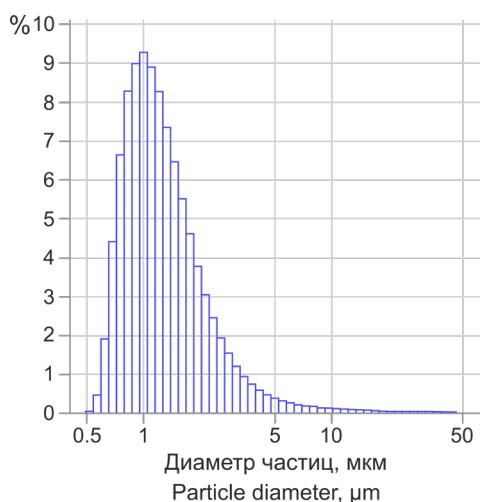


Рис. 2. Распределение частиц гидратированного оксида железа(III) по размеру.

Fig. 2. Particle size distribution of hydrated iron(III) oxide.

Термолиз гидратированного оксида железа(III) изучали в интервале температур 20–1000 °С. На рис. 3 представлены результаты ДТА. Найдено, что потере основной массы воды у гидратированного оксида железа(III), которая завершается к 200 °С, соответствует эндотермический эффект на кривой ДТА (рис. 3). Образующаяся фаза остается аморфной (что подтвердили результаты РФА). При дальнейшем повышении температуры других эндозффектов, которые могли бы свидетельствовать о ступенчатом характере дегидратации, не наблюдается. Экзозффект при 445 °С отвечает переходу из аморфного состояния в кристаллическое. Дальнейшее нагревание выше указанной температуры сопровождается образованием кристаллического оксида Fe_2O_3 . На рис. 4 представлена дифрактограмма продуктов термолиза гидратированного оксида железа(III) при 500 °С. Очевидно, при 500 °С образуется гексагональная α -модификация оксида

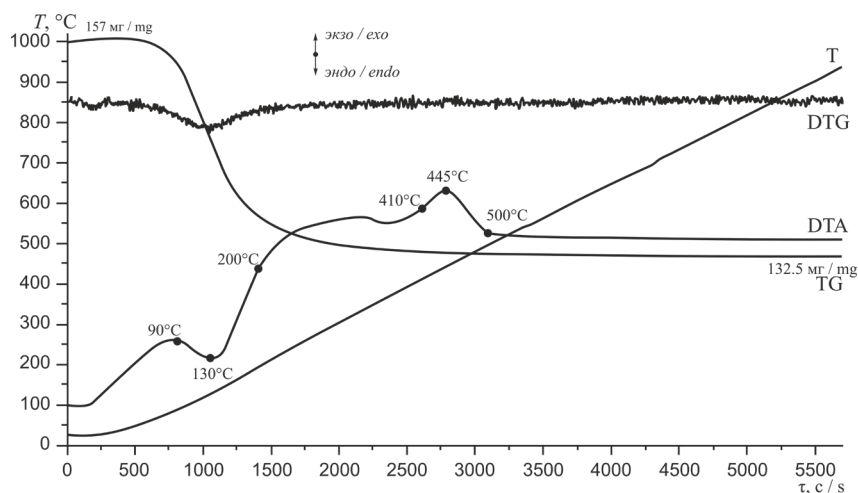


Рис. 3. Термогравитометрия гидратированного оксида железа(III) (Fe_2O_3 – 84.4 мас. %).

Fig. 3. Thermogravimetric analysis of hydrated iron(III) oxide (Fe_2O_3 , 84.4 wt %).

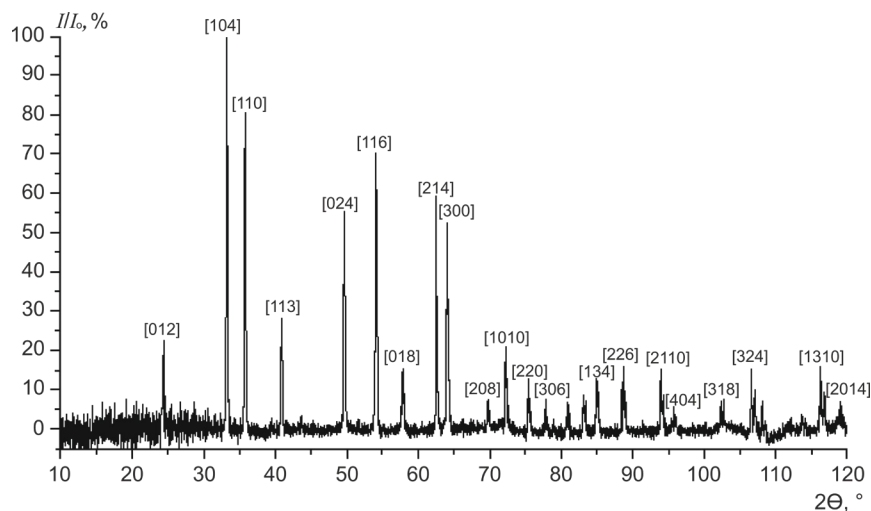


Рис. 4. Дифрактограмма продукта термолиза гидратированного оксида железа(III), $T = 500$ °С.

Fig. 4. X-ray diffraction pattern of the thermal decomposition product of hydrated iron(III) oxide, $T = 500$ °С.

железа(III). Параметры решетки $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ составляют: $a = b = 5.037 \pm 0.002 \text{ \AA}$; $c = 13.74 \pm 0.01 \text{ \AA}$.

С целью установления влияния предшественника на фазовый состав феррита кобальта проводили два синтеза, причем в обоих в качестве предшественника выступал гидратированный оксид железа(III). К нему добавляли либо оксид кобальта Co_3O_4 (синтез 1), либо приливали водный раствор сульфата кобальта(II) ($C_{\text{Co}} = 0.147 \text{ моль/л}$) (синтез 2).

На рис. 5 и 6 приведены результаты термического анализа промежуточных продуктов, получившихся в ходе двух синтезов после упаривания суспензий. На термогравитограммах наблюдается эндотермический эффект, связанный с процессами дегидратации (50–135 °C, рис. 5; 75–160 °C и 275–330 °C, рис. 6), а также удалением SO_2 и

SO_3 (725–805 °C и 805–870 °C [15], рис. 6). В обоих случаях не наблюдается экзотермический эффект при 445 °C, отвечающий кристаллизации индивидуального гидратированного оксида железа(III). На термогравитограмме промежуточного продукта, полученного при взаимодействии гидратированного оксида железа(III) и оксида кобальта(II, III) (рис. 5), наблюдается экзоэффект при 710–770 °C, который можно связать с образованием соединения заданного состава, но образец, отожженный при температуре 710 °C, является рентгеноаморфным.

Получившиеся промежуточные продукты подвергали термообработке. В случае синтеза 1 была выбрана температура 750 °C, отвечающая экзотермическому эффекту на кривой ДТА (рис. 5), продолжительность составляла 10–30 ч с шагом 10 ч.

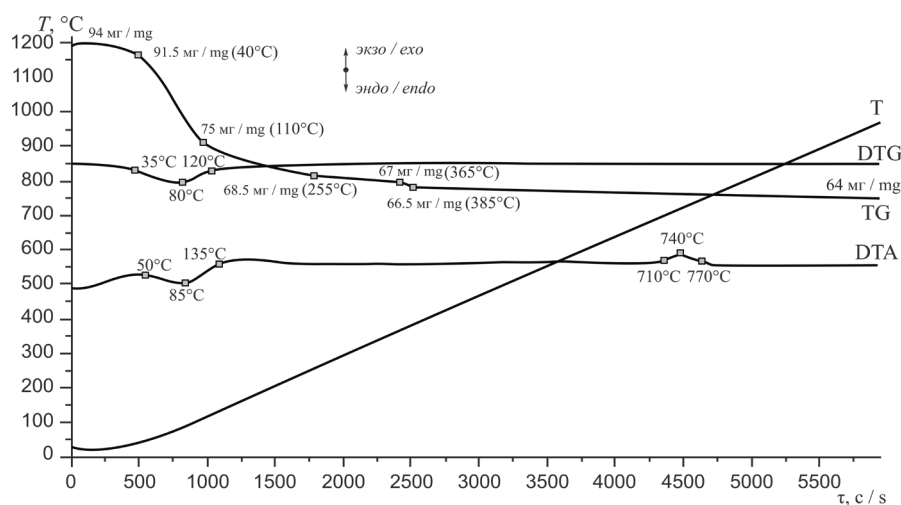


Рис. 5. Термогравитограмма промежуточного продукта, полученного при взаимодействии гидратированного оксида железа(III) и оксида кобальта(II, III) (синтез 1).

Fig. 5. Thermogravigram of the intermediate product obtained by the interaction of hydrated iron(III) oxide with cobalt(II, III) oxide (synthesis 1).

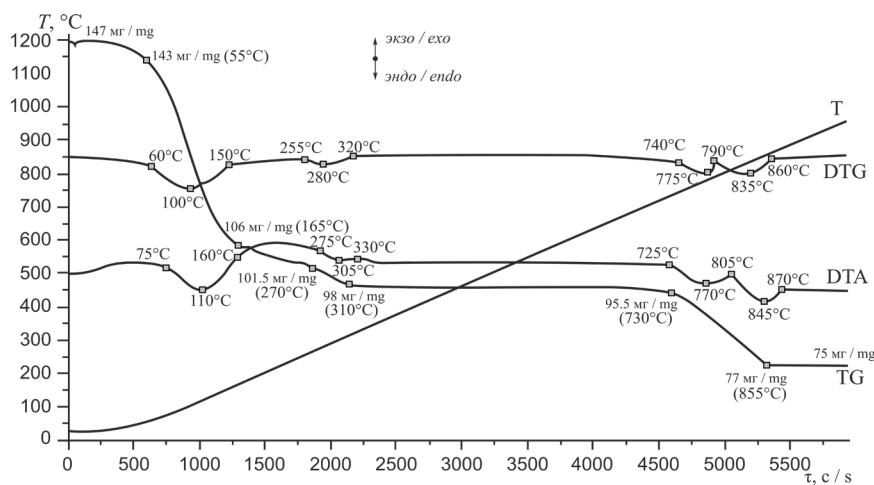


Рис. 6. Термогравитограмма промежуточного продукта, полученного при взаимодействии гидратированного оксида железа(III) с раствором сульфата кобальта(II) (синтез 2).

Fig. 6. Thermogravigram of the intermediate product obtained by the interaction of hydrated iron(III) oxide with a solution of cobalt(II) sulfate (synthesis 2).

Во всех случаях были получены мелкокристаллические порошки феррита кобальта (CoFe_2O_4), кубической сингонии, что подтверждается результатами рентгенофазового анализа (ICDD 79-1744: $a = 8.390 \text{ \AA}$). Однако в случае десятичасового отжига на дифрактограмме наблюдалось присутствие дифракционных пиков непрореагировавших оксидов железа и кобальта (рис. 7). Наиболее оптимальным оказался отжиг в течение 30 ч – на дифрактограмме присутствуют ярко выраженные пики только одной фазы – кубического (CoFe_2O_4) (рис. 8). Рассчитанные для него параметры решетки: $a = 8.388 \pm 0.002 \text{ \AA}$.

В синтезе 2 была выбрана температура отжига 900°C . Это связано с тем, что вплоть до температуры 870°C наблюдается убыль массы (около 12.5%, рис. 6). Продолжительность отжига

составляла 30 ч. На рис. 9 приведена дифрактограмма полученного продукта. Параметры решетки синтезированного феррита кобальта составили $a = 8.389 \pm 0.002 \text{ \AA}$.

Выполнено исследование влияния выбора предшественников на размер частиц феррита кобальта. На рис. 10а представлено распределение частиц феррита кобальта (синтез 1, 750°C , 30 ч) по размеру. На гистограмме, как видно из рис. 10а, присутствует ярко выраженный максимум, отвечающий максимальному присутствию частиц порошка размером 1.5–3.0 мкм. Основной фракцией являются частицы размером 1.0–5.0 мкм (~85%). Оказалось, что средний диаметр частиц равен 1.9 мкм (у исходного гидратированного оксида железа(III) он составлял 1.1 мкм).

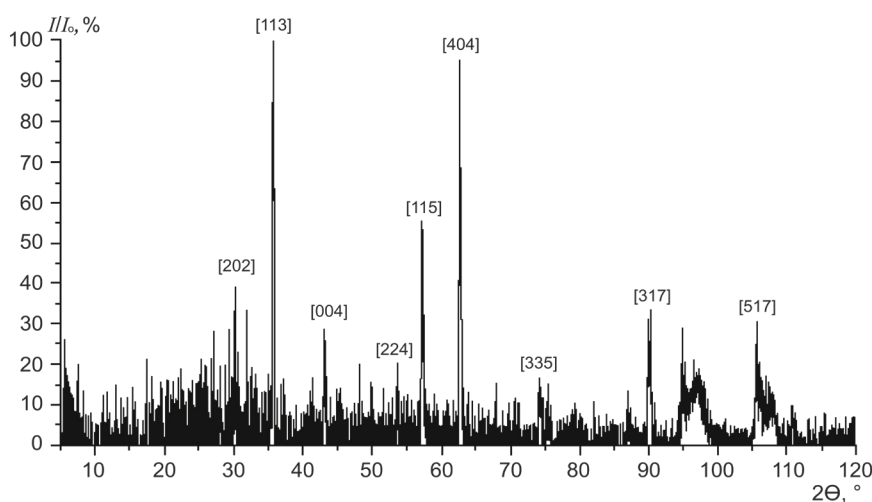


Рис. 7. Дифрактограмма феррита кобальта, синтезированного при 750°C и продолжительности отжига 10 ч (синтез 1).

Fig. 7. X-ray diffraction pattern of cobalt ferrite synthesized at 750°C and annealed for 10 h (synthesis 1).

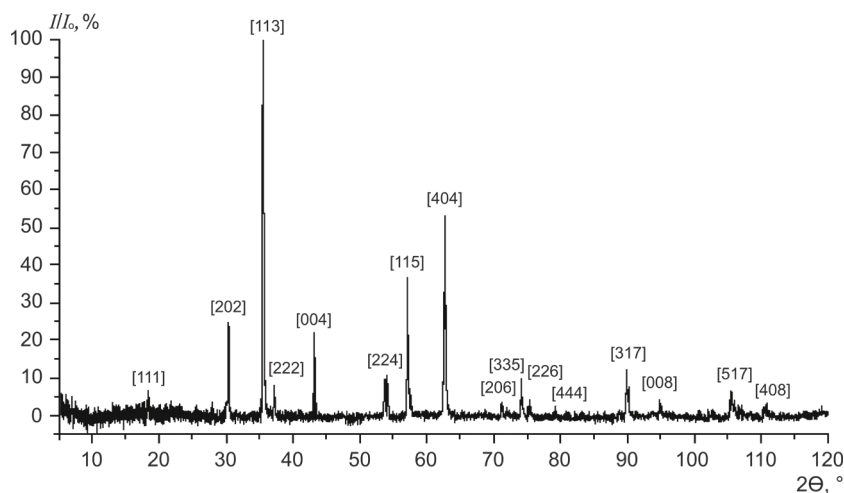


Рис. 8. Дифрактограмма феррита кобальта, синтезированного при 750°C и продолжительности отжига 30 ч (синтез 1).

Fig. 8. X-ray diffraction pattern of cobalt ferrite synthesized at 750°C and annealed for 30 h (synthesis 1).

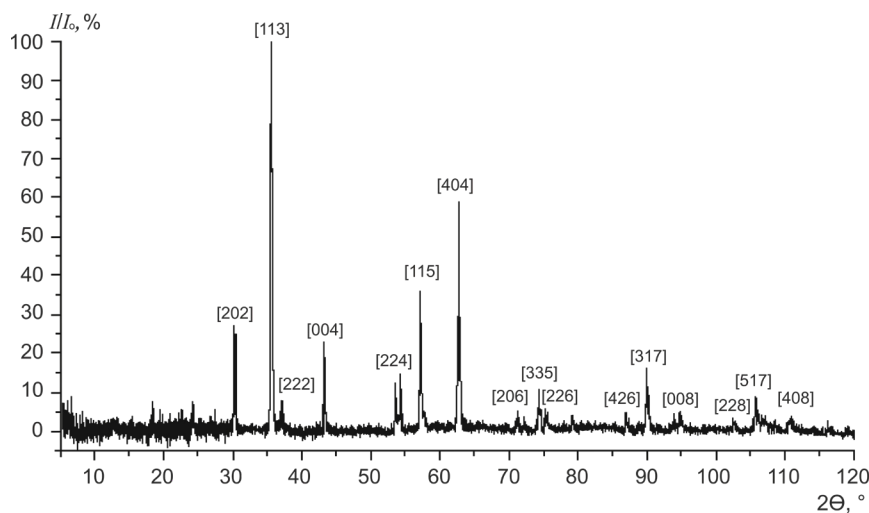


Рис. 9. Дифрактограмма феррита кобальта, синтезированного при 900 °С и продолжительности отжига 30 ч (синтез 2).

Fig. 9. X-ray diffraction pattern of cobalt ferrite synthesized at 900 °С and annealed for 30 h (synthesis 2).

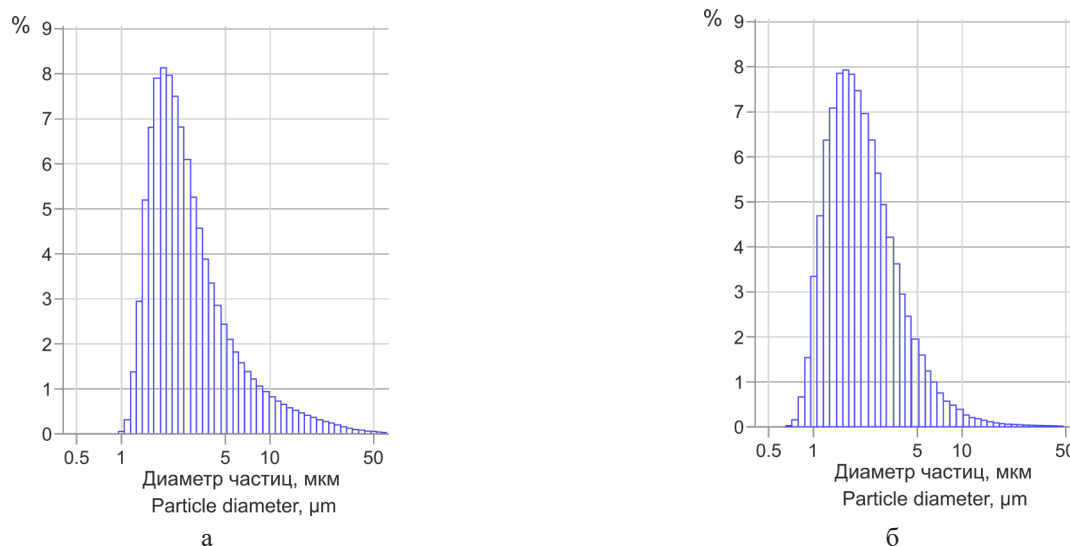


Рис. 10. Распределение частиц феррита кобальта по размеру: а – синтез 1, 750 °С, 30 ч; б – синтез 2, 900 °С, 30 ч.
Fig. 10. Particle size distribution of cobalt ferrite: (a) synthesis 1, 750 °С, 30 h; (b) synthesis 2, 900 °С, 30 h.

На рис. 10б изображено распределение частиц феррита кобальта (синтез 2, 900 °С, 30 ч) по размеру. В этом случае из гистограммы очевидно, что максимальное количество частиц порошка феррита кобальта имеет размер 1.2–3.0 мкм, а средний диаметр частиц 1.5 мкм.

Как видно из распределений, частицы наименьшего размера образовались у феррита кобальта, полученного гетерофазным взаимодействием гидратированного оксида железа(III) (Fe_2O_3 – 84.4 мас. %) с водным раствором сульфата кобальта(II) с концентрацией $C_{\text{Co}} = 0.147$ моль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феррит кобальта (CoFe_2O_4) был синтезирован двумя способами. Первый способ заключается во

взаимодействии гидратированного оксида железа(III) и оксида кобальта(II, III) с последующей термической обработкой при 750 °С в течение 30 ч (синтез 1), второй – в гетерофазном взаимодействии оксида железа(III) (Fe_2O_3 – 84.4 мас. %) с водным раствором сульфата кобальта(II) с концентрацией $C_{\text{Co}} = 0.147$ моль/л с последующей термической обработкой при 900 °С в течение 30 ч (синтез 2).

С использованием комплекса методов (РФА, ДТА–ДТГ, гранулометрии) исследованы физико-химические свойства синтезированных образцов.

Результаты исследований гидратированного оксида железа(III) показали, что вплоть до температуры кристаллизации (445 °С), соответствующей экзотермическому эффекту на кривой ДТА, образец остается рентгеноаморфным. Дальнейшее нагревание приводит

к образованию α -модификации оксида железа(III) гексагональной сингонии ($a = b = 5.037 \pm 0.002$ Å; $c = 13.74 \pm 0.01$ Å), средний размер частиц которой равен 1.1 мкм.

Методом РФА установлено, что в случае синтеза **1** достаточно температуры 750 °С и продолжительности термообработки 30 ч для образования однофазного феррита кобальта ($a = 8.388 \pm 0.002$ Å) со средним диаметром частиц 1.9 мкм. Увеличение температуры в случае синтеза **2** до 900 °С обусловлено тем, что, в соответствии с результатами дифференциально-термического анализа, в интервале температур 720–810 °С в образце наблюдается убыль массы (около 12.5%), связанная с удалением SO_2 и SO_3 . При 900 °С и продолжительности синтеза 30 ч образовался феррит кобальта (CoFe_2O_4) ($a = 8.389 \pm 0.002$ Å).

Показано, что в зависимости от способа получения феррита кобальта, образуются частицы разного диаметра. Наименьший размер частиц (1.5 мкм) обнаружен у феррита кобальта, синтезированного гетерофазным взаимодействием гидратированного

оксида железа(III) (Fe_2O_3 – 84.4 мас. %) с водным раствором сульфата кобальта(II) с концентрацией $C_{\text{Co}} = 0.147$ моль/л.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Acknowledgments

This work was performed using the equipment of the Joint Science and Training Center for Collective Use and supported by The Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Вклад автора

Е.Е. Никушина – проведение исследований, подготовка рукописи.

Author's contribution

Elena E. Nikishina – conducting research, preparing a manuscript.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yan Z., Gao J., Li Y., Zhang M., Guo M. Hydrothermal synthesis and structure evolution of metal-doped magnesium ferrite from saprolite laterite. *RSC Advances*. 2015;5:92778–92787. <https://doi.org/10.1039/C5RA17145H>
2. Kefeni K.K., Mamba B.B., Msagati T.A.M. Application of spinel ferrite nanoparticles in water and wastewater treatment: A review. *Sep. Purif. Technol.* 2017 Nov;188:399–422. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2017.07.015>
3. Rashdan S.A., Hazeem L.J. Synthesis of spinel ferrites nanoparticles and investigating their effect on the growth of microalgae *Picochlorum* sp. *Arab J. Basic Appl. Sci.* 2020 Feb;27(1):134–141. <https://doi.org/10.1080/25765299.2020.1733174>
4. Amiri M., Salavati-Niasari M., Akbari A. Magnetic nanocarriers: Evolution of spinel ferrites for medical applications. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2019 Mar;265:29–44. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.01.003>
5. Vedrtam A., Kalauni K., Dubey S., Kumar A. A comprehensive study on structure, properties, synthesis and characterization of ferrites. *AIMS Materials Science*. 2020;7(6):800–835. <https://doi.org/10.3934/matricsci.2020.6.800>

6. Zhou J., Shu X., Wang Y., Ma J. *et al.* Enhanced Microwave Absorption Properties of (1-x)CoFe₂O₄/xCoFe Composites at Multiple Frequency Bands. *J. Magn. Mater.* 2020 Jun;493:165699–165708. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2019.165699>
7. Bartunek V., Sedmidubsky D., Hube, S., Svecov, M., Ulbrich P., Jankovsky O. Synthesis and properties of nanosized stoichiometric cobalt ferrite spinel. *Materials*. 2018 Jul;11(7):1241–1251. <https://doi.org/10.3390/ma11071241>
8. Zhou Z., Zhang Y., Wang Z., Wei W., *et al.* Electronic structure studies of the spinel CoFe₂O₄ by X-ray photoelectron spectroscopy. *Appl. Surf. Sci.* 2008 Aug;254(21):6972–6975. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.05.067>
9. Das D., Biswas R., Ghosh S. Systematic analysis of structural and magnetic properties of spinel CoB₂O₄ (B=Cr, Mn and Fe) compounds from their electronic structures. *J. Phys.: Condens. Matter*. 2016 Nov;28(44):446001–446010. <https://doi.org/10.1088/0953-8984/28/44/446001>
10. Swatsitang E., Phokha S., Hunpradub S., Usher B., Bootchanont A., Maensiri S., *et al.* Characterization and magnetic properties of cobalt ferrite nanoparticles. *J. Alloys Compd.* 2016 Apr;664:792–797. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.12.230>

11. Kazemi M., Ghobadi M., Mirzaie A. Based on: Cobalt ferrite nanoparticles (CoFe_2O_4 MNPs) as catalyst and support: Magnetically recoverable nano-catalysts in organic synthesis. *Nanotechnol. Rev.* 2017 Jan;7(1):1–50. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2017-0138>

12. Srinivasan S.Y., Paknikar K.M., Bodas D., Gajbhiye V. Applications of cobalt ferrite nanoparticles in biomedical nanotechnology. *Nanomedicin.* 2018 Jun;13(10):1221–1238. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0379>

13. Chagas C.A., de Souza E.F., de Carvalho M.C.N.A., Martins R.L., Schmal M. Cobalt ferrite nanoparticles for the preferential oxidation of CO. *Appl. Catal. A-Gen.* 2016;519C:139–145. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2016.03.024>

14. Tatarchuk T., Bououdina M., Vijaya J.J., Kennedy L.J. Spinel Ferrite Nanoparticles: Synthesis, Crystal Structure, Properties, and Perspective Applications. In: *International Conference on Nanotechnology and Nanomaterials. NANO 2016: Nanophysics, Nanomaterials, Interface Studies, and Applications.* 2016 Aug:305–325. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56422-7_22

15. Mu J., Perimutte D.D. Thermal Decomposition of Inorganic Sulfates and Their Hydrates. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* 1981 Oct;20(4):640–646. <https://doi.org/10.1021/i200015a010>

Об авторе:

Никишина Елена Евгеньевна, доцент кафедры химии и технологии редких элементов Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: nikishina@mirea.ru. Scopus Author ID 6602839662, ResearcherID O-7115-2014, <http://orcid.org/0000-0003-3579-2194>

About the author:

Elena E. Nikishina, Assistant Professor, Department of Chemistry and Technology Rare Elements, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nikishina@mirea.ru. Scopus Author ID 6602839662, ResearcherID O-7115-2014, <http://orcid.org/0000-0003-3579-2194>

Поступила: 05.10.2021; получена после доработки: 26.10.2021; принята к опубликованию: 26.11.2021.
The article was submitted: October 05, 2021; approved after reviewing: October 26, 2021; accepted for publication: November 26, 2021.

**АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
В ХИМИИ И ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**
**ANALYTICAL METHODS IN CHEMISTRY
AND CHEMICAL TECHNOLOGY**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-512-525>



УДК 535.33/34:547.77

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Спектрометрия ионной подвижности *N*-метилимидазола и возможности его определения

**Д.А. Александрова^{1, @}, Т.Б. Меламед¹, Е.П. Баберкина¹, А.А. Фенин¹,
Е.С. Осина¹, А.Е. Коваленко¹, Р.В. Якушин¹, Ю.Р. Шалтаева²,
В.В. Беляков², Д.И. Зыкова³**

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, 125047 Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, 115230 Россия

³Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет), Москва, 125080 Россия

@Автор для переписки, e-mail: dasha-25.2012@yandex.ru

Аннотация

Цели. Определение значений ионной подвижности *N*-метилимидазола. Установление строения ионов, соответствующих характерным сигналам. Определение предела обнаружения *N*-метилимидазола на ионно-дрейфовом детекторе Кербер.

Методы. Метод спектрометрии ионной подвижности был использован для исследования процессов ионизации. Энтальпии реакций мономерных и димерных ионов рассчитаны в программе ORCA 4.1.1 методом функционала плотности B3LYP с набором базисных функций 6-31G(d,p).

Результаты. Определены значения времени дрейфа и ионной подвижности *N*-метилимидазола. Разработана методика математической обработки спектров и программа для ее реализации. Изучены особенности изменения характера спектра ионной подвижности в процессе измерения в данный момент времени. Предложено строение генерируемых ионов в соответствии с интерпретацией сигналов спектра. Определены энтальпии образования ионов.

Выводы. Выявлен характеристический сигнал иона *N*-метилимидазола, протонированного по атому азота пиридинового типа. Установлено, что два сигнала в спектрах ионной подвижности *N*-метилимидазола соответствуют наличию мономерной и димерной формы ионов. Определен предел обнаружения *N*-метилимидазола на ионно-дрейфовом детекторе Кербер, составляющий 3 пг.

Ключевые слова: спектрометрия ионной подвижности, характеристический сигнал, протонирование, гетероциклические соединения азота, пиридин, имидазол, *N*-метилимидазол

Для цитирования: Александрова Д.А., Меламед Т.Б., Баберкина Е.П., Фенин А.А., Осина Е.С., Коваленко А.Е., Якушин Р.В., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В., Зыкова Д.И. Спектрометрия ионной подвижности *N*-метилимидазола и возможности его определения. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(6):512–525. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-512-525>

RESEARCH ARTICLE

Ion mobility spectrometry of *N*-methylimidazole and possibilities of its determination

Daria A. Aleksandrova^{1,*}, Tatiana B. Melamed¹, Elena P. Baberkina¹, Anatolii A. Fenin¹, Ekaterina S. Osinova¹, Aleksei E. Kovalenko¹, Roman V. Yakushin¹, Yulia R. Shaltaeva², Vladimir V. Belyakov², Daria I. Zykova³

¹Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047 Russia

²National Research Nuclear University “MEPHI,” Moscow, 115230 Russia

³Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, 125080 Russia

*Corresponding author, e-mail: dasha-25.2012@yandex.ru

Abstract

Objectives. To determine the ion mobility of *N*-methylimidazole, establish the structure of ions corresponding to characteristic signals, and determine the detection limit of *N*-methylimidazole on the ion-drift detector Kerber.

Methods. Ion mobility spectrometry was used to study the ionization processes. The enthalpies of the reactions of monomer and dimer ions were calculated in the ORCA 4.1.1 software by the B3LYP density functional method with a set of basic functions 6-31G (d, p).

Results. The drift time and ion mobility values of *N*-methylimidazole were determined. A method for mathematical processing of spectra and a program for its implementation was developed. The changing peculiarities of the ion mobility spectrum during measurement at a given time were studied. According to the interpretation of the spectrum signals, the structure of the generated ions was proposed, and the enthalpies of ion formation were determined.

Conclusions. The characteristic signal of the *N*-methylimidazole ion protonated at the nitrogen atom of the pyridine type was revealed. It was found that two signals in the ion mobility spectra of *N*-methylimidazole correspond to the presence of the monomer and dimer ions. The detection limit of *N*-methylimidazole on the ion-drift detector Kerber was determined, amounting to 3 pg.

Keywords: ion mobility spectrometry (IMS), characteristic signal, protonation, heterocyclic nitrogen compounds, pyridine, imidazole, *N*-methylimidazole

For citation: Aleksandrova D.A., Melamed T.B., Baberkina E.P., Fenin A.A., Osinova E.S., Kovalenko A.E., Yakushin R.V., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V., Zykova D.I. Ion mobility spectrometry of *N*-methylimidazole and possibilities of its determination. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):512–525 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-512-525>

ВВЕДЕНИЕ

Спектрометрия ионной подвижности является перспективным современным экспресс-методом анализа химических соединений в газовой фазе [1, 2]. Быстродействие, высокая чувствительность, отсутствие вакуумных систем и портативность прибора делают метод перспективным для решения широкого круга аналитических задач [3–9]. Однако большое количество возможных ион-молекулярных реакций в дрейфовом пространстве спектрометра ионной подвижности, а также не до конца изученный механизм формирования ионов усложняют достоверную интерпретацию спектров ионной подвижности. Расширение возможностей метода представляет большой теоретический и практический интерес.

В последнее время широкое распространение получили так называемые «дизайнерские наркотики». Небольшие изменения в химической структуре законодательно контролируемых веществ (гомологи, небольшие вновь вводимые функциональные группы и т.п.) позволяют обходить действующие запреты и продавать потенциально опасные вещества под видом легальных препаратов. Часто последствия воздействия на организм модифицированных веществ вызывают быстрое развитие физической и психологической зависимости (привыкания) к ним, что оказывается намного опаснее по сравнению с исходными наркотическими средствами. Обнаружение таких соединений затруднено, так как их нет в основных базах данных аналитических приборов. Поэтому определение характеристического сигнала целой группы соединений становится актуальным для детектирования синтетических каннабиноидов [10, 11].

Ранее с целью разработки условий детектирования синтетических каннабиноидов на основе имидазола методом спектрометрии ионной подвижности проведено исследование поведения имидазола на ионно-дрейфовом детекторе (ИДД) Кербер, который уже используется Министерством внутренних дел, Федеральной службой безопасности, Министерством Чрезвычайных Ситуаций и Федеральной таможенной службой Российской Федерации для обнаружения основных наркотических и взрывчатых веществ [12–15]. Установлено, что в спектре ионной подвижности имидазола всегда присутствуют два сигнала с ионной подвижностью $2.100 \text{ см}^2/(\text{В} \cdot \text{с})$ и $1.700 \text{ см}^2/(\text{В} \cdot \text{с})$, относящиеся к ионам мономера и димера, соответственно. Исследовано влияние концентраций на характер спектра. Было высказано предположение о строении димера и доказано, что в процессе измерения в зависимости от концентрации происходит взаимопревращение мономерно-димерных форм.

Имидазол, по литературным данным, способен образовывать как димеры, так и длинные цепи, ассоциированные с водой [16, 17]. Однако в области регистрации спектра не было зафиксировано множества сигналов олигомерных цепочек, регистрировался только один сигнал димера, поэтому сделано предположение, что образуется именно он. Было предложено его строение с учетом образования комплекса с водой [1].

В данной работе представлены результаты исследования *N*-метилимидазола, который не склонен к образованию устойчивых димерных форм, с целью получения дополнительных данных по характеру спектров ионной подвижности производных имидазола. Целью работы является определение характерных сигналов *N*-метилимидазола методом спектрометрии ионной подвижности, подтверждающих предполагаемое строение ионов, образующихся при ионизации коронным разрядом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследования проводились на ИДД Кербер¹ производства ГК «Южполиметалл-Холдинг» (Россия). Определяющие параметры прибора приведены в табл. 1.

Спектры ионной подвижности получали при атмосферном давлении, в качестве дрейфового газа использовали окружающий воздух. Целевые вещества регистрировали при помощи программного обеспечения ИДД Кербер в формате «Спектр». Результаты измерений представляли собой текстовые файлы, содержащие информацию о параметрах системы, об обнаруженных целевых веществах и времени дрейфа. По указанным данным строили ионограммы.

Для исследования выбран образец *N*-метилимидазола производства *Acros Organics* (США) чистотой 99%.

Использовали весы марки A&D GR-120 (AND, Япония) с дискретностью 0.0001 г.

Для приготовления растворов необходимых концентраций и нанесения вещества на пробоотборную салфетку использовали дозатор марки Ленпипет Лайт 1–10 мкл (*Thermo Scientific*, США). Пробоотборная салфетка представляет собой алюминиевую фольгу размерами 120 × 60 мм, толщиной 11–16 мкм.

Расчеты энтальпий реакций проводили в программе ORCA 4.1.1 Института химии энергетической конверсии Общества Макса Планка (Германия) методом функционала плотности B3LYP с набором базисных функций 6-31G(d,p).

¹ Южполиметалл-холдинг. Портативный ионно-дрейфовый детектор «Кербер-Т». URL: <http://www.analizator.ru/production/ims/kerber-t/>. Дата обращения: 16.09.2021 [Yuzhpolymetal Holding. Kerber-T portable ion-drift detector. <http://www.analizator.ru/production/ims/kerber-t/>. Accessed September 16, 2021]

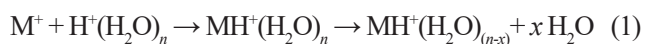
Таблица 1. Технические характеристики ИДД Кербер
Table 1. Specifications of IDD Kerber

Характеристика Characteristic	Значение ИДД Кербер IDD Kerber value
Диапазон детектирования малолетучих органических веществ по 2,4,6-тринитротолуолу (ТНТ), г Detection range of low-volatile organic substances by 2,4,6-trinitrotoluene (TNT), g	от 1.0×10^{-11} до 2.0×10^{-7} from 1.0×10^{-11} to 2.0×10^{-7}
Предел обнаружения малолетучих органических веществ по 2,4,6-тринитротолуолу (ТНТ) Low-volatile organic matter detection limit for 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) – по твердым частицам, г – for solid particles, g – по парам, г/см ³ – in pairs, g/cm ³	не более 1.0×10^{-11} no more 1.0×10^{-11} не более 1.0×10^{-14} no more 1.0×10^{-14}
Способ ионизации Ionization method	Импульсный коронный разряд Pulsed corona discharge
Температура дрейфовой трубки, °C Drift tube temperature, °C	100
Время обнаружения и идентификации для всех обнаруживаемых веществ, с Time of detection and identification for all detectable substances, s	не более 5 no more 5
Вероятность ложного срабатывания, % The probability of a false alarm, %	не более 1 no more 1
Время очистки детектора при загрязнении целевыми веществами в пределах диапазона детектирования, с, не более Detector cleaning time in case of contamination with target substances within the detection range, s, no more	не более 180 no more 180

ОБРАЗОВАНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИОНОВ КОРОННЫМ РАЗРЯДОМ

Метод спектрометрии ионной подвижности основан на ионизации молекул исследуемого вещества при атмосферном давлении. Сначала в разрядной камере образуются реактант-ионы $H^+(H_2O)_n$, концентрация которых существенно превышает концентрацию детектируемых веществ.

Реактант-ионы передают заряд молекулам целевых веществ по механизму химической ионизации, представленному ниже:



где M – молекула исследуемого соединения, $H^+(H_2O)_n$ – реактант-ион, $MH^+(H_2O)_n$ – кластерный ион, $MH^+(H_2O)_{(n-x)}$ – ион исследуемого соединения.

В процессе могут образовываться продукт-ионы как мономерного, так и димерного характера $M_2H^+(H_2O)_n$, а также другие молекулярные ионы. Продукт-ионы ассоциируются с молекулами воды. Количество молекул воды в полученном кластере может варьироваться от 1 до 3 в зависимости от природы соединения [1, 2].

Время дрейфа τ_d (время прибытия ионов к коллектору) зависит от заряда, массы и эффективного сечения образовавшегося иона. Время дрейфа пропорционально длине дрейфовой камеры L (см) и обратно пропорционально градиенту электрического поля E :

$$\tau_d = 1/K \times L/E \quad (2)$$

где K – коэффициент подвижности, см²/(В·с). Ионная подвижность зависит от температуры и атмосферного давления. Для сравнения значений ионной подвижности, полученных в разных условиях, величины K приводят к нормальным условиям и получают приведенную подвижность K_0 (или приведенный коэффициент подвижности):

$$K_0 = (K \times P)/101325 \times 273/T \quad (3)$$

где T – температура (Кельвин) и P – давление (Паскаль) газовой атмосферы, в которой движутся ионы [2]. В данной работе показаны значения приведенной ионной подвижности.

Результаты представлены в виде «спектра» ионной подвижности (ионограммы).

МЕТОДИКА РАБОТЫ

Спектр ионной подвижности *N*-метилимидазола получали в процессе прохождения ионизированными молекулами дрейфовой камеры. Забор пробы аналита проводили при комнатной температуре 22 °C или при нагревании подложки до 100 °C в течение 5 с. Запись спектра проводилась с периодичностью 1 с. Такой подход к анализу спектров позволил определить как ионную подвижность характерных сигналов, так и перераспределение их интенсивностей, характеризующее образование и взаимопревращение ионов в дрейфовой камере ионно-дрейфового детектора.

Было установлено, что ионная подвижность *N*-метилимидазола не зависит от температуры забора пробы аналита. Поэтому отбор пробы проводили при нагревании до 100 °C с целью получения сигнала с большим значением ионного тока.

Для математической обработки данных была разработана программа, позволяющая получить данные и обработать большое количество спектров ионной подвижности с целью их последующего исследования и анализа. Интерпретируемый язык программирования Python версии 3.3 был использован для создания программы.

В общем случае работу программы можно описать следующим образом. Программа состоит из трех скриптов, каждый имеет определенную задачу. На первом этапе список исходных файлов сортируется в алфавитном порядке, так как функция `os.walk()` возвращает названия файлов в произвольном порядке. Эта операция необходима для того, чтобы точно воспроизвести порядок записи спектров на ИДД Кербер.

Наличие сигналов вещества рассматривается относительно сигналов фона, так как в воздухе всегда содержится некоторое количество ионов (примесей), и спектр фоновых сигналов может изменяться в зависимости от текущих концентраций примесей в воздухе. Поэтому обязательно сначала выполняется «нулевое» или «фоновое» измерение. Данные о фоновом сигнале также необходимы при определении предела детектирования образца.

ИДД Кербер серий Classic и Next сохраняет файлы спектров в формате `.dat` и `.spe`, соответственно. В зависимости от формата файлов в директории программа вызывает соответствующую функцию из импортированных локальных модулей `imp_spe` и `imp_dat`. Далее обработка ведется по кодам, описанным в модулях `imp_dat` и `imp_spe`. Производится вычисление приведенной ионной подвижности в каждый момент времени с учетом пересчетного коэффициента, который содержит значения температуры и атмосферного давления во время измерения.

Далее программа запрашивает данные для удаления шумовых сигналов. При последующей обработке спектров из значений сигналов ионного тока образца вычитаются значения сигналов ионного тока фона окружающего воздуха, что увеличивает наглядность спектра. Исходный сигнал прибора до выполнения данной операции сохраняется в соседних столбцах, в случае необходимости существует возможность построить спектр с исходными данными.

Для дальнейшего исследования процессов ионизации веществ требуется расчет площадей пиков характеристических сигналов анализируемого образца. С точки зрения математического анализа все сигналы на ионограмме представляют собой криволинейные трапеции. Поэтому для получения дополнительных данных о строении и взаимопревращениях ионов аналита проводили расчет площади криволинейной трапеции с помощью операции средних прямоугольников. За длину прямоугольника принимали 1/2 суммы значений между соответствующими точками по оси ионного тока. По спектру определяли границы сигнала вещества (по оси абсцисс) и рассчитывали площадь пика (криволинейной трапеции) суммированием соответствующих значений. Границы суммируемого массива для формулы `=СУММ(число1; [число2]; ...)` определяли вручную или с помощью формулы `=ПОИСКПОЗ(искомое_значение; просматриваемый_массив; [тип_сопоставления])`. Далее в зависимости от задач пользователя и природы исследуемого вещества можно сравнить интенсивность сигналов, их изменения, сходства и различия.

В результате проведенной математической обработки создавали файл Excel, включающий все выбранные данные как в области положительной, так и отрицательной ионизации.

Рис. 1 иллюстрирует обработку спектра ионной подвижности с помощью программы.

С целью определения предела детектирования *N*-метилимидазола на ИДД Кербер была применена методика последовательного разведения раствора. Для этого использовался раствор *N*-метилимидазола в диэтиловом эфире концентрацией 0.0003 г/см³. На пробоотборную салфетку дозатором наносили 1 мм³ раствора. После испарения растворителя проводили отбор пробы массой 3×10^{-7} г при нагревании в течение 5 с. В результате был получен спектр амплитудой 5000 единиц младшего значащего разряда (ЕМЗР). Затем раствор аналита разводили с целью уменьшения концентрации раствора на один порядок добавлением растворителя, пока не получили сигнал образца массой 3 пг с амплитудой 800 ЕМЗР. Сигнал вещества не превышал значений шума при уменьшении концентрации раствора еще на один порядок.

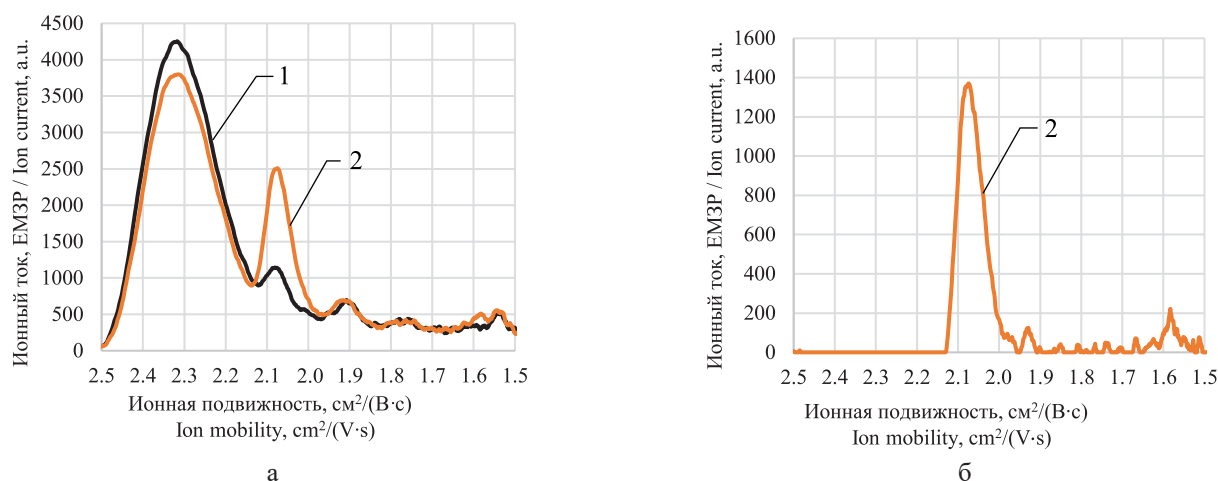


Рис. 1. Спектр ионной подвижности *N*-метилимидазола до (а) и после (б) математической обработки.

(1) Фоновый сигнал, (2) сигнал *N*-метилимидазола.

Fig. 1. Ion mobility spectrum of *N*-methylimidazole before (a) and after (b) mathematical processing.

(1) Background and (2) *N*-methylimidazole.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследований были выбраны проявляющие основные свойства гетероциклические соединения азота, содержащие sp^2 -гибридный атом азота пиридинового типа. В результате исследований была получена серия спектров *N*-метилимидазола, имидазола и пиридина и проведена их математическая обработка с целью выявления характеристических сигналов ионов (рис. 2).

Как видно из рис. 2, во всех спектрах ионной подвижности наблюдается характерный сигнал в области $2.1 \text{ см}^2/(\text{В} \cdot \text{с})$, предварительно отнесенный к протонированной форме мономера по пиридиновому атому азота, что согласуется с предварительными исследованиями других гетероциклических соединений [12, 14, 15]. Данный сигнал является единственным характеристическим в спектре ионной подвижности пиридина. В спектрах имидазола и *N*-метилимидазола (рис. 1) также регистрируются устойчивые сигналы с ионной подвижностью

1.7 и $1.6 \text{ см}^2/(\text{В} \cdot \text{с})$, соответственно, предварительно отнесенные к протонированным формам их димеров. Следует отметить, что характер спектров имидазола и *N*-метилимидазола идентичен по количеству получаемых сигналов, что дает основание предполагать образование димера *N*-метилимидазола, несмотря на наличие метильного заместителя у пиррольного атома азота.

Для установления строения генерируемых ионов был проведен расчет энтальпий специфических реакций, протекающих при формировании ионов аналита (табл. 2).

Были предложены различные варианты строения мономерных и димерных ионов аналита. Для них рассчитаны энтальпии реакций в программе ORCA 4.1.1 методом функционала плотности B3LYP с набором базисных функций 6-31G(d,p). На основании полученных данных были предложены наиболее вероятные структуры ионов имидазола и *N*-метилимидазола. Структура мономеров ионов имидазола № 2 и *N*-метилимидазола № 4 совпадает,

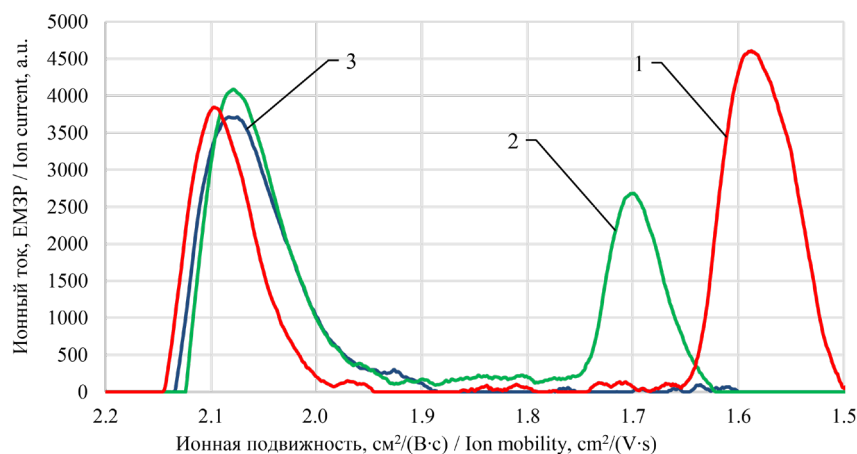
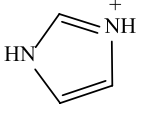
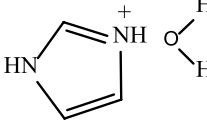
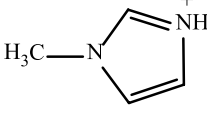
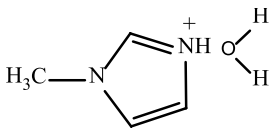


Рис. 2. Ионограмма *N*-метилимидазола (1), имидазола (2) и пиридина (3).

Fig. 2. Ionogram of *N*-methylimidazole (1), imidazole (2), and pyridine (3).

Таблица 2. Энтальпии реакции мономерных ионов имидазола и *N*-метилимидазола
 Table 2. Monomeric ion reaction enthalpies of imidazole and *N*-methylimidazole

№	Строение иона Ion structure	Энтальпия реакции, кДж/моль Reaction enthalpy, kJ/mol
1		-247
2		-331
3		-265
4		-346

что подтверждается энтальпиями процессов реакций и близкими значениями ионной подвижности. Наличие молекулы воды в структуре иона аналита полностью согласуется с данными образования ионов при коронном разряде в виде ассоциатов с водой [1].

Для димерных ионов предложено различное строение (табл. 3).

Поскольку имидазол склонен к образованию цепочек при обычных условиях, и энтальпия образования такого димера меньше, то наиболее

вероятно образование димера № 2. Для *N*-метилимидазола такое строение невозможно из-за заместителя у первого атома, поэтому образуется димер № 3. Сигналов, соответствующих тримерам или другим олигомерным формам ионов, в спектре не наблюдалось.

Для установления предела детектирования *N*-метилимидазола спектры ионной подвижности исследовали при различных концентрациях. Соответствующие ионограммы приведены на рис. 3 и 4.

Таблица 3. Энтальпии реакции димерных и тримерных ионов имидазола и *N*-метилимидазола
 Table 3. Reaction enthalpies of dimeric and trimeric ions of imidazole and *N*-methylimidazole

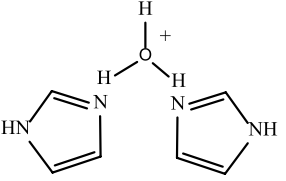
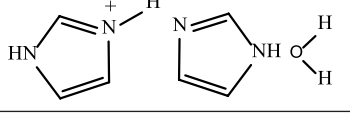
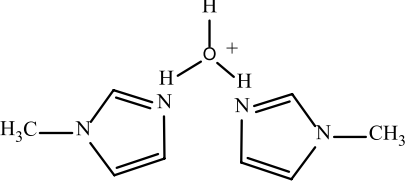
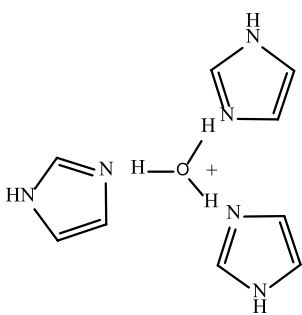
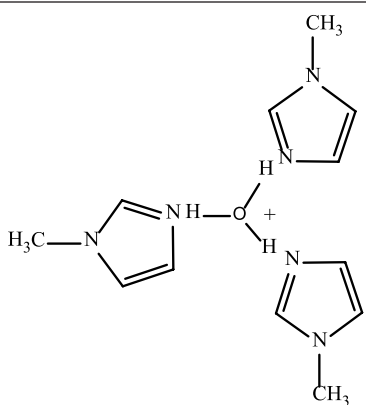
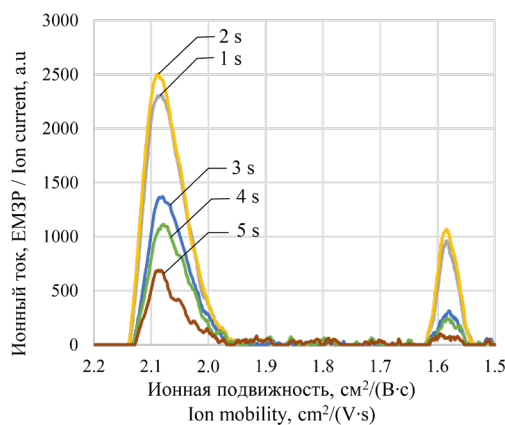
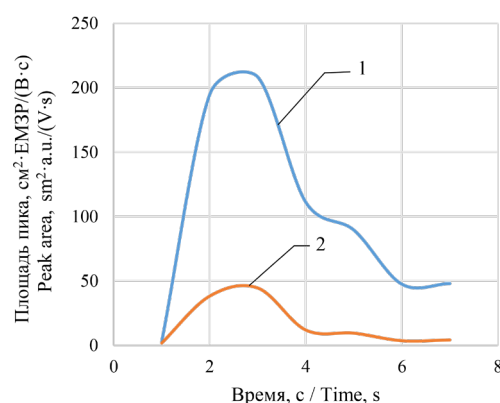
№	Строение иона Ion structure	Энтальпия реакции, кДж/моль Reaction enthalpy, kJ/mol
1		-96.4
2		-112
3		-97.6

Таблица 3. Окончание
Table 3. Continued

№	Строение иона Ion structure	Энтальпия реакции, кДж/моль Reaction enthalpy, kJ/mol
4		-85.4
5		-84.1



а



б

Рис. 3. Спектр ионной подвижности *N*-метилимидазола массой 3 нг и изменение интенсивности сигналов от времени: (а) зависимость ионного тока от ионной подвижности *N*-метилимидазола (спектры получали через каждую 1 с после начала измерений); (б) изменение спектра ионной подвижности *N*-метилимидазола: (1) мономерный ион, (2) димерный ион.

Fig. 3. Ion mobility spectrum of *N*-methylimidazole with a mass of 3 ng and time dependence of the signal intensity: (a) dependence of the ion current on the ion mobility of *N*-methylimidazole (spectra were taken every 1 s after the start of measurement); (b) ion mobility change in the spectrum of *N*-methylimidazole: (1) monomer ion and (2) dimer ion.

Изменение площадей пиков полностью коррелирует с интенсивностью сигналов и свидетельствует об одновременном присутствии двух ионов. Наблюдалось одновременное увеличение, а затем уменьшение интенсивности сигналов обоих пиков, причем пик мономера имеет большую амплитуду, чем пик димера (рис. 3).

При уменьшении массы пробы в спектре происходят следующие изменения (рис. 4).

Значение ионной подвижности сигнала мономера соответствует ионной подвижности образца *N*-метилимидазола массой 3 нг (рис. 3). А пик димера практически отсутствует. При понижении

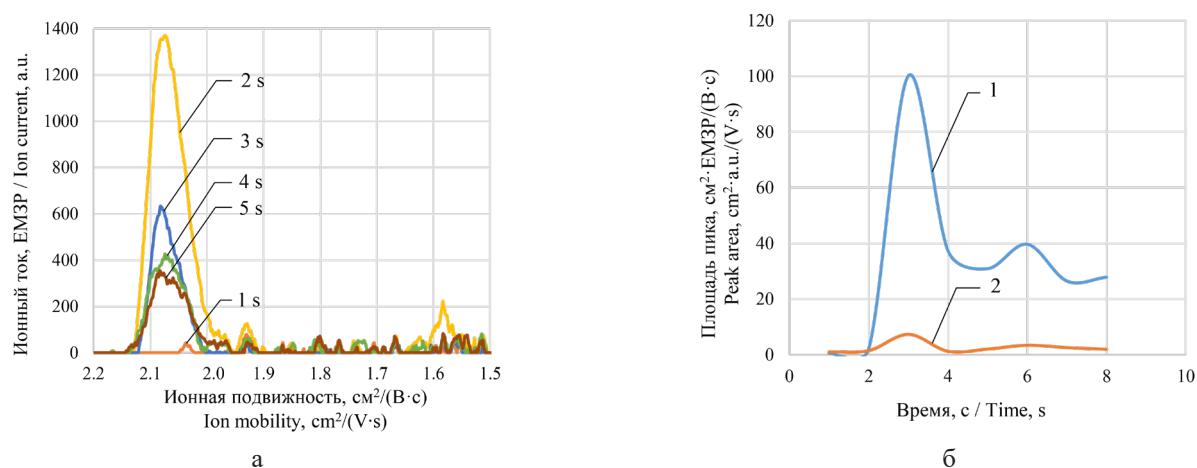


Рис. 4. Спектр ионной подвижности *N*-метилимидазола массой 0.3 нг и изменение интенсивности сигналов от времени: (а) зависимость ионного тока от ионной подвижности *N*-метилимидазола (спектры получали через каждую 1 с после начала измерений); (б) изменение спектра ионной подвижности *N*-метилимидазола: (1) мономерный ион, (2) димерный ион.

Fig. 4. Ion mobility spectrum of *N*-methylimidazole with a mass of 0.3 ng and time dependence of the signal intensity: (a) dependence of the ion current on the ion mobility of *N*-methylimidazole (spectra were taken every 1 s after the start of measurement); (b) ion mobility change in the spectrum of *N*-methylimidazole: (1) monomer ion and (2) dimer ion.

концентрации *N*-метилимидазола в пробе в спектрометре ионной подвижности начинается разрушение димера за счет столкновения с молекулами газа в дрейфовой камере, что отражается в спектре ионной подвижности.

Ниже представлены результаты анализа спектра ионной подвижности раствора *N*-метилимидазола в воде, полученная ионограмма и соответствующая зависимость изменения интенсивности сигналов от времени показаны на рис. 5.

Димерная форма *N*-метилимидазола показывает неустойчивость и разрушается уже через 4 с после момента начала измерения, в то время как концентрация мономера падает постепенно. За счет разрушения димерной формы концентрация мономера снова начинает возрастать. Подобные процессы наблюдались у незамещенного имидазола, что демонстрирует рис. 6.

Для предельного значения обнаружения *N*-метилимидазола массы 3 пг наблюдается уменьшение

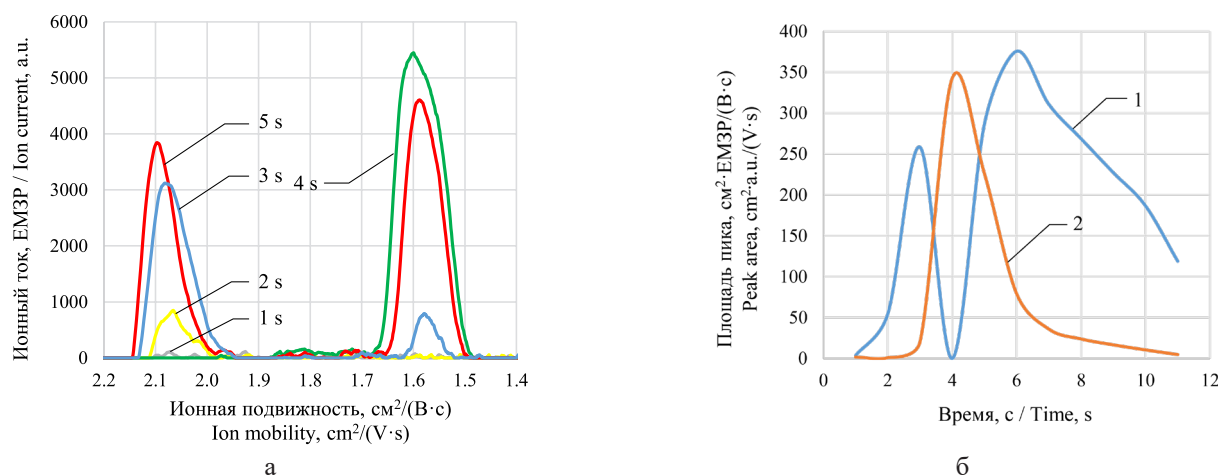


Рис. 5. Спектр ионной подвижности раствора *N*-метилимидазола в воде и изменение интенсивности сигналов от времени: (а) зависимость ионного тока от ионной подвижности *N*-метилимидазола (спектры получали через каждую 1 с после начала измерений); (б) изменение спектра ионной подвижности *N*-метилимидазола: (1) мономерный ион, (2) димерный ион.

Fig. 5. Ion mobility spectrum of *N*-methylimidazole in water solution and time dependence of the signal intensity: (a) dependence of the ion current on the ion mobility of *N*-methylimidazole (spectra were taken every 1 s after the start of measurement); (b) ion mobility change in the spectrum of *N*-methylimidazole: (1) monomer ion and (2) dimer ion.

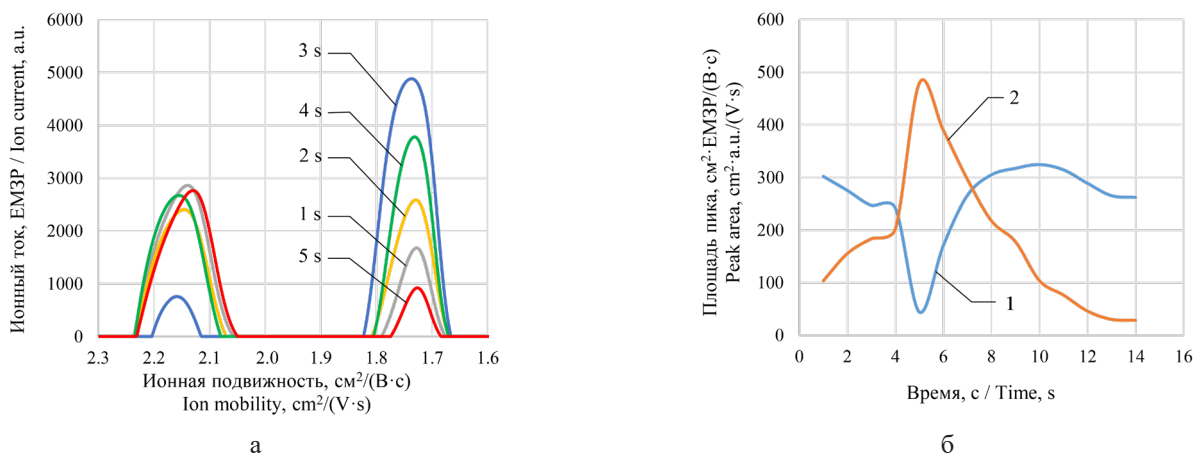


Рис. 6. Спектр ионной подвижности имидазола в водном растворе и изменение интенсивности сигналов от времени: (а) зависимость ионного тока от ионной подвижности имидазола (спектры получали через каждую 1 с после начала измерений); (б) изменение спектра ионной подвижности имидазола:

(1) мономерный ион, (2) димерный ион.

Fig. 6. Ion mobility spectrum of imidazole in water solution and time dependence of the signal intensity:

(a) dependence of the ion current on the ion mobility of imidazole (spectra were taken every 1 s after the start of measurement); (b) ion mobility change in the spectrum of imidazole:

(1) monomer ion and (2) dimer ion.

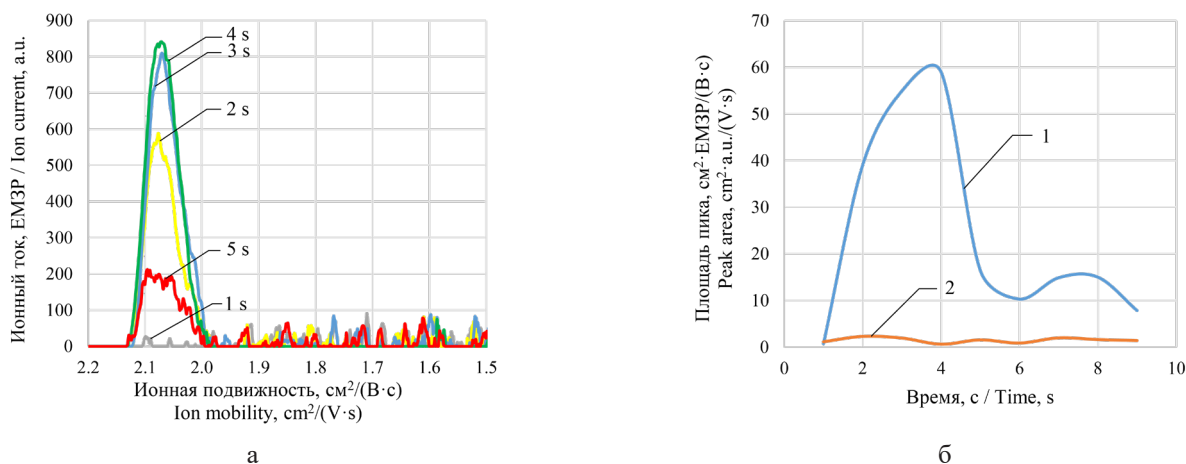


Рис. 7. Спектр ионной подвижности *N*-метилимидазола массой 0.3 пг и зависимость интенсивности сигналов от времени: (а) зависимость ионного тока от ионной подвижности *N*-метилимидазола (спектры получали через каждую 1 с после начала измерений); (б) изменение спектра ионной подвижности *N*-метилимидазола:

(1) мономерный ион, (2) димерный ион.

Fig. 7. Ion mobility spectrum of *N*-methylimidazole with a mass of 0.3 pg and time dependence of the signal intensity: (a) dependence of the ion current on the ion mobility of *N*-methylimidazole (spectra were taken every 1 s after the start of measurement); (b) ion mobility change in the spectrum of *N*-methylimidazole:

(1) monomer ion and (2) dimer ion.

интенсивности сигнала с ионной подвижностью 2.1 до 800 ЕМРЗ и полное исчезновение сигнала с меньшей ионной подвижностью, отнесенного к сигналу димерного иона (рис. 7). Характер ионограммы идентичен спектру, приведенному для пробы массой 0.3 нг.

Примечательно, что предел обнаружения имидазола составляет 0.3 нг. Отличие может объясняться более высокой летучестью *N*-метилимидазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что два сигнала в спектрах ионной подвижности *N*-метилимидазола соответствуют наличию мономерной и димерной формы ионов. Выявлено, что по мере прохождения ионами аналита дрейфовой камеры не происходит перераспределение интенсивностей пиков, однако для спектра ионной подвижности раствора *N*-метилимидазола в

воде характерно увеличение концентрации мономера за счет распада димерных ионов. Сравнение со спектрами имидазола показало, что значения ионной подвижности мономерных ионов возникают в достаточно узком интервале. Сигнал иона, протонированного по пиридиновому атому азота, соответствует ионной подвижности $2.1 \pm 0.7\%$ $\text{cm}^2/(\text{V}\cdot\text{с})$ и может служить характерным сигналом для идентификации пиридинового атома азота в молекуле. Однако существуют различия в стабильности димерных форм ионов и пределах детектирования соединений. Ион димера стабильнее для имидазола. Определен предел детектирования *N*-метилимидазола, равный 0.3 пг.

Вклад авторов

Д.А. Александрова – разработка методологии, проведение экспериментальных исследований, анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи;

Т.Б. Меламед – разработка методологии, проведение экспериментальных исследований, обработка экспериментальных данных, написание и редактирование текста статьи;

Е.П. Баберкина – разработка концепции научной работы, разработка методологии, написание и редактирование текста статьи;

А.А. Фенин – консультация по вопросам методологии и проведения исследования, расчет энтальпий реакций;

Е.С. Осина – анализ литературных источников, разработка методологии;

А.Е. Коваленко – консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

Р.В. Якушин – консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

Ю.Р. Шалтаева – консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

В.В. Беляков – консультация по вопросам методологии и проведения исследования;

Д.И. Зыкова – разработка программы обработки спектров ионной подвижности.

Authors' contributions

D.A. Aleksandrova – methodology development, conducting experiments, analysis of literary sources, writing and editing the text of the article;

T.B. Melamed – methodology development, conducting experiments, processing experimental data, writing and editing the text of the article;

E.P. Baberkina – developing the scientific concept, methodology development, writing and editing the text of the article;

A.A. Fenin – offering consultations on methodology and research, calculations of enthalpies of reactions;

E.S. Osinova – analysis of literary sources, methodology development;

A.E. Kovalenko – offering consultations on methodology and research;

R.V. Yakushin – offering consultations on methodology and research;

Yu.R. Shaltaeva – offering consultations on methodology and research;

V.V. Belyakov – offering consultations on methodology and research;

D.I. Zyкова – development of a program for processing ion mobility spectra.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eiceman G.A., Kapras Z., Hill H.H. *Ion Mobility Spectrometry*: 3rd ed. Boca Raton: CRC; 2013. 444 p. <https://doi.org/10.1201/b16109>
2. Borsdorf H., Eiceman, G.A. Ion mobility spectrometry: Principles and applications. *Appl. Spectrosc. Rev.* 2006;41(3):323–375. <https://doi.org/10.1080/05704920600663469>
3. Marquez-Sillero I., Aguilera-Herrador E., Cardenas S., Valcarcel M. Ion-mobility spectrometry for environmental analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2011;30(5):677–690. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.12.007>
4. Han H.Y., Wang H.M., Jiang H.H., Stano M., Sabo M., Matejcek S., Chu Y.N. Corona discharge ion mobility spectrometry of ten alcohols. *Chinese J. Chem. Phys.* 2009;22(6):605–610. <https://doi.org/10.1088/1674-0068/22/06/605-610>

REFERENCES

1. Eiceman G.A., Kapras Z., Hill H.H. *Ion Mobility Spectrometry*: 3rd ed. Boca Raton: CRC; 2013. 444 p. <https://doi.org/10.1201/b16109>
2. Borsdorf H., Eiceman, G.A. Ion mobility spectrometry: Principles and applications. *Appl. Spectrosc. Rev.* 2006;41(3):323–375. <https://doi.org/10.1080/05704920600663469>
3. Marquez-Sillero I., Aguilera-Herrador E., Cardenas S., Valcarcel M. Ion-mobility spectrometry for environmental analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2011;30(5):677–690. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.12.007>
4. Han H.Y., Wang H.M., Jiang H.H., Stano M., Sabo M., Matejcek S., Chu Y.N. Corona discharge ion mobility spectrometry of ten alcohols. *Chinese J. Chem. Phys.* 2009;22(6):605–610. <https://doi.org/10.1088/1674-0068/22/06/605-610>

5. Tabrizchi M., ILbeigi V. Detection of explosives by positive corona discharge ion mobility spectrometry. *J. Hazard. Mater.* 2010;176(1–3):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.11.087>
6. Jafari M.T., Khayamian T. Direct determination of ammoniacal nitrogen in water samples using corona discharge ion mobility spectrometry. *Talanta.* 2008;76(5):1189–1193. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.05.028>
7. Jafari M.T., Khayamian T., Shaer V., Zarei N. Determination of veterinary drug residues in chicken meat using corona discharge ion mobility spectrometry. *Anal. Chim. Acta.* 2007;581(1):147–153. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.08.005>
8. Hashemian Z., Mardihallaj A., Khayamian T. Analysis of biogenic amines using corona discharge ion mobility spectrometry. *Talanta.* 2010;81(3):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.02.001>
9. Mäkinen M.A., Anttalainen O.A., Sillanpää M.E. Ion mobility spectrometry and its applications in detection of chemical warfare agents. *Anal. Chem.* 2010;82(23):9594–9600. <https://doi.org/10.1021/ac100931n>
10. Александрова Д. А., Меламед Т. Б., Баберкина Е. П., Коваленко А. Е., Кузнецов Вл. Вит., Кузнецов Вит. Вл., Фенин А. А., Шалтаева Ю. Р., Беляков В. В. Спектрометрия ионной подвижности имидазола и возможности его определения. *Журн. аналит. химии.* 2021;76(11):989–996. <https://doi.org/10.31857/S0044450221110025>
11. Lutz P. Benzimidazole and its derivatives – from fungicides to designer drugs. A new occupational and environmental hazards. *Medycyna Pracy.* 2012;63(4):505–513.
12. Schoeder C., Hess C., Madea B., et al. Pharmacological evaluation of new constituents of “Spice”: synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicol.* 2018;36:385–403. <https://doi.org/10.1007/s11419-018-0415-z>
13. Grishin S.S., Negru K.I., Baberkina E.P., Kovalenko A.E., Gushchina A.A., Aleksandrova D.A., Shutova Y.E., Zharikov A.P., Dorskaya E.V., Shaltaeva Y.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Gromov E.A., Matusko M.A., Khamraev V.F. The influence of chemical structure of nitrogen-containing heterocyclic compounds on the character of ion mobility spectra. *J. Phys.: Conf. Series.* 2019;498(1):012036. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/498/1/012036>
14. Александрова Д.А., Бабёркина Е.П., Гришин С.С., Гущина А.А., Курбанова Д.М., Трефилова В.В., Коваленко А.Е., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В. Исследование спектров ионной подвижности азотсодержащих гетероциклов на ионно-дрейфовом детекторе «Кербер». *Тезисы докладов XXII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием).* Нижний Новгород; 2019. С. 277.
15. Александрова Д.А., Бабёркина, Е.П., Дубкина Е.А., Коваленко А.Е., Шалтаева Ю.Р., Беляков В.В. Исследование спектров ионной подвижности ароматических азотсодержащих гетероциклических соединений на ионно-дрейфовом детекторе «Кербер». В: *Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ: сборник научных трудов.* Москва; 2020. С. 34.
16. Schofield K., Grim-mett M.R., Keene B.R.T. *Heteroaromatic Nitrogen Compounds: The Azoles.* Cambridge: Cambridge University Press; 1976. 437 p.
17. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed. Oxford, U.K.: Blackwell Science; 2000. 608 p.
5. Tabrizchi M., ILbeigi V. Detection of explosives by positive corona discharge ion mobility spectrometry. *J. Hazard. Mater.* 2010;176(1–3):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.11.087>
6. Jafari M.T., Khayamian T. Direct determination of ammoniacal nitrogen in water samples using corona discharge ion mobility spectrometry. *Talanta.* 2008;76(5):1189–1193. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.11.087>
7. Jafari M.T., Khayamian T., Shaer V., Zarei N. Determination of veterinary drug residues in chicken meat using corona discharge ion mobility spectrometry. *Anal. Chim. Acta.* 2007;581(1):147–153. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.08.005>
8. Hashemian Z., Mardihallaj A., Khayamian T. Analysis of biogenic amines using corona discharge ion mobility spectrometry. *Talanta.* 2010;81(3):1081–1087. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.02.001>
9. Mäkinen M.A., Anttalainen O.A., Sillanpää M.E. Ion mobility spectrometry and its applications in detection of chemical warfare agents. *Anal. Chem.* 2010;82(23):9594–9600. <https://doi.org/10.1021/ac100931n>
10. Aleksandrova D.A., Melamed T.B., Baberkina E.P., Kovalenko A.E., Kuznetsov V.I., Kuznetsov V.I., Fenin A.A., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V. Ion Mobility Spectrometry of Imidazole and Possibilities of its Determination. *J. Anal. Chem.* 2021;76(11):1282–1289. <https://doi.org/10.1134/S106193482111002>
[Russian Original Text: Aleksandrova D.A., Melamed T.B., Baberkina E.P., Kovalenko A.E., Kuznetsov V.I., Kuznetsov V.I., Fenin A.A., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V. Ion Mobility Spectrometry of Imidazole and Possibilities of its Determination. *Zhurnal Analiticheskoi Khimii.* 2021;76(11):989–996 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0044450221110025>]
11. Lutz P. Benzimidazole and its derivatives – from fungicides to designer drugs. A new occupational and environmental hazards. *Medycyna Pracy.* 2012;63(4):505–513.
12. Schoeder C., Hess C., Madea B., et al. Pharmacological evaluation of new constituents of “Spice”: synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicol.* 2018;36:385–403. <https://doi.org/10.1007/s11419-018-0415-z>
13. Grishin S.S., Negru K.I., Baberkina E.P., Kovalenko A.E., Gushchina A.A., Aleksandrova D.A., Shutova Y.E., Zharikov A.P., Dorskaya E.V., Shaltaeva Y.R., Belyakov V.V., Golovin A.V., Gromov E.A., Matusko M.A., Khamraev V.F. The influence of chemical structure of nitrogen-containing heterocyclic compounds on the character of ion mobility spectra. *J. Phys.: Conf. Series.* 2019;498(1):012036. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/498/1/012036>
14. Aleksandrova D.A., Baberkina E.P., Grishin S.S., Gushchina A.A., Kurbanova D.M., Trefilova V.V., Kovalenko A.E., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V. Study of the ion mobility spectra of nitrogen-containing heterocycles on the ion-drift detector “Kerber.” In: *Tezisy докладov XXII Vseross. konf. molodykh uchenykh-khimikov (Abstracts of XXII All-Russian Conf. of Young Chemists)*, Nizhnii Novgorod; 2019. p. 277 (in Russ.).
15. Aleksandrova D.A., Baberkina E.P., Dubkina E.A., Kovalenko A.E., Shaltaeva Yu.R., Belyakov V.V. Investigation of the spectra of ionic mobility of aromatic nitrogen-containing heterocyclic compounds on the ion-drift detector “Kerber.” In: *Aktual'nye aspekty khimicheskoi tekhnologii biologicheskii aktivnykh veshchestv: sbornik nauchnykh trudov (Actual Aspects of Chemical Technology of Biologically Active Substances: Collection of Scientific Papers)*. Moscow; 2020. P. 34 (in Russ.).

16. Schofield K., Grim-mett M.R., Keene B.R.T. *Heteroaromatic Nitrogen Compounds: The Azoles*. Cambridge: Cambridge University Press; 1976. 437 p.
17. Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed. Oxford, U.K.: Blackwell Science; 2000. 608 p.

Об авторах:

Александрова Дарья Алексеевна, аспирант, кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: dasha-25.2012@yandex.ru. Scopus Author ID 57208706352, <https://orcid.org/0000-0001-8389-3964>

Меламед Татьяна Борисовна, магистрант, кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: melamed.tanya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6457-2417>

Баберкина Елена Петровна, к.х.н., доцент, кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: bettycka@mail.ru. Scopus Author ID 56636782900, <https://orcid.org/0000-0002-9226-3478>

Фенин Анатолий Александрович, старший преподаватель, кафедра химии высоких энергий и радиоэкологии, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: fenin@muctr.ru. Scopus Author ID 16202751400, ResearcherID T-9318-2017, <https://orcid.org/0000-0002-5193-33609>

Осинова Екатерина Сергеевна, аспирант, кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: osinova_kat@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4088-6822>

Коваленко Алексей Евгеньевич, к.т.н., доцент, кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: aekov@muctr.ru. Scopus Author ID 57208702823, <https://orcid.org/0000-0002-8412-0311>

Якушин Роман Владимирович, к.т.н., доцент кафедры органической химии, декан факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (125047, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9). E-mail: yakushin@muctr.ru. Scopus Author ID 56974245100, ResearcherID A-5116-2014, <https://orcid.org/0000-0003-2923-5471>

Шалтаева Юлия Ринатовна, старший преподаватель, отделение нанотехнологий в электронике, спинтронике и фотонике офиса образовательных программ (414), Институт нанотехнологий в электронике, спинтронике и фотонике, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (115409, Россия, Москва, Каширское ш., д. 31). E-mail: YRShaltayeva@mephi.ru. Scopus Author ID 56018762000, <https://orcid.org/0000-0002-9856-6031>

Беляков Владимир Васильевич, к.т.н., доцент, отделение нанотехнологий в электронике, спинтронике и фотонике офиса образовательных программ (414), Институт нанотехнологий в электронике, спинтронике и фотонике, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (115409, Россия, Москва, Каширское ш., д. 31). E-mail: VVBelyakov@mephi.ru. Scopus Author ID 7103252626, <https://orcid.org/0000-0002-0236-1243>

Зыкова Дарья Ильинична, магистрант, кафедра 806 «Вычислительная математика и программирование», Московский авиационный институт (Национальный исследовательский университет) (125993, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 4). E-mail: zykova.daria.999@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1230-9895>

About the authors:

Daria A. Aleksandrova, Postgraduate Student, Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: dasha-25.2012@yandex.ru. Scopus Author ID 57208706352, <https://orcid.org/0000-0001-8389-3964>

Tatiana B. Melamed, Master Student, Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: melamed.tanya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6457-2417>

Elena P. Baberkina, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: bettycka@mail.ru. Scopus Author ID 56636782900, <https://orcid.org/0000-0002-9226-3478>

Anatolii A. Fenin, Senior Lecturer, Department of High Energy Chemistry and Radioecology, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: fenin@muctr.ru. Scopus Author ID 16202751400, ResearcherID T-9318-2017, <https://orcid.org/0000-0002-5193-33609>

Ekaterina S. Osinova, Postgraduate Student, Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: osinova_kat@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4088-6822>

Aleksei E. Kovalenko, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Expertise in Doping and Drug Control, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: aekov@muctr.ru. Scopus Author ID 57208702823, <https://orcid.org/0000-0002-8412-0311>

Roman V. Yakushin, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Organic Chemistry, Dean of the Faculty of Chemical and Pharmaceutical Technologies and Biomedical Products, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow, 1125047, Russia). E-mail: yakushin@muctr.ru. Scopus Author ID 56974245100, ResearcherID A-5116-2014, <https://orcid.org/0000-0003-2923-5471>

Yulia R. Shaltayeva, Senior Lecturer, Division of Nanotechnologies in Electronics, Spintronics and Photonics, Office of Academic Programs (414), Institute of Nanoengineering in Electronics, Spintronics and Photonics, National Research Nuclear University MEPhI (31, Kashirskoe sh., Moscow, 115409, Russia). E-mail: YRShaltayeva@mephi.ru. Scopus Author ID 56018762000, <https://orcid.org/0000-0002-9856-6031>

Vladimir V. Belyakov, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Division of Nanotechnologies in Electronics, Spintronics and Photonics, Office of Academic Programs (414), Institute of Nanoengineering in Electronics, Spintronics and Photonics, National Research Nuclear University MEPhI (31, Kashirskoe sh., Moscow, 115409, Russia). E-mail: VVBelyakov@mephi.ru. Scopus Author ID 7103252626, <https://orcid.org/0000-0002-0236-1243>

Daria I. Zykova, Master Student, Department 806 "Computational Mathematics and Programming," Moscow Aviation Institute (National Research University) (4, Volokolamskoe sh., Moscow, 125993, Russia). E-mail: zykova.daria.999@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1230-9895>

*Поступила: 01.11.2021; получена после доработки: 26.11.2021; принята к опубликованию: 04.12.2021.
The article was submitted: November 01; approved after reviewing: November 26, 2021; accepted for publication: December 04, 2021.*

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ
СИСТЕМЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**MATHEMATICS METHODS AND INFORMATION
SYSTEMS IN CHEMICAL TECHNOLOGY**

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-526-540>

УДК 539.3



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Тепловое разрушение полимерных волокон
в теории временной зависимости прочности**

Э.М. Карташов

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

@ Автор для переписки, e-mail: kartashov@mitht.ru

Аннотация

Цели. Математически описать взаимное влияние микро- и макростадий процесса разрушения полимерных материалов, определить его основные параметры и предельные характеристики, установить связь между молекулярными константами, характеризующими структуру материала с одной стороны и макроскопическими характеристиками прочности с другой. Разработать теоретические представления термокинетики процесса теплового разрушения полимерных волокон с позиций кинетической термофлуктуационной концепции, позволяющей прогнозировать термическую долговечность образца при его тепловом нагружении.

Методы. Использована структурно-кинетическая термофлуктуационная теория для описания элементарного акта процесса разрушения и вывода обобщенной формулы скорости роста трещины и математическая теория трещин для описания термонапряженного состояния материала в окрестности внутренней круговой трещины при механическом и тепловом нагружении образца.

Результаты. Приводится теоретическая формула полной изотермы долговечности в интервале механических напряжений от безопасного до критического, а также теоретическое соотношение для временной зависимости прочности полимерных волокон при чисто тепловом нагружении в полном интервале тепловых нагрузок от безопасной до критической и на стадии атермического роста трещины. Указаны основные параметры и предельные характеристики долговечности при тепловом нагружении.

Выводы. Представлена обобщенная структурно-кинетическая теория разрушения полимерных волокон при чисто тепловом воздействии на образцы с трещиной. Развита теория объединяет три самостоятельных подхода: структурно-кинетический (термофлуктуационная теория), механический и термодинамический. Полученные теоретические соотношения представляют практический интерес для разработки способов локализации, интенсификации и управления кинетикой роста трещины.

Ключевые слова: полимерные волокна, временная зависимость прочности, тепловые нагрузки, долговечность при тепловом разрушении

Для цитирования: Карташов Э.М. Тепловое разрушение полимерных волокон в теории временной зависимости прочности. *Тонкие химические технологии.* 2021;16(6):526–540. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-526-540>

RESEARCH ARTICLE

Thermal destruction of polymeric fibers in the theory of temporary dependence of strength

Eduard M. Kartashov

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

@Corresponding author, e-mail: kartashov@mitht.ru

Abstract

Objectives. This study mathematically describes the mutual influence of micro- and macrostages of the process of destruction of polymer materials and determines its main parameters and limiting characteristics. In addition, a relationship is established between molecular constants characterizing the structure of a material and those characterizing its macroscopic characteristics of strength. Finally, theoretical representations of the thermokinetics of the process of thermal destruction of polymer fibers from the standpoint of the kinetic thermofluctuation concept are developed, which makes it possible to predict the thermal durability of a sample under thermal loading.

Methods. The structural-kinetic thermofluctuation theory was used to describe the initial stages of the fracture process and to derive a generalized formula for the rate of crack growth. The mathematical theory of cracks is used to describe the thermally stressed state of a material in the vicinity of an internal circular crack under mechanical and thermal loadings of the sample.

Results. A theoretical formula for the full isotherm of durability in the range of mechanical stresses from safe to critical, as well as a theoretical relationship for the time dependence of the strength of polymer fibers under purely thermal loading in the full range of heat loads from safe to critical and at the stage of nonthermal crack growth, is given. The main parameters and limiting characteristics of durability under thermal loading are also indicated.

Conclusions. A generalized structural-kinetic theory of the fracture of polymer fibers under purely thermal action on cracked specimens is presented. The developed theory combines three independent approaches: structural-kinetic (thermofluctuation theory), mechanical, and thermodynamic. The obtained theoretical relations are of practical interest for the development of methods for localization, intensification, and control of the crack growth kinetics.

Keywords: *polymer fibers, time dependence of strength, thermal loads, durability at thermal dest*

For citation: Kartashov E.M. Thermal destruction of polymeric fibers in the theory of temporary dependence of strength. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(6):526–540 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-6-526-540>

ВВЕДЕНИЕ

Одной из фундаментальных характеристик полимерных материалов является их прочность. Даже в случаях, когда непосредственно используются другие свойства полимеров (оптические, электрические, тепловые, магнитные), материал должен обладать некоторой минимальной прочностью. В связи с этим, теоретические методы оценок прочности полимеров без длительных лабораторных испытаний приобретают важное значение. Данная проблема является одной из актуальных в физике и механике прочности полимеров как в практическом, так и в научном плане. Ее решение осложняется необходимостью учета влияния на прочность полимеров различных эксплуатационных факторов, особенно при их совместном действии. Важным этапом в этом направлении является построение соответствующих моделей обобщенного характера, позволяющих описать поведение материалов в широком диапазоне внешних воздействий. Общая методология построения таких моделей еще далека от завершения. Это утверждение относится в первую очередь к моделям, описывающим процессы теплового разрушения материалов, вызванных взаимодействием интенсивных тепловых потоков с твердыми телами. Указанное направление исследований составляет содержание проблемы термической прочности, актуальность которой выросла особенно в последние десятилетия в связи с созданием мощных излучателей энергии и их использованием в технологических операциях. Новые технологические приемы в различных отраслях промышленности основаны на интенсивном нагреве материалов плазменными потоками, лазерными или электронными лучами.

Накоплено огромное количество публикаций, описывающих эти процессы в ядерной энергетике, в авиа- и ракетостроении, в космической технике, в турбиностроении и других [1–6]. Интенсивное развитие указанных областей, а также микроэлектроники и электротехники потребовали создания конструктивных, в частности, полимерных материалов, отличающихся термостойкостью и термопрочностью [7–11]. Вопросы терморазрушения материалов стали особенно актуальными в связи с практическими запросами современной техники [12–14].

Многие аспекты этой проблемы разработаны теоретически и экспериментально [15–17]. Вместе с тем, вопросы термокинетики процесса разрушения материалов, в частности полимерных волокон, при чисто тепловом нагружении еще недостаточно разработаны в теории теплового разрушения с позиции кинетической теории в рамках временной зависимости прочности [18]. Данная статья посвящена построению указанной теории для полимерных волокон и продолжает исследования, начатые в [19, 20]. Предлагаемая теория объединяет три самостоятельных подхода: структурно-кинетический, механический и термодинамический в рамках математического моделирования для изучения такого рода сложных явлений. Наибольший интерес представляют случаи установившегося теплового состояния $T(x, y, z)$ в твердых телах с трещиной. Экспериментальные данные в [21] указывают, что при установившемся тепловом потоке в теле с трещиной происходит значительное увеличение температурных напряжений, вызванное локальным возрастанием величины температурного градиента в малой окрестности флуктуационного объема трещины.

Можно полагать, что термоупругие поля расширения, как и их механические аналоги, увеличивают интенсивность напряжений в вершине трещины, заставляя ее расти. Эксперименты подтверждают это предположение [22]. На полимерный образец в виде штабика (конечного сплошного цилиндра) с внутренней дискообразной осесимметричной трещиной воздействовали тепловым потоком вдоль оси симметрии образца ортогонально трещине. По мере нагрева напряженное состояние образца изменялось: увеличивалась концентрация напряжений в (малой) круговой окрестности трещины, и через некоторое время образец разрушался. Так как во время опыта механическая нагрузка оставалась неизменной, то фактором, определяющим разрушение, было термоупругое поле. Таким образом, указанный случай представляет особый интерес для теории теплового разрушения с позиции кинетической термофлуктуационной концепции: необходимо описать рост трещины разрушения, вычислить соответствующую долговечность, основные параметры и предельные характеристики процесса теплового разрушения, зависящие от вида тепловой нагрузки,

физико-механических и теплофизических характеристик материала, а также его структуры, с целью разработки способов локализации, интенсификации и способов управления кинетикой роста трещины. Очевидно, что знание, предупреждение и управление такого рода процессом является актуальной задачей материаловедения.

В основе соответствующих модельных представлений используются экспериментальные данные [18, 20] полученные на основе прямых физических методов о накоплении нарушений в нагруженных образцах: силовом возмущении и разрыве связей в полимерах; по субмикроскопическим трещинам и их характеристикам; фрактографическим исследованиям поверхности разрыва; кинетики роста магистральной трещины при растяжении образца однородным напряжением $\sigma = \text{const}$; температурно-временной зависимости прочности долговечности в полном интервале напряжений $\sigma_0 \leq \sigma \leq \sigma_k$ от безопасного до критического.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ В ИССЛЕДОВАНИИ ПРОЧНОСТИ ТВЕРДЫХ ТЕЛ

К настоящему времени для исследования проблемы хрупкого разрушения твердых тел (в частности, полимерных материалов) используются два основных подхода: механический и кинетический. Первый подход связан с расчетом прочности дефектных тел методами механики разрушения. Он основывается на разнице между теоретической и реальной величинами прочности, которая трактуется в терминах классической упругой модели Гриффита [23]. Механический подход использует в качестве критерия разрушения понятие предельного состояния, при достижении которого наступает разрушение. Кинетический подход связан с развитием кинетической термофлуктуационной концепции, основанной на представлениях Френкеля [24] о тепловом движении в твердых телах. В данном подходе основное внимание обращается на атомно-молекулярный процесс разрушения, и разрыв рассматривается как конечный результат постепенного развития и накопления микроразрушений или как процесс развития микротрещины. В этой концепции долговечность тела под нагрузкой принимается в качестве фундаментальной величины, определяющей прочность, и кладется в основу кинетической термофлуктуационной теории разрушения, находящей свое естественное выражение в уравнениях временной зависимости прочности $\tau = (\sigma, T)$ [19]. Оба подхода должны быть включены в полное описание процесса разрушения полимеров для построения обобщенной теории прочности, учитывающей особенности структуры полимерных материалов. Первые результаты в этом направлении изложены в книге [21] и обзоре автора [20]. Насущная

необходимость в обобщенных подходах к решению проблемы прочности твердых тел в настоящее время считается общепризнанной. По мнению авторов [18]: «Для дальнейшего прогресса в теории разрушения необходимо развивать как физические исследования, так и феноменологические, механические теории разрушения. Связь между обоими подходами в первую очередь можно усмотреть в дальнейшей разработке концепции накопления повреждений на разных уровнях (от молекулярного уровня до распространения магистральных трещин). Необходимо сопоставлять модели разрушения с результатами прямых экспериментов, где непосредственно измеряются параметры поврежденности».

Температурно-временная зависимость прочности

Характерной особенностью долговечности в зависимости $\lg t(\sigma, T)$ при различных температурах является наличие линейного участка, описываемого уравнением Журкова [18]:

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{U_0 - \gamma\sigma}{kT}\right), \quad (1)$$

где τ_0 , U_0 , γ – материальные константы, которые можно считать постоянными в некотором интервале напряжений и температур, соответствующих определенному механизму разрушения [20, 25]. Уравнение (1) имеет определенные границы применимости. Нижней границей его применимости является безопасное напряжение, верхней (максимальной) – критическое σ_k . Эксперименты подтвердили существование безопасного и критического напряжений. Так, в области малых значений σ , для хрупкого состояния, где деформационные процессы в полимерах слабо выражены, наблюдается отклонение зависимости $\lg t(\sigma, T)$ от линейной, и происходит резкий подъем кривой долговечности. Кривая асимптотически приближается к вертикали $\sigma = \sigma_0$:

$$\lim_{\sigma \rightarrow \sigma_0} \lg \tau(\sigma, T) = +\infty, \quad (2)$$

соответствующей безопасному напряжению σ_0 . При квазихрупком разрушении отклонение более плавное, что связано с релаксационными свойствами полимеров, однако и в этом случае имеет место условие (2). По мнению авторов [26], для твердых тел существует некоторый предел, ниже которого в отсутствие агрессивных сред разрушение не происходит. В области больших напряжений ($\sigma \geq \sigma_k$) также экспериментально наблюдается переход к предельному значению τ_k , связанный с существованием максимальной скорости роста трещины разрушения v_k . Так, Керкгофом [27] показано стремление скорости разрушения в области больших напряжений к значению

$v_k = \text{const}$. Опыты, проведенные на стекле и канифоли [28], показали, что v_k не зависит от температуры и практически от напряжения, оставаясь величиной атермической. При ширине образца $L = 3$ мм и характерной для полимеров величине $v_k = 700\text{--}800$ м/с значение τ_k составляет $10^{-6}\text{--}10^{-5}$ с. Существование участка кривой $\lg \tau_k = \text{const}$ при $\sigma \geq \sigma_k$ теоретически предсказано в [29] и позже экспериментально подтверждено в [30]. На графике $\lg t(\sigma, T)$ этот случай соответствует загибу кривой в сторону постоянных значений долговечности, что связано с переходом к атермическому механизму разрушения. Анализируя состояние вопроса, автор [20] приходит к выводу: зависимость $\lg t(\sigma, T)$ имеет вид, представленный на рис. 1, причем в интервале напряжений (σ_0, σ_k) , не слишком близких к безопасному и критическому, зависимость $\lg t(\sigma, T)$ линейна; в окрестности σ_0 и σ_k происходят загибы указанной кривой соответственно к вертикальной и горизонтальной асимптотам на основе выполнения предельного соотношения (2), а также условия:

$$\lim_{\sigma \rightarrow \sigma_k} \tau(\sigma, T) = \tau_k. \quad (3)$$

Представленная на рис. 1 графическая зависимость $\lg t(\sigma, T)$ в полном интервале напряжений $[\sigma_0, \sigma_k]$ носит название полной изотермы долговечности. На графике выделяются четыре области проявления термофлуктуационного механизма разрушения: I ($\sigma \geq \sigma_0$) и IV ($\sigma \geq \sigma_k$) – предельные области безопасного и атермического механизма; II ($\sigma_0 < \sigma < \sigma_k$) – область чистого термофлуктуационного механизма; III ($\sigma_\phi < \sigma < \sigma_k$) – переходная область, где начинает проявляться атермический механизм.

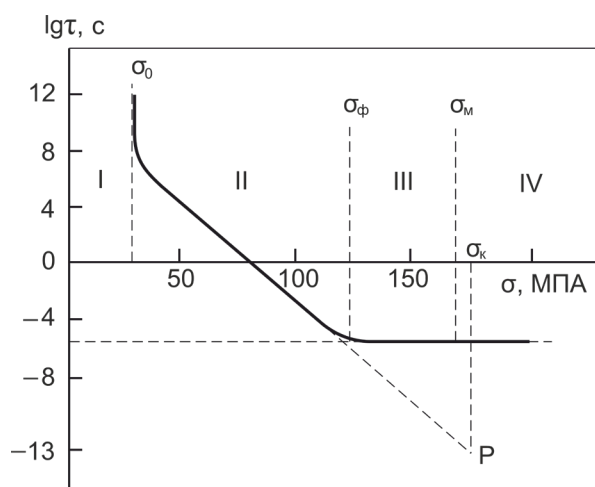


Рис. 1. Температурно-временная зависимость прочности в полном интервале напряжений.
Fig. 1. Temperature–time dependence of strength in the full stress range.

Идеологическая схема исследования

Регистрация субмикроскопических трещин в реальных полимерных волокнах позволила установить их дискообразную форму, расположение внутри объема образца перпендикулярно оси нагружения и весьма малые размеры микротрещин ($900\text{--}3000$ Å) при диаметре образца $2R^*$ в несколько миллиметров. Также была установлена независимость критической длины трещины R_k от поперечного сечения образца. Таким образом, для характеристики трещины имеет место весьма важное соотношение

$$\lambda \ll R_0 \leq R(t) \leq R^*, \quad 0 \leq t \leq \tau, \quad (4)$$

где R_0 – начальный радиус трещины, $R(t)$ – текущее значение радиуса, τ – время жизни образца, λ – флуктуационное продвижение трещины. Непосредственное исследование кинетики процесса разрушения в каждом конкретном случае нагружения полимерного образца (тепловое, механическое, электрическое и др.) производится на основе аналитической формулы скорости роста трещины как функции ее текущего радиуса $R(t)$, поля напряжений σ^* в области дефекта V_a (флуктуационный объем), температуры T в круговой окрестности трещины и молекулярных констант, характеризующих структуру полимера, а также элементарный акт разрыва напряженных связей:

$$v = v(R, \sigma^*, T, V_a, U, \dots), \quad (5)$$

где U – энергия активации процесса разрыва связей во флуктуационном объеме. Основная проблема при этом состоит в получении конкретного выражения для указанной формулы (5) с учетом основных физических закономерностей кинетики процесса разрушения, выявленных экспериментально для данного случая и их влияния на элементарный акт разрушения в объеме V_a . Локальное напряжение в (5) $\sigma^* = \varphi(\sigma, \beta, R, \dots)$ – одна из важнейших характеристик прочности. Величина σ^* зависит от приложенного к образцу внешнего напряжения σ , текущего радиуса трещины $R = R(t)$, геометрии образца, конфигурации трещины, ее расположения в образце и коэффициента концентрации напряжения β ; величина σ^* рассчитывается методами механики хрупкого разрушения на основе решения краевых задач математической теории трещин. Фактически на основе выражения (5) изучается взаимное влияние макро- и микростадий процесса разрушения, так как с помощью (5) определяются основные параметры и предельные характеристики процесса разрушения, устанавливается связь между молекулярными константами, характеризующими структуру материалов, и макроскопическими характеристиками

прочности, и, наконец, развивается методика расчета долговечности образца в тех или иных условиях его испытаний. Таким образом, в рамках указанной схемы исследований объединяются три подхода: структурно-кинетический (термофлуктуационная теория для описания, прежде всего, элементарного акта процесса разрушения, что связано с выводом конкретного выражения) (5); механический (методы механики хрупкого разрушения для описания локального напряжения в вершине трещины в условиях определенного режима нагружения образца); термодинамический (для расчета величины безопасного напряжения).

Долговечность образца $\tau = \tau(\sigma, T)$ (T – температура испытания, в общем случае отличная от температуры T_b в вершине трещины) складывается из времен процесса разрыва на первой (флуктуационной) стадии $\tau_\phi(\sigma, T)$ при росте трещины со скоростью (5) от начального радиуса R_0 до критического R_k и второй (атермической) τ_k с предельной скоростью распространения разрушения в твердом теле $v_k = 0.38\sqrt{E/\rho}$ (формула Робертса-Уэллса), где E – модуль Юнга, ρ – плотность материала:

$$\tau = \tau_\phi + \tau_k = \int_{R_0}^{R_k} \frac{dr}{v(r, \sigma, T_b, \dots)} + \frac{R - R_k}{v_k}. \quad (6)$$

КОЭФФИЦИЕНТЫ ИНТЕНСИВНОСТИ НАПРЯЖЕНИЙ В ОКРЕСТНОСТИ КРУГОВОЙ ТРЕЩИНЫ

Основопологающим в развитии данной теории разрушения является расчет величины локального напряжения σ^* . На основании (4) образец в виде волокна интерпретируется как упругое пространство (x, y, z) с внутренней круговой осесимметричной трещиной $0 \leq r \leq R$ ($r^2 = x^2 + y^2$) в плоскости $z = 0$. Учитывая, что разрушение хрупких полимеров локализовано в малой окрестности трещины в объеме (V_a) , для математической теории трещин представляет интерес изучение асимптотического распределения напряжений вблизи фронта трещины в однородном, упругом, изотропном континууме. Задача заключается в нахождении коэффициентов интенсивности напряжений $K^{(M)}$ механической и $K^{(T)}$ тепловой нагрузок в асимптотическом представлении осевого (разрывающего связи) напряжения $\sigma_{zz}(r, 0) = K(\sigma, R) / \sqrt{2(r-R)}$, $r > R$ из основных уравнений термомеханики. Следует заметить, что предлагаемый ниже подход нахождения асимптотического решения задачи представляет самостоятельный интерес для математической теории трещин.

В цилиндрической системе координат (r, ϕ, z) в условиях симметрии относительно оси z , а также

симметрии относительно плоскости $z = 0$, сформулированная задача сводится к решению термоупругой осесимметричной задачи для полупространства $z \geq 0$, состоящей из уравнений равновесия (7), а также геометрических (8) и физических (9) уравнений:

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial \sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{\partial \sigma_{rz}}{\partial z} + \frac{\sigma_{rr} - \sigma_{\phi\phi}}{r} &= 0 \\ \frac{\partial \sigma_{rz}}{\partial r} + \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} + \frac{\sigma_{rz}}{r} &= 0 \end{aligned} \right\}, \quad z > 0, r > 0 \quad (7)$$

$$\left. \begin{aligned} \varepsilon_{rr} &= \frac{\partial U}{\partial r}; \varepsilon_{\phi\phi} = \frac{U}{r}; \varepsilon_{zz} = \frac{\partial W}{\partial z} \\ \varepsilon_{rz} &= \frac{1}{2} \left(\frac{\partial U}{\partial z} + \frac{\partial W}{\partial r} \right) \end{aligned} \right\} \quad (8)$$

$$\left. \begin{aligned} \sigma_{rr} &= 2G \left[\varepsilon_{rr} + \frac{\nu}{(1-2\nu)} e - \frac{1+\nu}{(1-2\nu)} \alpha_T T \right] \\ \sigma_{\phi\phi} &= 2G \left[\varepsilon_{\phi\phi} + \frac{\nu}{(1-2\nu)} e - \frac{1+\nu}{(1-2\nu)} \alpha_T T \right] \\ \sigma_{zz} &= 2G \left[\varepsilon_{zz} + \frac{\nu}{(1-2\nu)} e - \frac{1+\nu}{(1-2\nu)} \alpha_T T \right] \\ \sigma_{rz} &= 2G \varepsilon_{rz} \end{aligned} \right\} \quad (9)$$

Здесь $\sigma_{ij} = \sigma_{ij}(r, z)$, $\varepsilon_{ij} = \varepsilon_{ij}(r, z)$ – компоненты, соответственно, тензора напряжения и тензора деформации ($i, j = r, \phi, z$), $U = U(r, z)$, $W = W(r, z)$ компоненты вектора перемещения, соответственно, в радиальном и осевом направлениях, $T = T(r, z)$ – температурная функция, ν – коэффициент Пуассона, G – модуль сдвига, α_T – коэффициент линейного теплового расширения, e – объемная деформация:

$$e(r, z) = \frac{\partial U}{\partial r} + \frac{U}{r} + \frac{\partial W}{\partial z}. \quad (10)$$

Граничные условия для поставленной задачи имеют вид:

$$\sigma_{zz}(r, z) \Big|_{z=0} = -\sigma, \quad (11)$$

$$\sigma_{rz}(r, z) \Big|_{z=0} = 0, \quad r \geq 0, \quad (12)$$

$$W(r, z) \Big|_{z=0} = 0, \quad r > R, \quad (13)$$

$$|\sigma_{ij}(r, z), W(r, z), U(r, z), \varepsilon_{ij}(r, z)| < \infty, \quad r \geq 0, z \geq 0. \quad (14)$$

Входящая в (5) температурная функция является решением тепловой задачи:

$$\frac{\partial^2 T}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial T}{\partial r} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} = 0, \quad z > 0, \quad r > 0, \quad (15)$$

$$\left. \frac{\partial T(r, z)}{\partial z} \right|_{z=0} = \frac{1}{\lambda_T} q_T, \quad 0 \leq r < R, \quad (16)$$

$$T(r, z)|_{z=0} = 0, \quad r > R, \quad (17)$$

$$\left. \frac{\partial T(r, z)}{\partial z} \right|_{z=\infty} = 0, \quad r > 0, \quad (18)$$

где λ_T – теплопроводность материала, q_T – величина теплового потока, поступающего в образец через единицу площади за единицу времени. В (15)–(18) для удобства решения, что не сказывается на конечном результате, тепловая задача записана относительно приведенной функции $T(r, z) = T^*(r, z) + (q_T / \lambda_T)z$, где $T^*(r, z)$ – температурная функция, соответствующая исходному эксперименту, когда тепловой поток поступает в образец через его торец $(\partial T^* / \partial z)|_{z=\infty} = -(q_T / \lambda_T)$, и предполагается, что через берега трещины тепловой поток не идет $(\partial T^* / \partial z)|_{z=0} = 0, 0 \leq r < R$, и переносом тепла излучением через трещину можно пренебречь, что справедливо для не слишком высоких температур.

Подобная задача при наличии только механических нагрузок изучалась Снеддоном, а при наличии только температуры поверхности трещины – Шейлом. Бородачев рассмотрел в исходной постановке оба случая, обобщив при этом частные зависимости Гудьера и Флоренса, а также Снеддона и Ловенгруба [20, 31, 32]. Ниже дается иной подход к решению задачи – более рациональный с точки зрения общности получаемых результатов.

Введем термоупругий потенциал перемещений $\Phi(r, z)$ соотношениями [33]

$$U = \frac{\partial \Phi}{\partial r}; W = \frac{\partial \Phi}{\partial z} \quad (e(r, z) = \Delta \Phi(r, z)). \quad (19)$$

Если подставить (9) в (7) и далее (8) в полученное соотношение, то равенства (7)–(9) можно записать в перемещениях:

$$\left. \begin{aligned} \Delta U - \frac{1}{r^2} U + \frac{1}{1-2\nu} \frac{\partial e}{\partial r} - \frac{2(1+\nu)}{1-2\nu} \alpha_T \frac{\partial T}{\partial r} &= 0 \\ \Delta W + \frac{1}{1-2\nu} \frac{\partial e}{\partial z} - \frac{2(1+\nu)}{1-2\nu} \alpha_T \frac{\partial T}{\partial z} &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (20)$$

Подставив соотношение (19) в (20) и проинтегрировав первое из них по r , второе по z , находим:

$$\Delta \Phi(r, z) = \frac{(1+\nu) \alpha_T}{1-\nu} T(r, z). \quad (21)$$

Если найдено какое-либо частное решение уравнения (21), то деформации и напряжения могут быть вычислены на основе этого решения следующим образом:

$$\bar{\varepsilon}_{rr} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial r^2}; \bar{\varepsilon}_{\varphi\varphi} = \frac{1}{r} \frac{\partial \Phi}{\partial r}; \bar{\varepsilon}_{zz} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial z^2}; \bar{\varepsilon}_{rz} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial r \partial z}; \quad (22)$$

$$\left. \begin{aligned} \bar{\sigma}_{rr} &= 2G \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial r^2} - \Delta \Phi \right); \bar{\sigma}_{\varphi\varphi} = 2G \left(\frac{1}{r} \frac{\partial \Phi}{\partial r} - \Delta \Phi \right) \\ \bar{\sigma}_{zz} &= 2G \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial z^2} - \Delta \Phi \right); \bar{\sigma}_{rz} = 2G \frac{\partial^2 \Phi}{\partial r \partial z} \end{aligned} \right\} \quad (23)$$

В пространстве изображений Ханкеля:

$$\begin{aligned} \bar{\Phi}(\xi, z) &= \int_0^\infty r J_0(\xi r) \Phi(r, z) dr, \\ \bar{T}(\xi, z) &= \int_0^\infty r J_0(\xi r) T(r, z) dr \end{aligned} \quad (24)$$

общие решения уравнений (15) и (21) имеют соответственно вид:

$$\bar{T}(\xi, z) = \bar{T}(\xi, 0) \exp(-\xi z), \quad (25)$$

$$\begin{aligned} \bar{\Phi}(\xi, z) &= \\ &= \left[\frac{1}{2G\xi^2} \bar{\sigma}_{zz}(\xi, 0) - \frac{z}{2\xi(1-\nu)} \alpha_T \bar{T}(\xi, 0) \right] \exp(-\xi z). \end{aligned} \quad (26)$$

Входящие в (26) неизвестные функции от ξ находятся из граничных условий (11) и (13) и из соотношений (19) для $\bar{W}(\xi, z) = d\bar{T}(\xi, z)/dz$. Это приводит к дуальному интегральному уравнению:

$$\left. \begin{aligned} \int_0^\infty \xi \bar{f}(\xi) J_0(\xi r) d\xi &= h(r), \quad 0 \leq r < R, \\ \int_0^\infty \bar{f}(\xi) J_0(\xi r) d\xi &= 0, \quad r > R \end{aligned} \right\} \quad (27)$$

где введены обозначения:

$$\left. \begin{aligned} \bar{f}(\xi) &= \frac{1-\nu}{G} \bar{\sigma}_{zz}(\xi, 0) + (1+\nu) \alpha_T \bar{T}(\xi, 0) \\ h(r) &= -\frac{1-\nu}{G} \sigma + (1+\nu) \alpha_T T_0(r), \quad 0 \leq r < R \end{aligned} \right\} \quad (28)$$

здесь $T_0(r) = T(r, 0)$. Автор настоящей статьи ранее разработал обширные таблицы дуальных интегральных уравнений и парных сумматорных рядов [34]. Находим по таблицам решение дуального интегрального уравнения (27):

$$\bar{f}(\xi) = \frac{2}{\pi} \int_0^R \sin \eta \xi d\eta \int_0^\eta \frac{yh(y)dy}{\sqrt{\eta^2 - y^2}}, \quad (29)$$

откуда и из (28) находим в пространстве оригиналов:

$$\begin{aligned} \bar{\sigma}_{zz}(r, 0) &= \\ &= -\frac{2G}{\pi(1-\nu)} \int_0^R \frac{\eta d\eta}{(r^2 - \eta^2)^{3/2}} \int_0^\eta \frac{yh(y)dy}{\sqrt{\eta^2 - y^2}} - \frac{(1+\nu) \alpha_T G}{(1-\nu)} T(r, 0). \end{aligned} \quad (30)$$

Соотношение (30) относится к случаю, когда на берегах трещины задается либо температура (тогда при $r > R$ величина $\partial T / \partial z|_{z=0} = 0$), либо тепловой поток.

По Ирвину [18] асимптотика напряжения $\bar{\sigma}_{zz}$ в окрестности круговой трещины имеет вид:

$$\left[\bar{\sigma}_{zz}(r, 0) \right]_{\max} = \frac{K(\sigma, R)}{\sqrt{2(r-R)}}, \quad r > R, \quad (31)$$

где $K(\sigma, R)$ – коэффициент интенсивности напряжений, т.е. параметр, отражающий перераспределение напряжений в теле вследствие наличия трещины:

$$K(\sigma, R) = \lim_{r \rightarrow R+0} \sqrt{2(r-R)} \left[\bar{\sigma}_{zz}(r, 0) \right]. \quad (32)$$

В (30) рассмотрим последовательно случаи только механического нагружения при постоянной температуре испытания ($T_0(r) = 0$) и только теплового нагружения в отсутствие механических нагрузок. Из (32) в первом случае имеем: $K^{(M)} = (2/\pi) \sigma \sqrt{R}$, а из соотношения (31) максимальное растягивающее напряжение в окрестности круговой трещины, достигаемое в плоскости трещины:

$$\left[\bar{\sigma}_{zz}^{(M)}(r, 0) \right]_{\max} = \frac{\sigma \sqrt{2R}}{\pi \sqrt{r-R}}. \quad (33)$$

Прямые опыты методом ИК-спектроскопии по измерению напряжений на отдельных химических

связях для твердых полимеров показали [18], что по мере приближения к фронту трещины на максимально напряженных связях нагрузка увеличивается вплоть до некоторого значения, после чего остается постоянной и превосходит среднее напряжение на связях в объеме образца на несколько порядков. Такие связи сильно деформируются и разрываются в первую очередь. Их разрыв обусловлен напряжением, приходящимся на связь, отстоящую от вершины трещины на расстоянии ее флуктуационного продвижения. Таким образом, искомое локальное напряжение в окрестности круговой трещины можно записать выражением $\sigma_{(M)}^* = (\sqrt{2}/\pi) \sigma \sqrt{R/\lambda}$, а в окончательной форме:

$$\sigma_{(M)}^* = \sigma \beta(R_0) \sqrt{R/R_0}, \quad (34)$$

где $R = R(t)$ – переменный радиус растущей трещины, $2R_0$ – диаметр начальной (исходной в образце) круговой микротрещины, $\beta(R_0)$ – коэффициент концентрации напряжения для внутренней круговой трещины, определяемый как:

$$\beta(R_0) = 0.5 \sqrt{R_0/\lambda}. \quad (35)$$

В экспериментах по ползучести ($\sigma = \text{const}$) показано [18], что коэффициент β за время жизни образца практически не изменяется и определяется лишь начальными размерами дефекта в образце. Из (35) находим оценку диаметра начальной микротрещины в полимерных волокнах:

$$R_0 = 4\lambda\beta^2. \quad (36)$$

Согласно [18] для ориентированных волокон (полиэтилен, полипропилен, поликапроамид) величина $\lambda = 4 \text{ \AA}$, $\beta = 4-7$, откуда и из (36) радиус начальной микротрещины $R_0 = (10^{-8}-10^{-7}) \text{ м}$, что подтверждено экспериментально.

Найдем далее локальное напряжение при только тепловом нагружении в режиме (15)–(18), для чего необходимо найти величину $T(r, 0)$. В пространстве изображений Ханкеля (24) решение уравнения (15) с граничными условиями (16)–(18) сводится к дуальному интегральному уравнению:

$$\left. \begin{aligned} \int_0^\infty \xi^2 J_0(\xi r) \bar{T}(\xi, 0) d\xi &= -(\lambda_T/q_T), \quad 0 \leq r < R \\ \int_0^\infty \xi J_0(\xi r) \bar{T}(\xi, 0) d\xi &= 0, \quad r > R \end{aligned} \right\} \quad (37)$$

откуда по таблицам в [34] находим изображение $\xi \bar{T}(\xi, 0) = -(2q_T / \pi \lambda_T) \int_0^R \eta \sin \eta \xi d\eta$, а вместе с этим искомым оригинал:

$$T(r, 0) = -(2q_T / \pi \lambda_T) \sqrt{R^2 - y^2}, \quad 0 \leq r < R. \quad (38)$$

Из (30) следует:

$$\left[\bar{\sigma}_{zz}^{(T)}(r, 0) \right]_{\max} = A \left[\frac{H(R)}{\sqrt{r^2 - R^2}} - \int_0^R \frac{H'(\eta) d\eta}{\sqrt{r^2 - \eta^2}} \right], \quad r > R, \quad (39)$$

$$H(\eta) = \int_0^\eta \frac{y \sqrt{R^2 - y^2}}{\sqrt{\eta^2 - y^2}} dy, \quad A = \frac{2E\alpha_T q_T}{\pi^2 (1-\nu) \lambda_T}. \quad (40)$$

Из (32), (39)–(40) находим $K^{(T)} = (A/2)R^{3/2}$ и вместе с этим искомым локальное напряжение в окрестности круговой трещины при тепловом нагружении образца в рамках тепловой задачи (15)–(18):

$$\sigma_{(T)}^* = \sigma_T \beta(R_0) (R/R_0)^{3/2}, \quad (41)$$

$$\sigma_T = \frac{0.3\alpha_T q_T E R_0}{(1-\nu) \lambda_T}; \quad \beta(R_0) = 0.5 \sqrt{R_0 / \lambda}. \quad (42)$$

Полученное соотношение для σ_T в (42) представляет собой принципиальный результат для теории теплового разрушения полимерных волокон: σ_T есть механический аналог теплового нагружения и связывает между собой теплофизические, упругие и структурные характеристики полимеров, что позволяет проследить влияние каждого фактора на тепловую реакцию полимерного материала с начальной (исходной) круговой микротрещиной. В качестве температуры T_b , входящей в (5), примем среднюю интегральную температуру в кольце $R \leq r < R + \lambda$ при флуктуационном увеличении радиуса круговой трещины на λ . Это дает следующую оценку для величины T_b :

$$T_b = \frac{2q_T \lambda \beta(R_0)}{\lambda_T}. \quad (43)$$

Здесь также, как и в (42), прослеживается связь макро- и микропараметров и их влияние на тепловое состояние полимерного материала в окрестности круговой трещины.

Таким образом, все величины, входящие в (5) и (6) вычислены, что дает возможность описать термодинамику роста круговой трещины в полимерных

волокнах и вычислить соответствующую долговечность, как при механическом нагружении, так и в условиях действия тепловых нагрузок.

Для завершения решения термоупругой задачи (7)–(18) необходимо вернуться к граничному условию (12). Так как напряжения $\sigma_{rz}(r, z)$, определенные в (23) с помощью термоупругого потенциала, могут не удовлетворять условию (12), то на полученное решение следует наложить еще такое решение уравнений (20) при $T = 0$, чтобы условие (12) удовлетворялось. Для этого используем функцию перемещения Лява $L(r, z)$ следующим образом [1]:

$$\begin{aligned} \bar{U} &= -\frac{1}{(1-2\nu)} \frac{\partial^2 L}{\partial r \partial z}; \quad \bar{W} = \\ &= \frac{1}{(1-2\nu)} \left[2(1-\nu) \Delta L - \frac{\partial^2 L}{\partial z^2} \right]; \quad \bar{e} = \Delta L_z, \quad (L_z = \partial L / \partial z) \end{aligned} \quad (44)$$

$$\left. \begin{aligned} \bar{\sigma}_{rr} &= \frac{2G}{(1-2\nu)} \frac{\partial}{\partial z} \left(\nu \Delta L - \frac{\partial^2 L}{\partial r^2} \right) \\ \bar{\sigma}_{\varphi\varphi} &= \frac{2G}{(1-2\nu)} \frac{\partial}{\partial z} \left(\nu \Delta L - \frac{1}{r} \frac{\partial L}{\partial r} \right) \\ \bar{\sigma}_{zz} &= \frac{2G}{(1-2\nu)} \frac{\partial}{\partial z} \left((2-\nu) \Delta L - \frac{\partial^2 L}{\partial z^2} \right) \\ \bar{\sigma}_{rz} &= \frac{2G}{(1-2\nu)} \frac{\partial}{\partial r} \left((1-\nu) \Delta L - \frac{\partial^2 L}{\partial z^2} \right) \end{aligned} \right\} \quad (45)$$

При этом, функция $L(r, z)$ удовлетворяет бигармоническому уравнению:

$$\Delta^2 L(r, z) = 0, \quad r > 0, \quad z > 0. \quad (46)$$

Если функция $L(r, z)$ определена, то полные напряжения равны:

$$\sigma_{ij}(r, z) = \bar{\sigma}_{ij}(r, z) + \bar{\sigma}(r, z), \quad (i, j = r, \varphi, z). \quad (47)$$

Перемещения при этом всегда однозначны. Вычислим $\sigma_{rz}(r, 0)$ используя приведенные выше соотношения:

$$\bar{\sigma}_{rz}(r, 0) = \int_0^\infty \left[\frac{2G\xi}{\pi(1-\nu)} \int_0^R \varphi(\eta) \sin \eta \xi d\eta \right] J_1(r\xi) d\xi, \quad (48)$$

где

$$\left. \begin{aligned} \varphi(\eta) &= \int_0^\eta \frac{yh(y)dy}{\sqrt{\eta^2 - y^2}}, \\ h(r) &= -\frac{(1-\nu)}{G} \sigma + (1+\nu) \alpha_T T(r, 0). \end{aligned} \right\} \quad (49)$$

Если потребовать

$$\bar{\sigma}_{rz}(r, z) \Big|_{z=0} = -\bar{\sigma}_{rz}(r, 0), \quad r \geq 0, \quad (50)$$

$$\bar{\sigma}_{zz}(r, z) \Big|_{z=0} = 0, \quad r \geq 0, \quad (51)$$

то все граничные условия (11)–(14) будут удовлетворяться.

В пространстве изображений Ханкеля ограниченное решение уравнения (44) имеет вид:

$$\bar{L}(\xi, z) = [\bar{A}(\xi) + \bar{B}(\xi)z] \exp(-\xi z). \quad (52)$$

Для определения констант в (52) из граничных условий (50)–(51) запишем, используя (45) и (52):

$$\begin{aligned} \bar{\sigma}_{rz}(r, z) = \\ = \frac{2G}{(1-2\nu)} \int_0^\infty \xi^2 J_1(r\xi) \left[\nu \frac{d^2 \bar{L}(\xi, z)}{dz^2} + (1-\nu) \xi^2 \bar{L}(\xi, z) \right] d\xi; \end{aligned} \quad (53)$$

$$\begin{aligned} \bar{\sigma}_{zz}(r, z) = \\ = \frac{2G}{(1-2\nu)} \int_0^\infty \xi J_0(r\xi) \left[(1-\nu) \frac{d^3 \bar{L}(\xi, z)}{dz^3} - (2-\nu) \frac{d \bar{L}(\xi, z)}{dz} \right] d\xi. \end{aligned} \quad (54)$$

Соотношения (51), (52), (54) дают:

$$\bar{A}(\xi) = -\frac{(1-2\nu)}{\xi} \bar{B}(\xi). \quad (55)$$

Соотношения (49), (50), (52), (53) приводят к результату:

$$\bar{B}(\xi) = \frac{(1-2\nu)}{\pi(1-\nu)\xi^2} \int_0^R \varphi(\eta) \sin \eta \xi d\eta, \quad (56)$$

чем принципиально завершается нахождение искомого решения задачи (7)–(18).

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ, ПРЕДЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ДОЛГОВЕЧНОСТЬ ПРИ ТЕПЛОМ НАГРУЖЕНИИ

Термофлуктуационные процессы разрушения на атомно-молекулярном уровне описываются с помощью модели слабо связанных гармонических осцилляторов, в которой элементарный акт разрушения интерпретируется как классический переход через потенциальный барьер. Для атомно-молекулярной модели с учетом частот разрыва и восстановления химических связей в вершине трещины средняя скорость роста трещины описывается выражением вида [1]:

$$\nu(l, \sigma^*, T_b, \dots) = 2\lambda\nu_0 \exp \left[-\frac{U - V_a \sigma_0^*}{kT_b(l, t)} (\sigma^* - \sigma_0^*) \right], \quad (57)$$

где λ – (как указывалось ранее) флуктуационное продвижение трещины при разрыве одной или группы связей; ν_0 – частота тепловых колебаний кинетических единиц, участвующих в разрыве и восстановлении связей ($\nu_0 \sim 10^{13} \text{ c}^{-1}$); k – постоянная Больцмана; $U = U_0 - qT_b$ – энергия активации процесса разрушения, линейно уменьшающаяся с повышением температуры, U_0 – энергия активации процесса разрыва, экстраполированная к абсолютному нулю, q – коэффициент температурной зависимости энергии активации (для полимерных (органических) стекол $q \sim (15-20) \text{ Дж/моль} \cdot \text{К}$, σ_0 – термофлуктуационный порог разрушения (безопасное перенапряжение в вершине трещины). Для напряжений σ , не слишком близких к безопасному и не превышающих критические $\sigma_0 < \sigma < \sigma_k$, вероятность восстановления связей в вершине трещины пренебрежимо мала по сравнению с вероятностью их разрыва, и, если пренебречь процессом рекомбинации связей в окрестности вершины трещины, скорость ее роста примет более простой вид:

$$\nu(l, \sigma^*, T_b) = \lambda\nu_0 \exp \left[-\frac{U - V_a \sigma^*}{kT_b(l, t)} \right]. \quad (58)$$

В нашем случае имеем:

$$\nu(R, \sigma_{(T)}^*, T_b) = \lambda\nu_0 \exp \left(-\frac{U - V_a \sigma_{(T)}^*}{kT_b} \right), \quad (59)$$

где все основные величины рассчитаны. Вычисляя интеграл (6), получаем искомое выражение для долговечности $\tau = \tau_\phi + \tau_k$ при чисто тепловом нагружении образца с внутренней круговой трещиной в рамках тепловой модели (15)–(18):

$$\begin{aligned} \tau = \frac{2R_0 \exp(-q/k)}{3\lambda\nu_0 \alpha \sigma_T} \exp \left(\frac{U_0 - V_a \beta \sigma_T}{kT_b} \right) + \\ + 2.63 R^* \sqrt{\rho/E} (1 - 4\lambda\beta^2/R^*) , \end{aligned} \quad (60)$$

где $\alpha = V_a \beta / kT_b$. К этим соотношениям следует также добавить ряд важных параметров и предельных характеристик процесса разрушения. Характеристика σ_0 соответствует напряжению, при котором экспериментально наблюдается резкий подъем кривой изотермы долговечности в область сколь угодно больших значений времени. В кинетической теории эта величина вводится соотношением:

$$\sigma_0 = \alpha_{\text{пов}} / (\beta \lambda_m), \quad (61)$$

где $\alpha_{\text{пов}}$ – свободная поверхностная энергия материала (в вакууме), λ_m – предразрывное удлинение связи. Величине (61) придается смысл безопасного напряжения. Следует подчеркнуть, что вопрос о существовании безопасного напряжения на протяжении многих десятилетий являлся дискуссионным и лишь недавно автором настоящей статьи при исследовании истинного смысла энергетического критерия Гриффита для хрупких полимеров было показано [35], что величина σ_0 совпадает с Гриффитовым (безопасным) порогом разрушения для дискообразной трещины:

$$\sigma_0 = \sigma_G = \sqrt{\frac{2E\alpha_{\text{пов}}}{2R_0(1-\nu^2)}}. \quad (62)$$

Критическое напряжение имеет вид:

$$\sigma_k = \frac{U_0 - qT}{V_a \beta}. \quad (63)$$

Основным внешним фактором, вызывающим рост трещины со скоростью (59), является тепловая нагрузка мощностью q_T – одна из составляющих напряжения (42). Соотношения (61) и (62) (при $T = T_v$) определяют интервал напряжений σ_T от безопасного $\sigma_T^{(0)}$ до критического $\sigma_T^{(k)}$, что позволяет выявить соответствующие значения внешнего теплового нагружения от безопасного (64) до критического (65):

$$q_T^{(0)} = \frac{36.3\lambda_T}{\alpha_T} \sqrt{\frac{(1-\nu)\alpha_{\text{пов}}}{(1+\nu)E}} R_0^{-3/2}; \quad (64)$$

$$q_T^{(k)} = \frac{12(1-\nu)\lambda_T \sqrt{\lambda}(U_0 - qT)}{\alpha_T E V_a} R_0^{-3/2}. \quad (65)$$

Таким образом, приведенный интервал внешнего теплового нагружения ($q_T^{(0)}, q_T^{(k)}$) и определяет временную зависимость прочности (60). Для значений $q_T \geq q_T^{(k)}$ ($\sigma_T \geq \sigma_T^{(k)}$) временная зависимость (60) выполняться перестает, трещина растет с максимальной скоростью v_k . Последнее означает, что зависимость ($\lg t, \sigma_T$) или ($\lg t, q_T$) на этом участке изображается прямой, параллельной оси напряжений σ_T или оси тепловой нагрузки q_T .

На рис. 2 приведена кривая долговечности для образца в виде моноволокна из органического стекла, рассчитанная по полученным соотношениям:

$\alpha_{\text{пов}} = 39 \cdot 10^{-3}$ Дж/м²; $\alpha_T = 8 \cdot 10^5$ град⁻¹; $\lambda_T = 0.197$ Вт/(м·К); $v_0 = 10^{-13}$ с⁻¹; $\lambda = 12 \cdot 10^{-4}$ мкм; $q_T^{(0)} = 210$ Вт/мм²;

$q_T^{(k)} = 1700$ Вт/мм²; $R_0 = 10^{-7}$ м; $U_0 = 133$ кДж/моль; $\beta = 9$; $q = 8.2$ Дж/(моль·К); $V_a = 1.4 \cdot 10^{-28}$ м³; $R^* = 10^{-3}$ м; $v_k = 800$ м/с; $E = 3.93 \cdot 10^9$ Н/м²; $\rho = 1.2 \cdot 10^3$ кг/м³; $\sigma_0 = 21$ МПа; $\sigma_k = 168$ МПа.

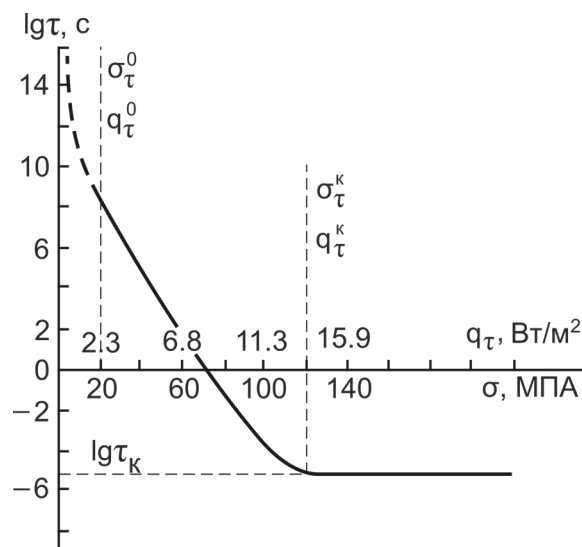


Рис. 2. Кривая долговечности для образца в виде моноволокна из органического стекла.

Fig. 2. Life curve for the plexiglass monofilament sample.

Полученная кривая дает наглядное представление о возможности прогнозирования временной зависимости «термической» долговечности образца при его тепловом нагружении в рамках приведенной выше тепловой модели. Расчетные соотношения зависимости (60) содержат комплекс физико-механических, теплофизических, структурных характеристик материала с трещиной, что позволяет оценить влияние каждого из них на термокинетику роста трещины и возможное управление процессом теплового разрушения. Аналогичным образом можно рассмотреть и другие случаи теплового нагружения полимерного образца с внутренней круговой трещиной, а также и более общие, когда одновременно имеет место сопряжение термических полей с полями различной физической природы, в том числе с учетом релаксационных процессов на уровне элементарных актов распространения теплоты [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные конструкционные и функциональные полимерные материалы, представляющие собой совокупность микро- или наноструктур, обладают уникальными механическими и теплофизическими свойствами, позволяющими их использовать в конструкциях, подверженным разнообразным внешним воздействиям. Важным этапом в создании и использовании указанных материалов является разработка соответствующих математических моделей

для описания их поведения в широком диапазоне изменения внешних эксплуатационных факторов. В первую очередь, это относится к моделям, описывающим термокинетику процесса разрушения полимерных материалов (в частности, полимерных волокон), вызванного взаимодействием интенсивных тепловых потоков с твердыми телами: нагрев материалов плазменными потоками, лазерными или электронными лучами.

Математически описано взаимное влияние микро- и макростадий процесса разрушения полимерных материалов, определены его основные параметры и предельные характеристики, установлена связь между молекулярными константами, характеризующими структуру материала с одной стороны и макроскопическими характеристиками прочности с другой. Представлена обобщенная структурно-кинетическая теория разрушения полимерных волокон при чисто тепловом воздействии на образцы с трещиной. Разработанные теоретические представления термокинетики процесса теплового разрушения полимерных волокон с позиций кинетической

термофлуктуационной концепции, позволяют прогнозировать термическую долговечность образца при его тепловом нагружении. Полученные теоретические соотношения представляют практический интерес для разработки способов локализации, интенсификации и управления кинетикой роста трещины в полимерных материалах.

Вклад автора

Э.М. Карташов – разработка теоретических представлений термокинетики процесса теплового разрушения полимерных волокон с позиций кинетической термофлуктуационной концепции, проведение исследований и вывод формул, написание текста статьи.

Author's contribution

E.M. Kartashov – developing the theory for thermokinetics of the polymer fiber thermal destruction process from the standpoint of the kinetic thermofluctuation concept, research and derivation of formulas, and writing the text of the article.

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

The author declares no conflicts of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карташов Э.М., Кудинов В.А. *Аналитические методы теории теплопроводности и ее приложений*. М.: URSS; 2012. 1080 с. ISBN 978-5-9710-4994-4
2. Lee H., Lim C.H.J., Low M.J., Tham N., Murukeshan V.M., Kim Y.-J. Lasers in Additive Manufacturing: A Review. *Int. J. of Precis. Eng. Manuf.-Green Tech.* 2017;4(3):307–322. <https://doi.org/10.1007/s40684-017-0037-7>
3. Negi S., Nambolan A.A., Kapil S., Joshi P.S., Manivannan R., Karunakaran K.P., et al. Review on electron beam based additive manufacturing. *Rapid Prototyping Journal*. 2020;26(3):485–498. <https://doi.org/10.1108/RPJ-07-2019-0182>
4. Bijanzad A., Munir T., Abdulhamid F. Heat-assisted machining of superalloys: a review. *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00170-021-08059-2>
5. Nasim H., Jamil Y. Diode lasers: From laboratory to industry. *Optics & Laser Technology*. 2014;56:211–222. <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2013.08.012>

REFERENCES

1. Kartashov E.M., Kudinov V.A. *Analytical methods of the theory of heat conduction and its applications*. Moscow: URSS; 2012. 1080 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9710-4994-4
2. Lee H., Lim C.H.J., Low M.J., Tham N., Murukeshan V.M., Kim Y.-J. Lasers in Additive Manufacturing: A Review. *Int. J. of Precis. Eng. Manuf.-Green Tech.* 2017;4(3):307–322. <https://doi.org/10.1007/s40684-017-0037-7>
3. Negi S., Nambolan A.A., Kapil S., Joshi P.S., Manivannan R., Karunakaran K.P., et al. Review on electron beam based additive manufacturing. *Rapid Prototyping Journal*. 2020;26(3):485–498. <https://doi.org/10.1108/RPJ-07-2019-0182>
4. Bijanzad A., Munir T., Abdulhamid F. Heat-assisted machining of superalloys: a review. *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00170-021-08059-2>
5. Nasim H., Jamil Y. Diode lasers: From laboratory to industry. *Optics & Laser Technology*. 2014;56:211–222. <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2013.08.012>

6. Nemani S.K., Annavarapu R.K., Mohammadian B., Raiyan A., Heil J., Haque Md.A., *et al.* Surface Modification of Polymers: Methods and Applications. *Adv. Mater. Interfaces*. 2018;5(24):1801247. <https://doi.org/10.1002/admi.201801247>
7. Zhang C. Progress in semicrystalline heat-resistant polyamides. *e-Polymers*. 2018;18(5):373–408. <https://doi.org/10.1515/epoly-2018-0094>
8. Fu M.-C., Higashihara T., Ueda M. Recent progress in thermally stable and photosensitive polymers. *Polym J*. 2018;50(1):57–76. <https://doi.org/10.1038/pj.2017.46>
9. Peelman N., Ragaert P., Ragaert K., De Meulenaer B., Devlieghere F., Cardon L. Heat resistance of new biobased polymeric materials, focusing on starch, cellulose, PLA, and PHA. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015;132(48):42305. <https://doi.org/10.1002/app.42305>
10. Rezakazemi M., Sadrzadeh M., Matsuura T. Thermally stable polymers for advanced high-performance gas separation membranes. *Progress in Energy and Combustion Science*. 2018;66:1–41. <https://doi.org/10.1016/j.pecs.2017.11.002>
11. Tant M.R., Connell J.W., McManus H.L.N. *High-Temperature Properties and Applications of Polymeric Materials*. Washington, DC: American Chemical Society; 1995. 264 p. ISBN 978-0-12-801981-8
12. Билибин А.Ю., Зорин И.М. Деструкция полимеров, ее роль в природе и современных медицинских технологиях. *Успехи химии*. 2006;75(2):151–165. <https://doi.org/10.1070/RC2006v075n02ABEH001213>
13. Brinson H.F., Brinson L.C. Characteristics, Applications and Properties of Polymers. In: Brinson H.F., Brinson L.C. (eds.) *Polymer Engineering Science and Viscoelasticity: An Introduction*. Boston, MA: Springer US; 2008. p. 55–97. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73861-1_3
14. Witkowski A., Stec A.A., Hull T.R. Thermal Decomposition of Polymeric Materials. In: Hurley M.J., Gottuk D., Hall J.R., Harada K., Kuligowski E., Puchovsky M., *et al.* (eds.) *Handbook of Fire Protection Engineering*. New York, NY: Springer New York; 2016. p. 167–254. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2565-0_7
15. Bogdanov V.L., Guz A.N., Nazarenko V.M. Spatial Problems of the Fracture of Materials Loaded Along Cracks (Review). *Int. Appl. Mech.* 2015;51(5):489–560. <https://doi.org/10.1007/s10778-015-0710-x>
16. Sicsic P., Marigo J.-J., Maurini C. Initiation of a periodic array of cracks in the thermal shock problem: A gradient damage modeling. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2014;63:256–284. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2013.09.003>
17. Tang S.B., Zhang H., Tang C.A., Liu H.Y. Numerical model for the cracking behavior of heterogeneous brittle solids subjected to thermal shock. *International Journal of Solids and Structures*. 2016;80:520–531. <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2015.10.012>
18. Регель В.Р., Слуцкер А.И., Томашевский Э.Е. *Кинетическая природа прочности твердых тел*. М.: Наука; 1974. 560 с.
19. Карташов Э.М., Анисимова Т.В. Модельные представления теплового разрушения на основе кинетической теории прочности. *Математическое моделирование*. 2007;19(11):11–22.
20. Карташов Э.М. Современные представления кинетической термофлуктуационной теории прочности полимеров. *Итоги науки и техники. Серия Химия и технология высокомолекулярных соединений*. 1991. Т. 27. 112 с.
6. Nemani S.K., Annavarapu R.K., Mohammadian B., Raiyan A., Heil J., Haque Md.A., *et al.* Surface Modification of Polymers: Methods and Applications. *Adv. Mater. Interfaces*. 2018;5(24):1801247. <https://doi.org/10.1002/admi.201801247>
7. Zhang C. Progress in semicrystalline heat-resistant polyamides. *e-Polymers*. 2018;18(5):373–408. <https://doi.org/10.1515/epoly-2018-0094>
8. Fu M.-C., Higashihara T., Ueda M. Recent progress in thermally stable and photosensitive polymers. *Polym J*. 2018;50(1):57–76. <https://doi.org/10.1038/pj.2017.46>
9. Peelman N., Ragaert P., Ragaert K., De Meulenaer B., Devlieghere F., Cardon L. Heat resistance of new biobased polymeric materials, focusing on starch, cellulose, PLA, and PHA. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015;132(48):42305. <https://doi.org/10.1002/app.42305>
10. Rezakazemi M., Sadrzadeh M., Matsuura T. Thermally stable polymers for advanced high-performance gas separation membranes. *Progress in Energy and Combustion Science*. 2018;66:1–41. <https://doi.org/10.1016/j.pecs.2017.11.002>
11. Tant M.R., Connell J.W., McManus H.L.N. *High-Temperature Properties and Applications of Polymeric Materials*. Washington, DC: American Chemical Society; 1995. 264 p. ISBN 978-0-12-801981-8
12. Bilibin A.Y., Zorin I.M. Polymer degradation and its role in nature and modern medical technologies. *Russ. Chem. Rev.* 2006;75(2):133–145. <https://doi.org/10.1070/RC2006v075n02ABEH001213>
13. Brinson H.F., Brinson L.C. Characteristics, Applications and Properties of Polymers. In: Brinson H.F., Brinson L.C. (eds.) *Polymer Engineering Science and Viscoelasticity: An Introduction*. Boston, MA: Springer US; 2008. p. 55–97. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73861-1_3
14. Witkowski A., Stec A.A., Hull T.R. Thermal Decomposition of Polymeric Materials. In: Hurley M.J., Gottuk D., Hall J.R., Harada K., Kuligowski E., Puchovsky M., *et al.* (eds.) *Handbook of Fire Protection Engineering*. New York, NY: Springer New York; 2016. p. 167–254. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2565-0_7
15. Bogdanov V.L., Guz A.N., Nazarenko V.M. Spatial Problems of the Fracture of Materials Loaded Along Cracks (Review). *Int. Appl. Mech.* 2015;51(5):489–560. <https://doi.org/10.1007/s10778-015-0710-x>
16. Sicsic P., Marigo J.-J., Maurini C. Initiation of a periodic array of cracks in the thermal shock problem: A gradient damage modeling. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2014;63:256–284. <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2013.09.003>
17. Tang S.B., Zhang H., Tang C.A., Liu H.Y. Numerical model for the cracking behavior of heterogeneous brittle solids subjected to thermal shock. *International Journal of Solids and Structures*. 2016;80:520–531. <https://doi.org/10.1016/j.ijsolstr.2015.10.012>
18. Regel' V.R., Slutsker A.I., Tomashevskii E.E. *Kineticheskaya priroda prochnosti tverdykh tel* (Kinetic nature of the strength of solids). Moscow: Nauka; 1974. 560 p. (in Russ.).
19. Kartashov E.M., Anisimova T.V. Model ideas of thermal fracture on the basis of the theory of strength. *Matem. Mod.* 2007;19(11):11–22 (in Russ.).
20. Kartashov E.M. Modern concepts of the kinetic thermofluctuation theory of polymer strength. *Itogi nauki i tekhniki. Seriya Khimiya i tekhnologiya vysokomolekulyarnykh soedinenii*. 1991. V. 27. 112 p. (in Russ.).

21. Карташов Э.М., Цой Б., Шевелев В.В. *Разрушение пленок и волокон. Структурно-статистические аспекты*. М.: URSS; 2015. 779 с. ISBN 978-5-9710-0944-3
22. Финкель В.М. *Физические основы торможения разрушения*. М.: Metallurgiya; 1977. 360 с.
23. Sun C.T., Jin Z.-H. Griffith Theory of Fracture. In: Sun C.T., Jin Z.-H. (eds.) *Fracture Mechanics*. Boston: Academic Press; 2012. p. 11–24. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385001-0.00002-X>
24. Френкель Я.И. *Кинетическая теория жидкостей*. Л.: Изд-во АН СССР; 1945. 424 с.
25. Бартенев Г.М. *Прочность и механизмы разрушения полимеров*. М.: Химия; 1984. 280 с.
26. Губанов А.И., Чевычелов А.Д. К теории разрывной прочности полимеров. *Физика твердого тела*. 1962;4(4):928–933.
27. Kerkhof F. *Bruchvorgänge in Gläsern*. Frankfurt/Main: Verlag Deutsch Gesellschaft; 1970. 340 p.
28. Кузьмин Е.А., Пух В.П. *Некоторые проблемы прочности твердого тела*. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1959. 386 с.
29. Бартенев Г.М., Разумовская И.В., Ребиндер П.А. К теории самопроизвольного диспергирования твердых тел. *Коллоидный журнал*. 1958;20(5):654–664.
30. Златин Н.А., Мочалов С.Н., Пугачев Г.С., Брагов А.М. Временные закономерности разрушения металлов при интенсивных нагрузках. *Физика твердого тела*. 1974;16(6):1752–1755.
31. Бородачев Н.М. Термоупругая задача для бесконечного с осесимметричной трещиной. *Прикл. Механика*. 1966;2(2):93–99.
32. Бородачев Н.М. О вдавлении штампа в торец полубесконечного упругого цилиндра. *Прикл. Механика*. 1967;3(9):83–89.
33. Мелан Э., Паркус Г. *Температурные напряжения, вызываемые стационарными температурными полями: пер. с нем.* М.: Физматгиз; 1958. 167 с.
34. Карташов Э.М. *Аналитические методы в теории теплопроводности твердых тел*. М.: Высшая школа; 2001. 540 с. ISBN 5-06-004091-7
35. Карташов Э.М. Энергетическая проблема Гриффита для хрупких полимеров. *Инженерно-физ. журн.* 2007;80(1):156–165.
36. Карташов Э.М. Аналитические решения гиперболических моделей нестационарной теплопроводности. *Тонкие химические технологии*. 2018;13(2):81–90. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-2-81-90>
21. Kartashov E.M., Tsoi B., Shevelev V.V. *Razrushenie plenok i volokon. Strukturno-statisticheskie aspekty (Destruction of films and fibers. Structural and statistical aspects)*. Moscow: URSS; 2015. 779 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9710-0944-3
22. Finkel' V.M. *Fizicheskie osnovy tormozheniya razrusheniya (The physical basis of inhibition of destruction)*. Moscow: Metallurgiya; 1977. 360 p. (in Russ.).
23. Sun C.T., Jin Z.-H. Griffith Theory of Fracture. In: Sun C.T., Jin Z.-H. (eds.) *Fracture Mechanics*. Boston: Academic Press; 2012. p. 11–24. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385001-0.00002-X>
24. Frenkel' Ya.I. *Kineticheskaya teoriya zhidkostei (Kinetic theory of liquids)*. Leningrad: USSR RAS Publishing House; 1945. 424 p. (in Russ.).
25. Bartenev G.M. *Prochnost' i mekhanizmy razrusheniya polimerov (Strength and degradation mechanisms of polymers)*. Moscow: Khimiya; 1984. 280p. (in Russ.).
26. Gubanov A.I., Chevychelov A.D. On the theory of tensile strength of polymers. *Fizika tverdogo tela*. 1962;4(4):928–933 (in Russ.).
27. Kerkhof F. *Bruchvorgänge in Gläsern*. Frankfurt/Main: Verlag Deutsch Gesellschaft; 1970. 340 p.
28. Kuz'min E.A., Pukh V.P. *Nekotorye problemy prochnosti tverdogo tela (Some problems of solid strength)*. Moscow, Leningrad: Izd. Akad. Nauk SSSR; 1959. 386 p. (in Russ.).
29. Bartenev G.M., Razumovskaya I.V., Rebinder P.A. On the theory of spontaneous dispersion of solids. *Kolloidnyi zhurnal = Colloid J.* 1958;20(5):654–664 (in Russ.).
30. Zlatin N.A., Mochalov S.N., Pugachev G.S., Bragov A.M. Temporary patterns of destruction of metals under intense loads. *Fizika tverdogo tela*. 1974;16(6):1752–1755 (in Russ.).
31. Borodachev N.M. The thermoelastic problem for an infinite axisymmetrically cracked body. *Soviet Applied Mechanics*. 1966;2(2):54–58. <https://doi.org/10.1007/BF00895610>
32. Borodachev N.M. The sinking of a die into the end face of a semi-infinite elastic cylinder. *Soviet Applied Mechanics*. 1967;3(9):55–58. <https://doi.org/10.1007/BF00886390>
33. Melan E., Parkus G. *Temperaturnye napryazheniya, vyzvaemye statsionarnymi temperaturnymi polyami (Temperature stresses caused by stationary temperature fields)*. Transl. from German. Moscow: Fizmatgiz; 1958. 167 p. (in Russ.).
- [Melan E., Parkus H. *Wärmespannungen: Infolge Stationärer Temperaturfelder*. Wein: Springer Verl.; 1953. 154 p.]
34. Kartashov E.M. *Analiticheskie metody v teorii teploprovodnosti tverdykh tel (Analytical methods in the theory of thermal conductivity of solids)*. Moscow: Vysshaya shkola; 2001. 540 p. (in Russ.). ISBN 5-06-004091-7
35. Kartashov E.M. The Griffith energy problem for brittle polymers. *J. Eng. Phys. Thermophys.* 2007;80(1):166–175. <https://doi.org/10.1007/s10891-007-0023-y>
36. Kartashov E.M. Analytical solutions of hyperbolic models of non-stationary thermal conduction. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2018;13(2):81–90 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-2-81-90>

Об авторах:

Карташов Эдуард Михайлович, д.ф.-м.н., профессор кафедры высшей и прикладной математики Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kartashov@mitht.ru. Scopus Author ID 7004134344, ResearcherID Q-9572-2016, <https://orcid.org/0000-0002-7808-4246>

About the authors:

Eduard M. Kartashov, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Department of Higher and Applied Mathematics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kartashov@mitht.ru. Scopus Author ID 7004134344, ResearcherID Q-9572-2016, <https://orcid.org/0000-0002-7808-4246>

*Поступила: 25.09.2020; получена после доработки: 24.11.2020; принята к опубликованию: 02.12.2021.
The article was submitted: September 25, 2020; approved after reviewing: November 24, 2020; accepted for publication: December 02, 2021.*

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете.

119454, РФ, Москва, пр-кт Вернадского, д. 78.

Подписано в печать 30.12.2021.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 11.25.

Тираж 100 экз. Заказ № 30.

Цена 1074.50 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on December 30, 2021.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 11.25.

100 copies. Order No. 30.

Price: RUR 1074.50.

