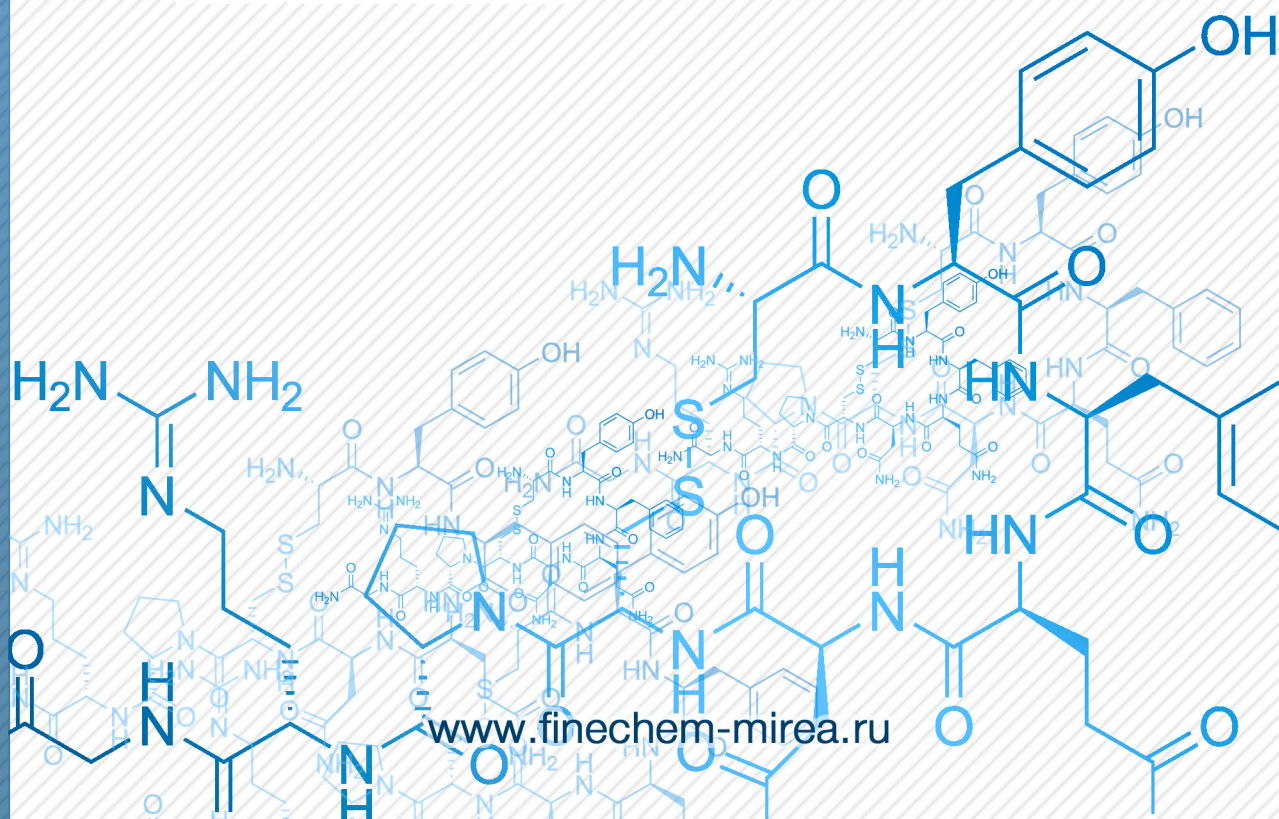


ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

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





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 17, № 6, 2022

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 17, No. 6, 2022

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6>
www.finechem-mirea.ru

**Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
2022, том 17, № 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, биохимию и биотехнологию, 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-т 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:

Тимошенко Андрей Всеволодович – д.т.н., к.х.н.,
профессор, МИРЭА – Российский технологический университет,
Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 56576076700,
ResearcherID Y-8709-2018,
<https://orcid.org/0000-0002-6511-7440>,
timoshenko@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

Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации СМИ:
ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г. СМИ зарегистрировано 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
2022, vol. 17, 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, biochemistry and biotechnology, 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 MITHHT 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:

Andrey V. Timoshenko – Dr. Sci. (Eng.), Cand. Sci. (Chem.),
Professor, MIREA – Russian Technological University,
Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 56576076700,
ResearcherID Y-8709-2018,
<https://orcid.org/0000-0002-6511-7440>,
timoshenko@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

The registration number ПИ № ФС 77-74580 was issued in 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 – академик 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. академика 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 – Academician at 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 Юсупович – 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@phych.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@phych.ac.ru.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**Теоретические основы
химической технологии**

Короткова Т.Г.

Параметры модели UNIQUAC для описания
фазового равновесия пар – жидкость
изотопных смесей водорода D_2-T_2 , D_2-DT ,
 $DT-T_2$

459

*Пешинев Б.В., Бурляева Е.В., Терентьева В.Б.,
Никишин Д.В., Николаев А.И., Андронов К.С.*
Оценка влияния гидродинамической
кавитационной обработки темных
нефтепродуктов на выход фракций,
выкипающих до 400 °С.

473

**Химия и технология
органических веществ**

*Ширяева А.Д., Моисеева С.В., Леванова С.В.,
Глазко И.Л.*

Особенности синтеза триамилцитрата

483

**Theoretical Bases
of Chemical Technology**

Korotkova T.G.

Parameters of the UNIQUAC model
for describing the vapor–liquid phase
equilibrium of D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$
hydrogen isotope mixtures

*Peshnev B.V., Burlyayeva E.V., Terenteva V.B.,
Nikishin D.V., Nikolaev A.I., Andronov K.S.*
Evaluation of the influence of hydrodynamic
cavitation treatment of dark petroleum
products on the yield of fractions
with boiling points up to 400°C.

**Chemistry and Technology
of Organic Substances**

*Shiryaeva A.D., Moiseeva S.V., Levanova S.V.,
Glazko I.L.*

Features of triamyl citrate synthesis

Биохимия и биотехнология

Логина Н.Ю., Чесовских Ю.С., Бородулин В.Б.
Исследование биологической активности
водорастворимого комплекса
C₆₀/поли-*N*-винилпирролидон

492

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Коваленко Г.М., Бокова Е.С., Евсюкова Н.В.
Физико-химические основы переработки
растворов термопластичных полиэфируретанов
для прогнозирования возможности
их применения в производстве волокнисто-
пористых композиционных материалов

504

Повернов П.А., Шибряева Л.С., Люсова Л.Р.,
Попов А.А.
Современные полимерные композиционные
материалы для костной хирургии:
проблемы и перспективы

514

Biochemistry and Biotechnology

Loginova N.Yu., Chesovskikh Yu.S., Borodulin V.B.
Investigation of the biological activity
of the water-soluble
C₆₀/poly-*N*-vinylpyrrolidone complex

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Kovalenko G.M., Bokova E.S., Evsyukova N.V.
Physicochemical fundamentals
of processing solutions of thermoplastic
poly(ether urethane)s to obtain
fibrous-porous polymer composite
materials

Povernov P.A., Shibryaeva L.S., Lusova L.R.,
Popov A.A.
Modern polymer composite
materials for bone surgery:
Problems and prospects

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-459-472>

УДК 544.342



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Параметры модели UNIQUAC для описания фазового равновесия пар – жидкость изотопных смесей водорода D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$

Т.Г. Короткова✉

Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: korotkova1964@mail.ru

Аннотация

Цели. Определение параметров бинарного энергетического взаимодействия модели UNiVersal QUASiChemical (UNIQUAC) на основе математической обработки литературных экспериментальных данных по фазовому равновесию изотопных смесей водорода D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$ для расчета коэффициентов активности компонентов D_2 , DT и T_2 .

Методы. Применены метод последовательных приближений и метод «от ступени к ступени», заключающийся в расчете процесса однократного испарения на теоретической тарелке.

Результаты. Записаны уравнения для расчета коэффициентов активности изотопов водорода на основе теории Шервуда применительно к бинарным D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$ и тройной D_2-DT-T_2 изотопным смесям водорода. Приведено сравнение графических зависимостей коэффициентов активности и коэффициентов разделения смесей D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$ в диапазоне изменения концентрации легколетучего компонента от 0 до 100 мол. % при атмосферном давлении для трех вариантов: идеальных смесей; неидеальных с использованием теории Шервуда и неидеальных на основе модели UNIQUAC. Выявлено, что характер поведения зависимостей коэффициентов разделения α аналогичен для всех бинарных изотопных смесей. При рассмотрении смесей в качестве идеальных α возрастает. По теории Шервуда α остается практически постоянной величиной, не зависящей от состава смеси. Модель UNIQUAC прогнозирует снижение α с ростом концентрации легколетучего компонента в смеси.

Для трех вариантов вычислен профиль распределения изотопов водорода D_2 , DT и T_2 трехкомпонентной смеси D_2 – DT – T_2 по высоте ректификационной колонны, работающей в замкнутом режиме. Принято: давление по высоте колонны постоянно и равно атмосферному 760 мм рт. ст.; число теоретических тарелок 21; концентрации компонентов в жидкой фазе на первой тарелке (ступени), в мол. %: $x_{D_2} = 65$; $x_{DT} = 10$; $x_{T_2} = 25$; точность расчета состава паровой фазы 10^{-10} .

Выводы. Определены параметры бинарного энергетического взаимодействия модели UNIQUAC изотопных смесей водорода D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 . Модель UNIQUAC адекватна по отношению к экспериментальным данным по коэффициентам разделения. Теоретическая модель Шервуда и идеальная модель дают систематические отклонения и не пригодны для дальнейших расчетов фазового равновесия изотопных смесей водорода D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 и D_2 – DT – T_2 .

Ключевые слова: модель UNIQUAC, изотопные смеси водорода D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 , D_2 – DT – T_2 , фазовое равновесие пар – жидкость

Для цитирования: Короткова Т.Г. Параметры модели UNIQUAC для описания фазового равновесия пар – жидкость изотопных смесей водорода D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 . *Тонкие химические технологии*. 2022;17(6):459–472. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-459-472>

RESEARCH ARTICLE

Parameters of the UNIQUAC model for describing the vapor–liquid phase equilibrium of D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 hydrogen isotope mixtures

Tatyana G. Korotkova✉

Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

✉Corresponding author, e-mail: korotkova1964@mail.ru

Abstract

Objectives. Determination of the parameters of the binary energy interaction of the (UNIversal QUASiChemical) UNIQUAC model on the basis of mathematical processing of experimental literature data on the phase equilibrium of hydrogen isotopic mixtures D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 to calculate the activity coefficients of the components D_2 , DT , and T_2 .

Methods. The method of successive approximations was used in junction with the “from stage to stage” method, which consists in calculating a single evaporation process on a theoretical plate.

Results. Equations were written for calculating the activity coefficients of hydrogen isotopes on the basis of the Sherwood theory as applied to binary D_2 – T_2 , D_2 – DT , DT – T_2 and ternary D_2 – DT – T_2 hydrogen isotope mixtures. The graphical dependences of the activity coefficients and separation coefficients of mixtures D_2 – T_2 , D_2 – DT , and DT – T_2 are compared in the range of the concentration of a highly volatile component from 0 to 100 mol % at atmospheric pressure for three options: ideal mixtures; non-ideal mixtures using the Sherwood theory; non-ideal mixtures on the basis of the UNIQUAC model. The dependences of the separation coefficients α were found to be similar for all binary isotopic mixtures. However, when considering mixtures as ideal, α increases. According to Sherwood’s theory, α remains a practically constant value, which is independent of the composition of the mixture. The UNIQUAC model predicts a decrease in α with an increase

in the concentration of a less volatile component in the mixture. The profile of the distribution of hydrogen isotopes D_2 , DT , and T_2 of a three-component mixture D_2 - DT - T_2 along the height of a distillation column operating in a closed mode was calculated for three variants. It was accepted that: pressure along the height of the column is constant and equal to atmospheric 760 mm Hg. Art.; number of theoretical plates 21; concentration of components in the liquid phase on the first plate (stage), in mol %: $x_{D_2} = 65$; $x_{DT} = 10$; $x_{T_2} = 25$; the accuracy of calculating the composition of the vapor phase is 10^{-10} .

Conclusions. The parameters of the binary energy interaction of the UNIQUAC model of hydrogen isotopic mixtures D_2 - T_2 , D_2 - DT , and DT - T_2 are determined. The UNIQUAC model is adequate in relation to experimental data on the coefficient of separation. Due to systematic deviations in the theoretical Sherwood and ideal models, they are not suitable for further calculations of phase equilibrium of isotopic mixtures of hydrogen D_2 - T_2 , D_2 - DT , DT - T_2 , and D_2 - DT - T_2 .

Keywords: UNIQUAC model, hydrogen isotopic mixtures D_2 - T_2 , D_2 - DT , DT - T_2 , D_2 - DT - T_2 , vapor-liquid phase equilibrium

For citation: Korotkova T.G. Parameters of the UNIQUAC model for describing the vapor-liquid phase equilibrium of D_2 - T_2 , D_2 - DT , DT - T_2 hydrogen isotope mixtures. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):459–472 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-459-472>

ВВЕДЕНИЕ

При расчете низкотемпературной ректификации жидких смесей изотопов водорода коэффициент разделения α^o определяют как отношение упругостей паров чистых компонентов легколетучего P_1^o к труднолетучему P_2^o , вычисленных при некоторой температуре [1], а константу фазового равновесия i -го компонента K_i как отношение упругости паров чистого компонента к общему давлению P [2]. Такой подход предполагает отнесение изотопных смесей водорода к идеальным, подчиняющимся закону Рауля.

$$\alpha_{\text{ideal}} = \alpha^o = \frac{P_1^o}{P_2^o}, \quad (1)$$

$$K_i = \frac{P_i^o}{P}. \quad (2)$$

Из экспериментальных исследований известно, что смеси D_2 - T_2 , D_2 - DT , DT - T_2 отклоняются от идеальных [3, 4]. Отметим, что изотопные смеси водорода не являются азеотропными. В таких бинарных смесях низкокипящий компонент является легколетучим, а высококипящий – труднолетучим. Неидеальность смеси по жидкой фазе учитывают коэффициентом активности компонента,

вычисление которого представляет определенную сложность, так как идентификация эмпирических или термодинамически обоснованных уравнений должна базироваться на экспериментальных данных о парожидкостном равновесии.

В работе [5] (Шервуд и Соэрс, 1984 г.) изложена теория многокомпонентных жидких растворов водорода, учитывающая неидеальность парожидкостного равновесия. Коэффициент активности i -го компонента γ_i связан с мольной избыточной свободной энергией смешения Гиббса $\Delta \bar{G}_i^E$ следующим выражением:

$$\gamma_i = \exp \left(\frac{\Delta \bar{G}_i^E}{RT} \right), \quad (3)$$

$$\Delta \bar{G}_i^E = \sum_j x_j A_{i,j} - G^E, \quad (4)$$

$$G^E = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j x_i x_j A_{i,j} \quad (A_{i,j} = 0, i = j), \quad (5)$$

где T – температура, К; R – универсальная газовая постоянная, $R = 8.314$ Дж/(моль·К); x – мольная доля компонента в жидкости; $A_{i,j}$ – параметр бинарного взаимодействия изотопов водорода, Дж/моль; индексы i, j – номер компонента.

На основе вириального уравнения состояния получено уравнение для расчета общего давления P , Па, как суммы парциальных давлений компонентов, в котором второй вириальный коэффициент газовой смеси B_2 , м³/моль, учитывает неидеальность газа, а параметр бинарного взаимодействия A_{ij} , Дж/моль, – неидеальность жидкости. В случае бинарной смеси уравнение представлено в виде:

$$P = x_1 P_1^0 \exp\left(\frac{B_1 P_1^0 - B_1 P + x_2^2 A_{12}}{RT}\right) + x_2 P_2^0 \exp\left(\frac{B_2 P_2^0 - B_2 P + x_1^2 A_{12}}{RT}\right), \quad (6)$$

где

$$B = B_0 \left(\frac{T}{20}\right)^{-b}, \quad (7)$$

$$A_{12} = 12.1(\lambda_1^2 - \lambda_2^2)^{1.6} \exp\left[\left(\frac{14.74}{T}\right)^6\right], \quad (8)$$

P_1^0 , P_2^0 – упругость паров чистых компонентов, Па; x_1 , x_2 – мольная доля компонентов в жидкости, мол. дол.; индексы: 1 – легколетучий компонент, 2 – труднолетучий компонент.

Коэффициенты для расчета парциальных давлений изотопов водорода D_2 , DT, T_2 приведены в табл. 1 [5].

Для тройной смеси выражение (5) приведено в виде:

$$G^E = x_1 x_2 A_{12} + x_1 x_3 A_{13} + x_2 x_3 A_{23}. \quad (9)$$

Для первого компонента тройной смеси

$$\Delta \bar{G}_1^E = (1 - x_1) x_2 A_{12} + (1 - x_1) x_3 A_{13} - x_2 x_3 A_{23}. \quad (10)$$

В данной статье для изотопных смесей водорода D_2 – T_2 , D_2 –DT и DT– T_2 на основе анализа известных экспериментальных данных [3, 4] найдены параметры бинарного энергетического взаимодействия модели UNIQUAC для расчета коэффициентов активности γ компонентов D_2 , DT, T_2 . Для бинарных D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 и трехкомпонентной смеси D_2 –DT– T_2 проведено сравнение расчетных данных, полученных для идеальных смесей и неидеальных по методу UNIQUAC и по теории многокомпонентных жидких растворов водорода [5], рассмотренной выше и названной при дальнейшем изложении теорией Шервуда.

На основе расчета фазового равновесия пар – жидкость вычислены коэффициенты разделения α для смесей D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 при различных температурах кипения в зависимости от давления и состава. Расчеты выполнены на языке программирования Pascal. Для расчета коэффициента разделения α применен закон Рауля–Дальтона для неидеальных смесей

$$\alpha = \frac{P_1^0 \gamma_1}{P_2^0 \gamma_2}. \quad (11)$$

МЕТОДЫ

Для определения параметров бинарного энергетического взаимодействия Δu_{12} и Δu_{21} модели UNIQUAC использован метод последовательных приближений до достижения минимального отклонения расчетных значений коэффициентов разделения от экспериментальных.

Для расчета замкнутой ректификации использован метод «от ступени к ступени», заключающийся в расчете процесса однократного испарения на теоретической тарелке. При расчете снизу вверх для установившегося процесса на каждой вышележащей тарелке состав жидкости равен составу пара, поднимающемуся с нижележащей тарелки.

Таблица 1. Коэффициенты для расчета парциальных давлений изотопов водорода
Table 1. Coefficients for calculating partial pressures of hydrogen isotopes

Изотоп Isotope	B_0 (10 ⁶ м ³ /моль) B_0 (10 ⁶ m ³ /mol)	b	λ
D_2	–184	1.64	1.224
DT	–190	1.70	1.111
T_2	–197	1.77	1.000

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Упругость паров чистых компонентов D_2 , DT, T_2

Значение коэффициента разделения α в большей степени зависит от упругости паров чистых компонентов, вычисление которых проводят по эмпирическим уравнениям.

Упругость паров D_2 . Результаты измерений по упругости паров $P_{D_2}^o$ нормального дейтерия D_2 приведены в работах [6–10]. Различными учеными предложены уравнения [7, 10–13]. В данной работе принято уравнение [7]

$$\lg P_{D_2}^o = 8.58549 - \frac{74.2894}{T} - 0.029345 \cdot T + 0.00047507 \cdot T^2, \quad (12)$$

где $P_{D_2}^o$ – упругость паров дейтерия, Па; T – температура, К.

Упругость паров DT. Для расчета упругости паров P_{DT}^o дейтеротрития DT предложены уравнения [14, 15]. Принято уравнение Шервуда [15]

$$\ln P_{DT}^o = 11.3802 - \frac{167.989}{T} + 4.5193 \cdot 10^{-3} \cdot T + 7.6369 \cdot 10^{-5} \cdot T^2, \quad (13)$$

где P_{DT}^o – упругость паров дейтеротрития, кПа; T – температура, К.

Упругость паров T_2 . Упругость паров $P_{T_2}^o$ нормального трития T_2 измерял Грилли. Результаты измерений и уравнение для расчета $P_{T_2}^o$ приведены в работе [10]. Имеются также данные по $P_{T_2}^o$ в работе [9]. Для расчета $P_{T_2}^o$ предложены и другие уравнения [14, 16]. В данной работе принято уравнение Грилли.

$$\lg P_{T_2}^o = 6.0334 - \frac{78.925}{T} + 2 \cdot 10^{-4} (T - 25)^2, \quad (14)$$

где $P_{T_2}^o$ – упругость паров, мм рт. ст.; T – температура, К.

Используемые в данной работе уравнения (12)–(14) выбраны на основе сопоставления расчетных и экспериментальных данных. Отметим, что в целом анализируемые уравнения адекватно описывают экспериментальные данные.

В литературных источниках отсутствуют экспериментальные данные по упругости паров DT.

Предпочтение отдано уравнению Шервуда [15], а не уравнению Фроста–Колкуорфа [14] в связи с тем, что Шервуд выполнил анализ доступных данных P – T – x – y в разбавленных растворах, где гетероядерный изотоп присутствует в виде стабильных следовых частиц. Упругость паров следовых компонентов он рассчитал на основе модели фазового равновесия, использующей модификацию Чью–Праусница уравнения Редлиха–Квонга. Данная модель лучше описывает параметр A_{ij} , который учитывает неидеальность изотопных смесей водорода.

Небольшое отклонение между расчетными кривыми упругости паров, построенными по уравнениям Шервуда и Фроста–Колкуорфа, с возрастанием температуры увеличивается. В уравнении Фроста–Колкуорфа упругость паров дейтеротрития P_{DT}^o определена как среднее геометрическое, т.е. как корень квадратный из произведения упругостей паров чистых компонентов D_2 и T_2 : $P_{DT}^o = \sqrt{P_{D_2}^o P_{T_2}^o}$.

Уравнения для расчета коэффициентов активности изотопов водорода на основе теории многокомпонентных жидких растворов водорода для изотопных смесей D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 и D_2 –DT– T_2

На основе теории Шервуда [5] коэффициенты активности компонентов в бинарных смесях γ_{D_2} и γ_{T_2} ; γ_{D_2} и γ_{DT} ; γ_{DT} и γ_{T_2} можно определить из уравнения (6), записав его в виде

$$P - x_1 P_1^o \gamma_1 \exp\left(\frac{B_1 P_1^o - B_1 P}{RT}\right) - x_2 P_2^o \gamma_2 \exp\left(\frac{B_2 P_2^o - B_2 P}{RT}\right) = 0, \quad (15)$$

где

$$\gamma_1 = \exp\left(\frac{x_2^2 A_{12}}{RT}\right), \quad (16)$$

$$\gamma_2 = \exp\left(\frac{x_1^2 A_{12}}{RT}\right), \quad (17)$$

индекс 1 – легколетучий компонент, 2 – труднолетучий компонент.

Температура T фазового равновесия пар – жидкость для заданного состава смеси и внешнего давления P является корнем функции уравнения (15), который можно найти с некоторой

точностью одним из известных численных методов, например, методом последовательных приближений. В процессе итерационного поиска температуры пересчитываются значения B_1 , B_2 , γ_1 , γ_2 и A_{12} .

Применим теорию Шервуда к трехкомпонентной смеси D_2 –DT– T_2 . Введем обозначения: D_2 – 1; DT – 2; T_2 – 3, где цифры обозначают номер компонента в соответствии с их летучестью. Легколетучим компонентом является D_2 , труднолетучим T_2 , а DT – промежуточным компонентом, который по отношению к D_2 ведет себя как труднолетучий компонент, а по отношению к T_2 как легколетучий во всем диапазоне концентраций. Тогда уравнение (15) примет вид

$$\begin{aligned} P - x_1 P_1^0 \gamma_1 \exp\left(\frac{B_1 P_1^0 - B_1 P}{RT}\right) - \\ - x_2 P_2^0 \gamma_2 \exp\left(\frac{B_2 P_2^0 - B_2 P}{RT}\right) - \\ - x_3 P_3^0 \gamma_3 \exp\left(\frac{B_3 P_3^0 - B_3 P}{RT}\right) = 0, \end{aligned} \quad (18)$$

где путем раскрытия уравнений (3)–(5), имеем

$$\begin{aligned} \gamma_1 &= \exp\left(\frac{\Delta \bar{G}_1^E}{RT}\right) = \\ &= \exp\left(\frac{(1-x_1)x_2 A_{12} + (1-x_1)x_3 A_{13} - x_2 x_3 A_{23}}{RT}\right), \end{aligned} \quad (19)$$

$$\begin{aligned} \gamma_2 &= \exp\left(\frac{\Delta \bar{G}_2^E}{RT}\right) = \\ &= \exp\left(\frac{(1-x_2)x_1 A_{12} + (1-x_2)x_3 A_{23} - x_1 x_3 A_{13}}{RT}\right), \end{aligned} \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \gamma_3 &= \exp\left(\frac{\Delta \bar{G}_3^E}{RT}\right) = \\ &= \exp\left(\frac{(1-x_3)x_1 A_{13} + (1-x_3)x_2 A_{23} - x_1 x_2 A_{12}}{RT}\right). \end{aligned} \quad (21)$$

Таблица 2. Экспериментальные значения коэффициента разделения изотопной смеси D_2 – T_2
Table 2. Experimental values of the separation factor of the D_2 – T_2 isotopic mixture

Температура, К Temperature, K	Коэффициент разделения α Separation factor α
23	1.455 ± 0.048
25	1.382 ± 0.056
27	1.318 ± 0.077

Приведенные уравнения использованы в дальнейшем при расчете фазового равновесия процесса однократного испарения в системе пар – жидкость.

Коэффициент разделения D_2 – T_2

Результаты экспериментального исследования коэффициента разделения α изотопной смеси D_2 – T_2 выполнены Шерманом с соавторами в работе [3] для трех температур при молярном отношении D_2 : T_2 , равном 0.991:0.009. Экспериментальное значение коэффициента разделения вычислено по выражению, где индексы: 1 – легколетучий компонент, 2 – труднолетучий компонент

$$\alpha = \frac{y_1 x_2}{y_2 x_1}. \quad (22)$$

Усредненные экспериментальные значения коэффициента разделения изотопной смеси D_2 – T_2 приведены в табл. 2.

Анализируя полученные значения α для бинарной смеси D_2 – T_2 и найденные при других молярных отношениях тройной смеси D_2 –DT– T_2 [3] Шерман отметил, что значения коэффициента разделения $\alpha_{D_2-T_2}$ расположены ниже идеальных значений α^0 примерно на 5–6%.

В данной работе проведена математическая обработка экспериментальных данных [3] следующим образом. Молярное отношение 0.991:0.009 переведено в мольные доли: $x_{D_2} = 0.994$; $x_{T_2} = 0.006$. Молярная масса $D_2 = 4.028204$ г/моль; $T_2 = 6.032100$ г/моль [17]. Для найденного мольного состава жидкой изотопной смеси D_2 – T_2 проведен расчет фазового равновесия y – x в диапазоне температур от 20 до 30 К. Коэффициенты активности γ_{D_2} и γ_{T_2} вычислены по уравнению UNIQUAC [18]. Параметры объема r и площади q приняты такими же, как для изотопа водорода H_2 , которые приведены в среде моделирования Hysys (*Aspen Technology*, США): $r = 0.4092$; $q = 0.47549$ и приняты здесь и далее одинаковыми по всем изотопам водорода. Такое

допущение является приемлемым, так как радиус изотопов водорода примерно одинаковый и составляет: $r_{H_2} = 0.7414 \cdot 10^{-10}$ м, $r_{D_2} = 0.7417 \cdot 10^{-10}$ м, $r_{T_2} = 0.7414 \cdot 10^{-10}$ м, $r_{DT} = 0.7417 \cdot 10^{-10}$ м [17].

Идентификация параметров бинарного энергетического взаимодействия Δu_{12} и Δu_{21} между молекулами компонентов D_2 и T_2 модели группового состава UNIQUAC проведена по экспериментальным данным (табл. 2) в следующей последовательности. Произвольно задавались параметрами Δu_{12} , Δu_{21} , значения которых находятся в пределах от $-\infty$ до $+\infty$. Для заданного мольного состава смеси ($x_{D_2} = 0.994$ мол. дол.; $x_{T_2} = 0.006$ мол. дол.) вычисляли коэффициенты активности по уравнению UNIQUAC и методом последовательных приближений итерационно определяли давление для каждой заданной температуры кипения смеси в диапазоне от 20 до 30 К до достижения равенства суммы мольных концентраций компонентов в паровой фазе.

$$\sum_i y_i = \sum_i \frac{P_i^0}{P} x_i \gamma_i = 1. \quad (23)$$

Точность расчета составляла 10^{-10} . Коэффициент разделения вычисляли по уравнению (11). По полученным значениям (α , t) строили график и определяли отклонение расчетных значений α от экспериментальных для трех температур (табл. 2). Ограничение: кривая фазового равновесия $y-x$ при найденных параметрах Δu_{12} и Δu_{21} не должна иметь точку азеотропа. Найденные параметры Δu_{12} и Δu_{21} приведены в табл. 3.

Аналогичный расчет проведен с коэффициентами активности, вычисленными по уравнениям (16) и (17) на основе теории Шервуда, где коэффициент разделения рассчитан по уравнению (22).

На рис. 1 нанесены экспериментальные значения коэффициента разделения [3] и расчетные

кривые, построенные при рассмотрении смеси в качестве идеальной – $\alpha^0(1)$, на основе теории многокомпонентных жидких растворов водорода – $\alpha(2)$, и при расчете коэффициентов активности по уравнению UNIQUAC – $\alpha(3)$, где относительное отклонение между экспериментальными и расчетными по уравнению UNIQUAC данными не превышает 0.5%.

Найденные параметры Δu_{12} и Δu_{21} использованы для расчета фазового равновесия $y-x$ при давлении 760 мм рт. ст. и изменении концентрации x_{D_2} от 0 до 100 мол. %. Температура кипения вычислялась по алгоритму, изложенному и приведенному в виде блок-схемы в [19].

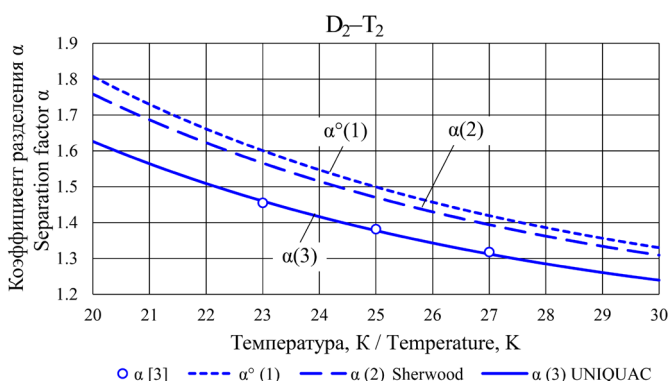


Рис. 1. Зависимость коэффициента разделения D_2-T_2 от температуры при составе жидкой фазы $x_{D_2} = 0.994$ мол. дол.; $x_{T_2} = 0.006$ мол. дол.
Fig. 1. D_2-T_2 separation factor dependence from temperature with liquid phase composition $x_{D_2} = 0.994$ mol fract.; $x_{T_2} = 0.006$ mol fract.

На рис. 2 приведены расчетные кривые зависимости коэффициентов активности γ_{D_2} и γ_{T_2} от концентрации x_{D_2} в жидкой фазе, полученные по теории Шервуда и с применением модели UNIQUAC.

Таблица 3. Параметры модели UNIQUAC Δu_{12} и Δu_{21} для смесей D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$
Table 3. UNIQUAC model parameters Δu_{12} и Δu_{21} for mixtures D_2-T_2 , D_2-DT , $DT-T_2$

Смесь Mixture	Δu_{12} , кал/моль Δu_{12} , cal/mol	Δu_{21} , кал/моль Δu_{21} , cal/mol
$D_2(1) - T_2(2)$	11.23	-2.21
$D_2(1) - DT(2)$	31.2	-21.43
$DT(1) - T_2(2)$	2.91	-1.93

Примечание: Параметры энергетического бинарного взаимодействия Δu_{12} и Δu_{21} приведены при универсальной газовой постоянной $R = 1.98721$ кал/(моль·К); $r = 0.4092$; $q = 0.47549$.

Note: The energy binary interaction parameters Δu_{12} и Δu_{21} are given at the universal gas constant $R = 1.98721$ cal/(mol·K); $r = 0.4092$; $q = 0.47549$.

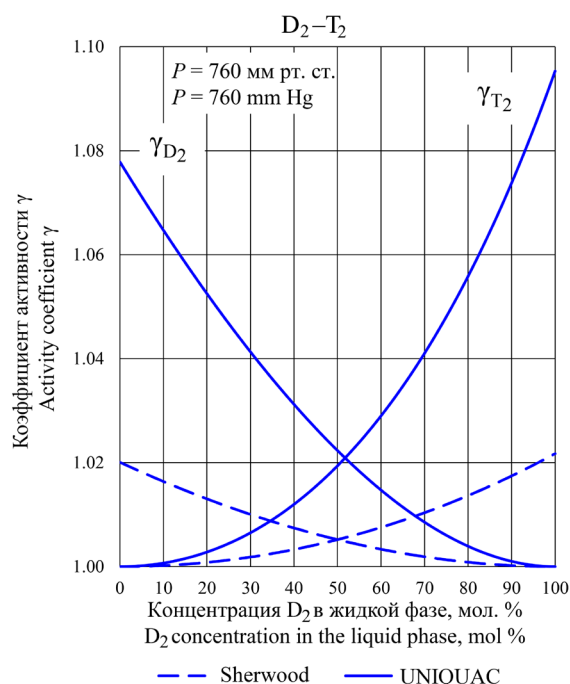


Рис. 2. Расчетные кривые коэффициентов активности γ_{D_2} и γ_{T_2} компонентов смеси D_2-T_2 от концентрации D_2 в жидкой фазе при атмосферном давлении.

Fig. 2. Calculated curves of activity coefficients γ_{D_2} and γ_{T_2} of D_2-T_2 mixture components versus D_2 concentration in the liquid phase at atmospheric pressure.

На рис. 3 приведены расчетные зависимости коэффициента разделения α смеси D_2-T_2 от концентрации x_{D_2} в жидкой фазе при давлении 760 мм рт. ст. Анализ кривых показывает, что с ростом концентрации x_{D_2} коэффициент разделения $\alpha^0(1)$, вычисленный по выражению (1), возрастает; коэффициент $\alpha(2)$, вычисленный по теории Шервуда, изменяется незначительно, а коэффициент $\alpha(3)$, вычисленный по уравнению UNIQUAC, снижается, причем при малых значениях x_{D_2} величина $\alpha(3)$ больше, чем $\alpha^0(1)$ и $\alpha(2)$, а при больших значениях x_{D_2} величина $\alpha(3)$ меньше. Это означает, что расчет по методу UNIQUAC прогнозирует ухудшение разделения между D_2 и T_2 при возрастании концентрации x_{D_2} в смеси.

Отметим, что коэффициент разделения, вычисленный по теории Шервуда $\alpha(2)$, практически не зависит от концентраций компонентов в смеси. Как будет показано далее на смесях D_2-DT , $DT-T_2$ это является особенностью теории многокомпонентных жидких растворов водорода.

Фазовое равновесие пар – жидкость и коэффициент разделения D_2-DT

Экспериментальные исследования коэффициента разделения α изотопной смеси D_2-DT при

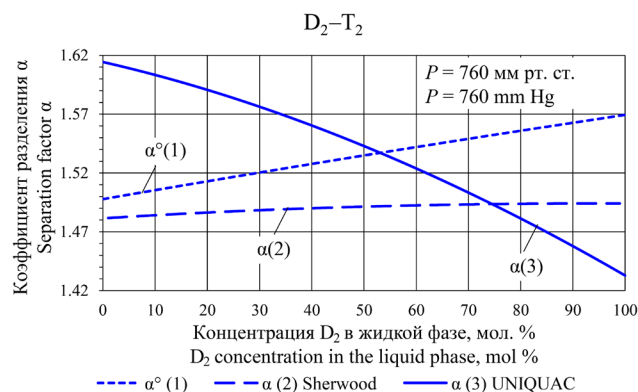


Рис. 3. Зависимость коэффициента разделения α смеси D_2-T_2 от концентрации D_2 в жидкой фазе при атмосферном давлении.

Fig. 3. Dependence of the separation factor α of the D_2-T_2 mixture on the concentration of D_2 in the liquid phase at atmospheric pressure.

различных температурах выполнены Бигелейзенем и Керр в работе [4]. Концентрация x_{DT} составляла $1 \cdot 10^{-8}$ мол. дол. Коэффициент разделения определен как отношение концентрации DT в жидкой фазе x_{DT} к концентрации DT в паровой фазе y_{DT} .

$$\alpha_{D_2-DT} = \frac{x_{DT}}{y_{DT}}. \quad (24)$$

Отметим, что такое вычисление коэффициента разделения является правомерным, так как при концентрации $x_{DT} = 1 \cdot 10^{-8}$ мол. дол. концентрации D_2 как в жидкой, так и в паровой фазе стремятся к 1 и, находясь в числителе и знаменателе выражения (24), сокращаются. Из выражения (24) можно определить значение концентрации DT в паровой фазе y_{DT} .

Идентификация параметров бинарного энергетического взаимодействия Δu_{12} и Δu_{21} между молекулами компонентов D_2 и DT модели группового состава UNIQUAC проведена аналогично смеси D_2-T_2 . Результаты приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Максимальное относительное отклонение экспериментального значения коэффициента разделения от расчетного по UNIQUAC составляет 1.6%. На рис. 4 нанесены также в виде квадратов коэффициенты разделения α_{D_2-DT} , полученные Шерманом в работе [3] при исследовании фазового равновесия трехкомпонентной смеси D_2-DT-T_2 при молярных отношениях $D_2 : DT : T_2$ в жидкой фазе 0.931 : 0.062 : 0.0011 и 0.879 : 0.117 : 0.0041.

На следующем этапе, приняв γ_{D_2} равным 1, из выражения (11) вычислены экспериментальные значения коэффициента активности γ_{DT} . Упругости паров рассчитаны по экспериментальным температурам по уравнениям (12) и (13). Результаты расчетов приведены в табл. 4.

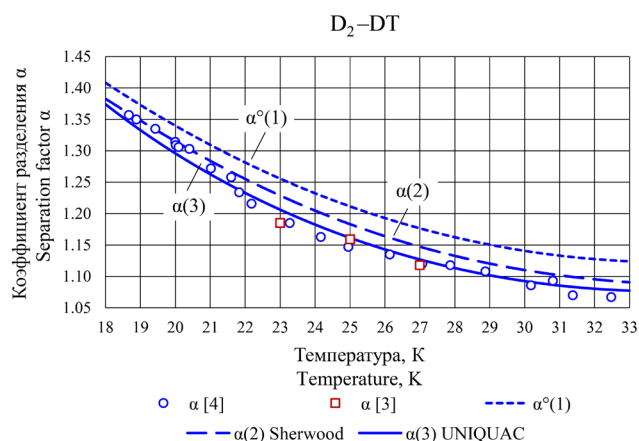


Рис. 4. Зависимость коэффициента разделения D_2 –DT от температуры при концентрации $x_{DT} = 10^{-8}$ мол. дол.
Fig. 4. Temperature dependence of the D_2 –DT separation factor at concentration $x_{DT} = 10^{-8}$ mol fract.

Таблица 4. Экспериментальные и расчетные данные D_2 –DT
Table 4. Experimental and calculated data D_2 –DT

Экспериментальные данные [4] Experimental data [4]			Расчетные данные Calculated data			
x_{DT} , мол. дол. x_{DT} , mol fract.	T , К	α_{D_2-DT}	y_{DT} , мол. дол. y_{DT} , mol fract.	$P_{D_2}^o$, кПа $P_{D_2}^o$, kPa	P_{DT}^o , кПа P_{DT}^o , kPa	γ_{DT}
$1 \cdot 10^{-8}$	18.669	1.357	$7.369 \cdot 10^{-9}$	16.746	12.096	1.02018
$1 \cdot 10^{-8}$	18.882	1.350	$7.407 \cdot 10^{-9}$	18.465	13.410	1.01998
$1 \cdot 10^{-8}$	19.428	1.335	$7.491 \cdot 10^{-9}$	23.487	17.289	1.01760
$1 \cdot 10^{-8}$	19.997	1.314	$7.610 \cdot 10^{-9}$	29.757	22.207	1.01979
$1 \cdot 10^{-8}$	20.015	1.309	$7.639 \cdot 10^{-9}$	29.974	22.378	1.02325
$1 \cdot 10^{-8}$	20.093	1.306	$7.657 \cdot 10^{-9}$	30.928	23.133	1.02371
$1 \cdot 10^{-8}$	20.402	1.303	$7.675 \cdot 10^{-9}$	34.932	26.318	1.01867
$1 \cdot 10^{-8}$	21.015	1.272	$7.862 \cdot 10^{-9}$	44.006	33.620	1.02902
$1 \cdot 10^{-8}$	21.601	1.258	$7.949 \cdot 10^{-9}$	54.210	41.953	1.02716
$1 \cdot 10^{-8}$	21.828	1.234	$8.104 \cdot 10^{-9}$	58.596	45.568	1.04206
$1 \cdot 10^{-8}$	22.181	1.216	$8.224 \cdot 10^{-9}$	65.925	51.649	1.04969
$1 \cdot 10^{-8}$	23.272	1.185	$8.439 \cdot 10^{-9}$	92.812	74.309	1.05401
$1 \cdot 10^{-8}$	24.163	1.163	$8.598 \cdot 10^{-9}$	120.018	97.677	1.05651
$1 \cdot 10^{-8}$	24.952	1.147	$8.718 \cdot 10^{-9}$	148.497	122.490	1.05695
$1 \cdot 10^{-8}$	26.137	1.135	$8.811 \cdot 10^{-9}$	199.841	167.879	1.04880
$1 \cdot 10^{-8}$	27.069	1.120	$8.929 \cdot 10^{-9}$	248.171	211.143	1.04944
$1 \cdot 10^{-8}$	27.872	1.118	$8.945 \cdot 10^{-9}$	295.945	254.253	1.04113
$1 \cdot 10^{-8}$	28.871	1.108	$9.025 \cdot 10^{-9}$	363.957	315.995	1.03951
$1 \cdot 10^{-8}$	30.177	1.086	$9.208 \cdot 10^{-9}$	468.507	411.305	1.04887
$1 \cdot 10^{-8}$	30.807	1.093	$9.149 \cdot 10^{-9}$	525.802	463.570	1.03774
$1 \cdot 10^{-8}$	31.378	1.070	$9.346 \cdot 10^{-9}$	581.854	514.646	1.05663
$1 \cdot 10^{-8}$	32.479	1.067	$9.372 \cdot 10^{-9}$	701.712	623.475	1.05481

Значения коэффициента активности γ_{DT} , приведенные в табл. 4, находятся в диапазоне от 1.017 до 1.057, что показывает небольшое их отклонение от единицы. Тем не менее применение теории Шервуда широко практикуется при расчете колонн для разделения неидеальных смесей изотопов водорода [1].

На рис. 5 приведено сравнение поведения коэффициента активности дейтеротрития DT от температуры. В качестве экспериментальных точек нанесены данные табл. 4. Расчетные кривые получены по моделям Шервуда и UNIQUAC. Положение экспериментальных точек показывает увеличение коэффициента активности γ_{DT} с ростом температуры, а по модели Шервуда γ_{DT} снижается. Применение найденных параметров бинарного

энергетического взаимодействия модели UNIQUAC (табл. 3) смеси D_2 –DT для расчета коэффициента активности γ_{DT} показало качественное согласование. Разброс экспериментальных точек свидетельствует о сложности проведения экспериментальных исследований по фазовому равновесию изотопных смесей водорода.

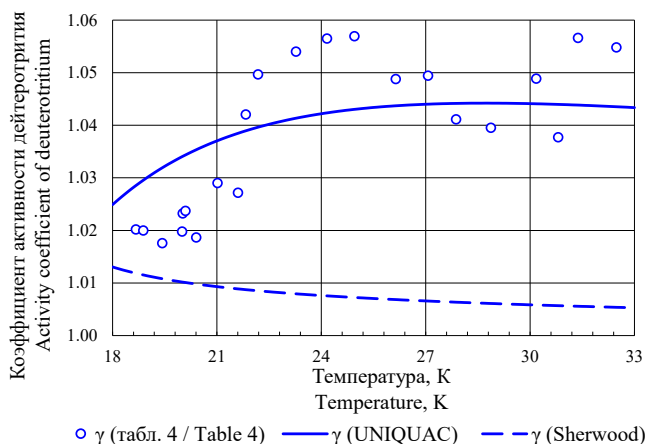


Рис. 5. Зависимость коэффициента активности DT от температуры.

Fig. 5. Temperature dependence of activity coefficient DT.

На рис. 6 приведены расчетные кривые зависимости коэффициентов активности γ_{D_2} и γ_{DT} от концентрации x_{D_2} в жидкой фазе, полученные по теории Шервуда и с применением метода UNIQUAC. Поведение кривой γ_{D_2} является нестандартным. Если учесть небольшое отклонение значений от единицы, то можно сделать вывод, что это не будет сильно сказываться на разделении изотопов в ректификационной колонне или каскадах колонн.

На рис. 7 приведены расчетные зависимости коэффициента разделения α_{D_2-DT} от концентрации D_2 в жидкой фазе при атмосферном давлении. Характер кривых аналогичен кривым смеси D_2 – T_2 . Отличием является то, что кривая, построенная по теории Шервуда, немного снижается с ростом x_{D_2} , а не возрастает.

Фазовое равновесие пар – жидкость и коэффициент разделения DT– T_2

При экспериментальном исследовании коэффициента разделения $\alpha_{D_2-T_2}$ Шерман [3] не приводит экспериментальные данные по коэффициенту разделения α_{DT-T_2} , однако сообщает, что α_{DT-T_2} располагается ниже $\alpha_{D_2-T_2}^0$, полученного для идеальных смесей, приблизительно на 1%. Приняв во внимание опыт экспериментатора, построена кривая $\alpha_{DT-T_2}^0$ зависимости от температуры и подобраны параметры бинарного энергетического взаимодействия Δu_{12} и Δu_{21} модели UNIQUAC для смеси

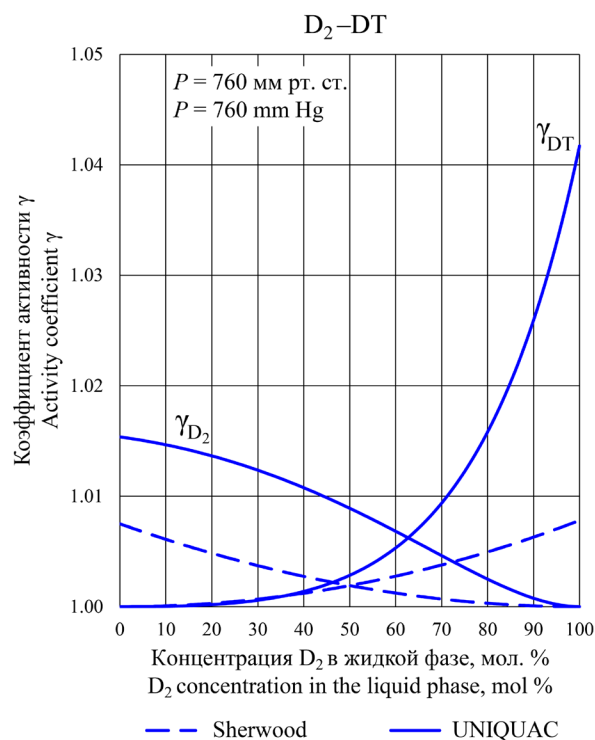


Рис. 6. Расчетные кривые коэффициентов активности γ_{D_2} и γ_{DT} компонентов смеси D_2 –DT от концентрации D_2 в жидкой фазе при атмосферном давлении.

Fig. 6. Calculated curves of the activity coefficients γ_{D_2} and γ_{DT} of the components of the D_2 –DT mixture versus the concentration D_2 in the liquid phase at atmospheric pressure.

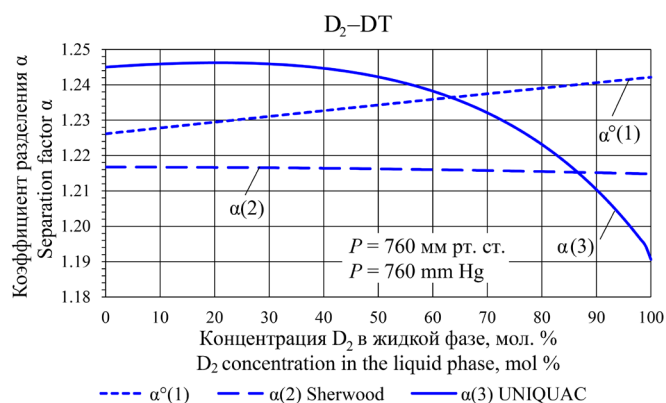


Рис. 7. Зависимость коэффициента разделения α смеси D_2 –DT от концентрации D_2 в жидкой фазе при атмосферном давлении.

Fig. 7. Dependence of the separation coefficient α of a D_2 –DT mixture on the D_2 concentration in the liquid phase at atmospheric pressure.

DT– T_2 (табл. 3), позволившие снизить значения α_{DT-T_2} примерно на 1%. Ограничение: кривая фазового равновесия y – x при найденных параметрах Δu_{12} и Δu_{21} не должна иметь точку азеотропа. Сопоставление кривых зависимости коэффициента

разделения $\alpha_{D_2-T_2}$, α_{D_2-DT} , α_{DT-T_2} и $\alpha_{DT-T_2}^\circ$ от температуры приведено на рис. 8. Кривая зависимости коэффициента разделения смеси DT–T₂ располагается между кривыми $\alpha_{D_2-T_2}$ и α_{DT-T_2} , что согласуется с данными других исследователей.

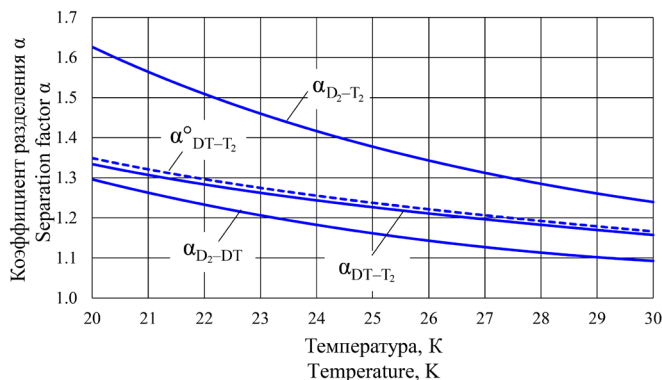


Рис. 8. Зависимость коэффициента разделения

$\alpha_{D_2-T_2}$, α_{D_2-DT} , α_{DT-T_2} и $\alpha_{DT-T_2}^\circ$ от температуры.

Fig. 8. Dependence of separation factor $\alpha_{D_2-T_2}$, α_{D_2-DT} , α_{DT-T_2} , and $\alpha_{DT-T_2}^\circ$ on temperature.

На рис. 9 приведены кривые зависимости коэффициентов активности γ_{DT} и γ_{T_2} компонентов смеси DT–T₂ от концентрации DT в жидкой фазе при атмосферном давлении. Кривые, вычисленные по уравнению UNIQUAC, располагаются выше кривых, полученных по теории Шервуда. Это характерно для всех трех рассмотренных бинарных смесей D₂–T₂, D₂–DT, DT–T₂.

На рис. 10 приведена зависимость коэффициента разделения α смеси DT–T₂ от концентрации DT в жидкой фазе при атмосферном давлении. Характер поведения кривых аналогичен приведенным на рис. 3 и рис. 7 для смесей D₂–T₂ и D₂–DT: $\alpha^\circ(1)$ возрастает, $\alpha(2)$ остается практически постоянной, а $\alpha(3)$ снижается с ростом концентрации легколетучего компонента в смеси.

Анализируя графические зависимости на рис. 3, рис. 7 и рис. 10 можно сделать вывод, что на основе теории Шервуда состав жидкой фазы не оказывает влияния на коэффициент разделения.

Профиль распределения компонентов D₂, DT и T₂ по высоте ректификационной колонны трехкомпонентной смеси D₂–DT–T₂ при замкнутой ректификации

В производственных условиях по высоте ректификационной колонны изменяется давление, температура кипения и состав жидкости на тарелке. Следовательно, изменяются упругости паров чистых компонентов и коэффициент разделения. В связи с малым отклонением от идеальности изотопных смесей водорода большое значение имеет надежное

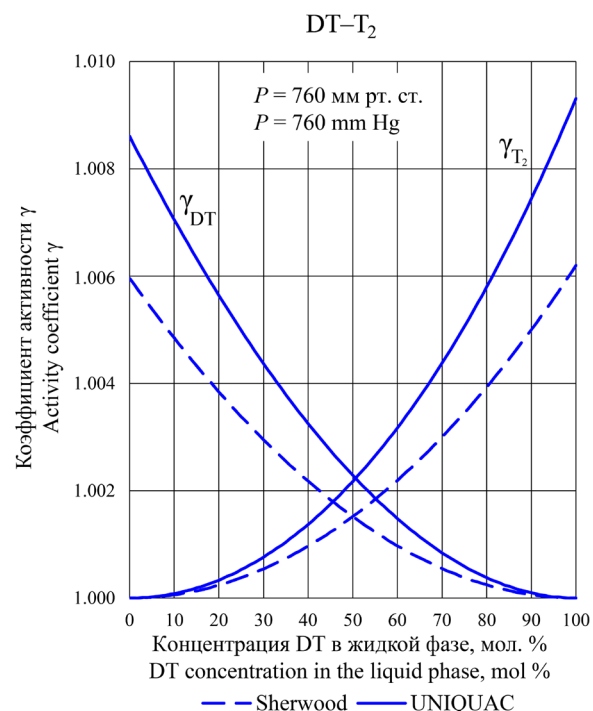


Рис. 9. Кривые зависимости коэффициентов активности γ_{DT} и γ_{T_2} компонентов смеси DT–T₂ от концентрации DT в жидкой фазе при атмосферном давлении.

Fig. 9. Curves of the activity coefficients γ_{DT} and γ_{T_2} of the components of the DT–T₂ mixture versus the concentration of DT in the liquid phase at atmospheric pressure.

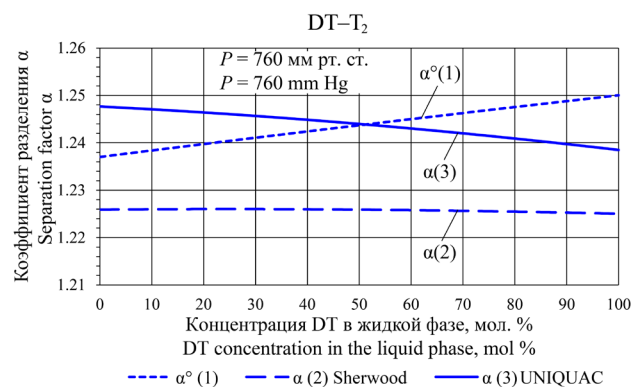


Рис. 10. Зависимость коэффициента разделения α смеси DT–T₂ от концентрации DT в жидкой фазе при атмосферном давлении.

Fig. 10. Dependence of the separation factor α of a DT–T₂ mixture on the concentration of DT in the liquid phase at atmospheric pressure.

описание температур кипения чистых компонентов при различных давлениях, которым соответствуют упругости паров чистых компонентов. В табл. 5 приведены расчетные значения температур кипения D₂, DT, T₂ при различных давлениях, вычисленные из уравнений (12), (13) и (14) и литературные данные при атмосферном давлении [7, 20].

Таблица 5. Температура кипения изотопа водорода при различных давлениях
Tabl 5. Boiling point of hydrogen isotope at various pressures

Изотоп Isotope	Температура кипения изотопа, К Isotope boiling point, K							
	Давление, мм рт. ст. Pressure, mm Hg							
	600	700	760		800	900	1000	1100
D ₂	22.785	23.290	23.569	23.56 [7]	23.746	24.162	24.546	24.904
DT	23.506	24.010	24.288	24.38 [20]	24.464	24.878	25.260	25.616
T ₂	24.245	24.754	25.035	25.04 [20]	25.213	25.631	26.017	26.375

Рассмотрим профиль распределения изотопов водорода трехкомпонентной смеси D₂–DT–T₂ по высоте ректификационной колонны, работающей в замкнутом режиме, для трех вариантов: для идеальной смеси при $\gamma_i = 1$, при расчете коэффициентов активности по теории Шервуда по уравнениям (19)–(21) и по уравнению UNIQUAC с использованием параметров бинарного энергетического взаимодействия (табл. 3). Применим метод «от ступени к ступени». Примем: давление по высоте колонны постоянно и равно атмосферному 760 мм рт. ст.; число теоретических тарелок 21; концентрации компонентов в жидкой фазе на первой тарелке (ступени), в мол. %: $x_{D_2} = 65$; $x_{DT} = 10$; $x_{T_2} = 25$; точность расчета состава паровой фазы 10^{-10} .

На рис. 11 приведен профиль распределения концентраций компонентов D₂, DT и T₂ в жидкой фазе на тарелках колонны с 11-й по 21-ю. По оси абсцисс концентрация компонента изменяется от 0 до 2 мол. % для изотопов DT и T₂ (рис. 11а) и от 97 до 100 мол. % для D₂ (рис. 11б) с целью лучшего представления профиля кривых. Расчет по модели UNIQUAC показал, что разделение трехкомпонентной смеси D₂–DT–T₂ протекает несколько хуже, чем по теории Шервуда и при рассмотрении смеси в качестве идеальной.

В дальнейших исследованиях интерес представляет расчет каскадов колонн непрерывной ректификации при вводе питания в среднюю часть колонны с использованием современных сред

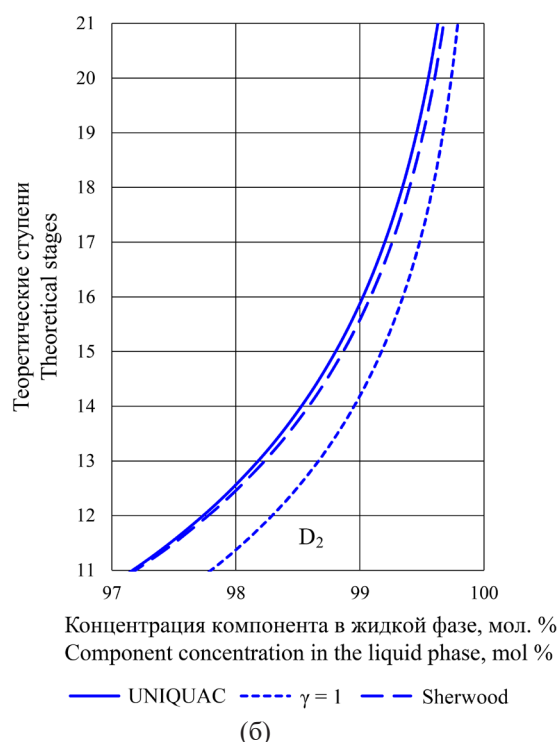
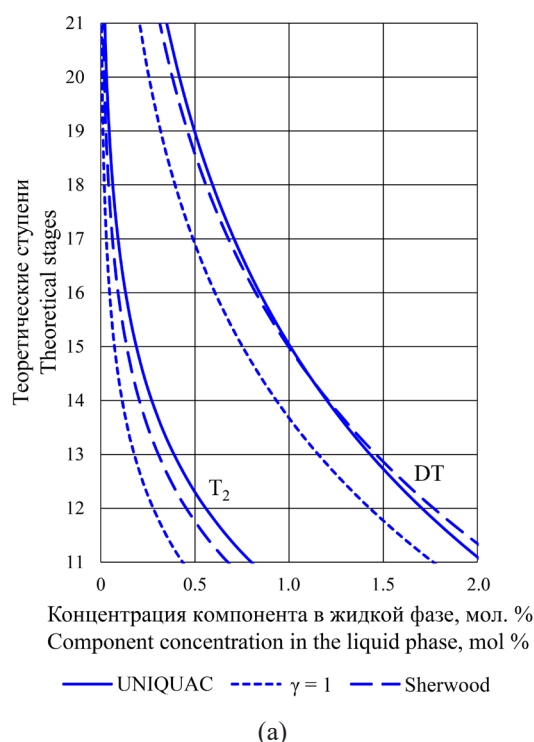


Рис. 11. Профиль распределения концентраций компонентов D₂, DT и T₂ по высоте колонны при замкнутой ректификации для давления 760 мм рт. ст.: (а) DT и T₂; (б) D₂.

Fig. 11. The distribution profile of the concentrations of the components D₂, DT, and T₂ along the height of the column with closed distillation for a pressure of 760 mm Hg: (a) DT and T₂; (b) D₂.

моделирования. Такие расчеты по разделению изотопной смеси H_2 –HD–HT– D_2 –DT– T_2 , включающей 6 изотопов водорода, проводятся в настоящее время в среде Aspen Hysys [21, 22]. В [21] исследователи используют уравнение состояния Пенга–Робинсона. Однако отмечают, что необходимо выполнить настройку параметров бинарного взаимодействия для улучшения описания парожидкостного равновесия, выполняемого уравнением состояния Пенга–Робинсона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определены параметры бинарного энергетического взаимодействия модели UNIQUAC на основе математической обработки литературных экспериментальных данных по фазовому равновесию изотопных смесей водорода D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 .

Приведены уравнения для расчета коэффициентов активности изотопов водорода на основе теории Шервуда применительно к бинарным D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 и тройной D_2 –DT– T_2 изотопным смесям водорода.

Приведено сравнение графических зависимостей коэффициентов активности и коэффициентов разделения смесей D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 в диапазоне изменения концентрации легколетучего компонента от 0 до 100 мол. % при атмосферном давлении для трех вариантов: идеальных смесей; неидеальных с использованием теории Шервуда и неидеальных на основе модели UNIQUAC. Выявлено, что характер поведения кривых коэффициентов разделения α аналогичен для всех бинарных

изотопных смесей. При рассмотрении смесей в качестве идеальных α возрастает. Теория Шервуда показала, что при $P = \text{const}$ α остается практически постоянной величиной, не зависящей от состава смеси. Модель UNIQUAC прогнозирует снижение α с ростом концентрации легколетучего компонента в смеси.

Для трех вариантов вычислен профиль распределения изотопов водорода трехкомпонентной смеси D_2 –DT– T_2 по высоте ректификационной колонны, работающей в замкнутом режиме. Применен метод «от ступени к ступени», заключающийся в расчете процесса однократного испарения на теоретической тарелке. Принято: давление по высоте колонны постоянно и равно атмосферному 760 мм рт. ст.; число теоретических тарелок 21; концентрации компонентов в жидкой фазе на первой тарелке (ступени), в мол. %: $x_{D_2} = 65$; $x_{DT} = 10$; $x_{T_2} = 25$; точность расчета состава паровой фазы 10^{-10} . Расчет по модели UNIQUAC показал, что разделение трехкомпонентной смеси D_2 –DT– T_2 протекает несколько хуже, чем по теории Шервуда и при рассмотрении смеси в качестве идеальной.

На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что модель UNIQUAC адекватна по отношению к экспериментальным данным по коэффициентам разделения. Теоретическая модель Шервуда и идеальная модель дают систематические отклонения и не пригодны для дальнейших расчетов фазового равновесия изотопных смесей водорода D_2 – T_2 , D_2 –DT, DT– T_2 и D_2 –DT– T_2 .

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alekseev I., Arkhipov E., Bondarenko S., Fedorchenko O., Ganzha V., Ivshin K., Kammel P., Kravtsov P., Petitjean C., Trofimov V., Vasilyev A., Vasyanina T., Vorobyov A., Vznuzdaev M. Cryogenic distillation facility for isotopic purification of protium and deuterium. *Rev. Sci. Instrum.* 2015;86(12):125102. <https://doi.org/10.1063/1.4936413>
2. Kinoshita M., Naruse Yu. Parameter Setting Method for Control System of Cryogenic Distillation Column. *J. Nucl. Sci. Technol.* 1981;18(8):595–607. <https://doi.org/10.1080/18811248.1981.9733295>
3. Sherman R.H., Bartlit J.R., Briesmeister R.A. Relative volatilities for the isotopic system deuterium – deuterium tritide – tritium. *Cryogenics.* 1976;16(10):611–613. [https://doi.org/10.1016/0011-2275\(76\)90198-3](https://doi.org/10.1016/0011-2275(76)90198-3)
4. Bigeleisen J., Kerr E.C. Vapor – Liquid Equilibria of Dilute Solutions of HT in e - H_2 and DT in e - D_2 from the Triple Points to the Critical Temperatures of the Solutions. *J. Chem. Phys.* 1963;39(3):763–768. <https://doi.org/10.1063/1.1734321>

5. Sherwood A.E., Souers P.C. Thermodynamics of Liquid Hydrogen Solutions. *Nuclear Technology/Fusion.* 1984;5(3):350–355. <https://doi.org/10.13182/FST84-A23110>
6. Hoge H.J., Arnold R.D. Vapor Pressures of Hydrogen, Deuterium, and Hydrogen Deuteride and Dew-Point Pressures of Their Mixtures. *J. Res. Natl Bureau Stand.* 1951;47(2):63–74. URL: https://nvlpubs.nist.gov/nistpubs/jres/47/jresv47n2p63_a1b.pdf
7. Гамбург Д.Ю., Семенов В.П., Дубовкин Н.Ф., Смирнова Л.Н. Водород. Свойства, получение, хранение, транспортирование, применение: Справ. изд.; под ред. Д.Ю. Гамбурга, Н.Ф. Дубовкина. М.: Химия; 1989. 672 с. ISBN 5-7245-0034-5
- [Gamburg D.Yu., Semenov V.P., Dubovkin N.F., Smirnova L.N. *Vodorod. Svoistva, poluchenie, khranenie, transportirovanie, primeneniye* (Properties, receipt, storage, transportation, application). Gamburg D.Yu., Dubovkin N.F. (Eds.). Moscow: Khimiya; 1989. 672 p. (in Russ.). ISBN 5-7245-0034-5]

8. Фаркаш Л. Тяжелый изотоп водорода. *Успехи физических наук (УФН)* 1935;15(1):13–51. <https://doi.org/10.3367/UFNr.0015.193501b.0013>
- [Farkas L. Heavy isotope of hydrogen. *Uspekhi fizicheskikh nauk (UFN)* 1935;15(1):13–51 (in Russ.). <https://doi.org/10.3367/UFNr.0015.193501b.0013>]
- [Farkas L. Das schwere Wasserstoffisotop. *Naturwissenschaften*. 1934;22:658–662. <https://doi.org/10.1007/BF01498704>]
9. Hammel E.F. Some Calculated Properties of Tritium. *J. Chem. Phys.* 1950;18(2):228–229. <https://doi.org/10.1063/1.1747597>
10. Grilly E.R. The Vapor Pressures of Hydrogen, Deuterium and Tritium up to Three Atmospheres. *J. Amer. Chem. Soc.* 1951;73(2):843–846. <https://doi.org/10.1021/ja01146a103>
11. Малков М.П., Зельдович А.Г., Фрадков А.Б., Данилов И.Б. *Выделение дейтерия из водорода методом глубокого охлаждения*; под ред. М.П. Малкова. М.: Госатомиздат; 1961. 151 с.
- [Malkov M.P., Zel'dovich A.G., Fradkov A.B., Danilov I.B. *Vydelenie deiteriya iz vodoroda metodom glubokogo okhlazhdeniya (Separation of Deuterium from Hydrogen by Deep Cooling)*. Malkov M.P. (Ed.). Moscow: Gosatomizdat; 1961. 151 p. (in Russ.).]
12. Scott R.B., Brickwedde F.G., Urey H.C., Wahl M.H. The Vapor Pressures and Derived Thermal Properties of Hydrogen and Deuterium. *J. Chem. Phys.* 1934;2(8):454. <https://doi.org/10.1063/1.1749509>
13. Штехер М.С. *Топлива и рабочие тела ракетных двигателей*. М.: Машиностроение; 1976. 304 с.
- [Shtekher M.S. *Topliva i rabochie tela raketnykh dvigatelei (Fuels and working bodies of rocket engines)*. Moscow: Mashinostroenie; 1976. 304 p. (in Russ.).]
14. Mittelhauser H.M., Thodos G. Vapour pressure relationships up to the critical point of hydrogen, deuterium, and tritium, and their diatomic combinations. *Cryogenics*. 1964;4(6):368–373. [https://doi.org/10.1016/0011-2275\(64\)90078-5](https://doi.org/10.1016/0011-2275(64)90078-5)
15. Sherwood A.E. Vapor Pressure of HD, HT, and DT. *Fluid Phase Equilibria*. 1989;51:327–338. [https://doi.org/10.1016/0378-3812\(89\)80374-7](https://doi.org/10.1016/0378-3812(89)80374-7)
16. Souers P.C., Briggs C.K., Pyper J.W., Tsugawa R.T. *Hydrogen Vapor Pressures from 4 to 30 K: A Review*. Lawrence Livermore National Laboratory. 1977 UCRL-52226. 35 p. URL: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/08/334/8334372.pdf
17. Aldehani M. *Hydrogen-Water Isotope Exchange in a Trickle Bed Column by Process Simulation and 3D Computational Fluid Dynamics Modelling*. PhD Thesis. Lancaster University; 2016. 208 p. URL: https://eprints.lancs.ac.uk/id/eprint/82667/1/2016_Mohammed_PhD.pdf
18. Уэйлес С. *Фазовые равновесия в химической технологии*: в 2 ч.; пер. с англ. М.: Мир; 1989. Ч. 1. 304 с. Ч. 2. 354 с.
- [Walas S. *Fazovye ravnovesiya v khimicheskoi tekhnologii (Phase Equilibria in Chemical Engineering)*: in 2 v.; transl. from Eng. Moscow: Mir; 1989. V. 1. 304 p. V. 2. 354 p. (in Russ.).]
- [Walas S.M. *Phase Equilibria in Chemical Engineering*. Boston, London, Sydney: Butterworth-Heinemann; 1985. 671 p. ISBN-13/978-075069313.]
19. Короткова Т.Г., Касьянов Г.И. Метод расчета ректификационной колонны для разделения смеси легкой и тяжелой воды. *Журн. физ. химии*. 2021;95(5):800–809. <https://doi.org/10.31857/S0044453721050186>
- [Korotkova T.G., Kas'yanov G.I. Calculating a Rectification Column for Separating Mixtures of Light and Heavy Water. *Russ. J. Phys. Chem.* 2021;95(5):1051–1060. <https://doi.org/10.1134/S0036024421050186>]
- [Original Russian Text: Korotkova T.G., Kas'yanov G.I. Calculating a Rectification Column for Separating Mixtures of Light and Heavy Water. *Zhurnal fizicheskoi khimii*. 2021;95(5):800–809 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0044453721050186>]
20. Зефирова Н.С. (ред.). *Химическая энциклопедия*: в 5 т.: Т. 5. *Триптофан-Ятрохимия*. М.: Большая Российская энциклопедия; 1998. 782 с.
- [Zefirov N.S. (Ed.). *Khimicheskaya entsiklopediya*: v 5 t.: T. 5. *Triptofan-Yatrokhimiya (Chemical Encyclopedia)*: in 5 v. V. 5. *Tryptophan-Iatrochemistry*. Moscow: Bol'shaya Rossiiskaya entsiklopediya; 1998. 782 p. (in Russ.).]
21. Iraola E., Nougues J. M., Sedano L., Feliu J. A., Batet L. Dynamic simulation tools for isotopic separation system modeling and design. *Fusion Eng. Des.* 2021;169: 112452. <https://doi.org/10.1016/j.fusengdes.2021.112452>
22. Nougues J. M., Feliu J. A., Campaña G., Iraola E., Batet L., Sedano L. Advanced Tools for ITER Tritium Plant System Modeling and Design. *Fusion Sci. Technol.* 2020;76(5):649–652. <https://doi.org/10.1080/15361055.2020.1741278>

Об авторе:

Короткова Татьяна Германовна, д.т.н. доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Кубанский государственный технологический университет» (350072, Россия, г. Краснодар, ул. Московская, д. 2). E-mail: korotkova1964@mail.ru. Scopus Author ID 56195415000, ResearcherID AAQ-3126-2021, SPIN-код РИНЦ 3212-7120, <https://orcid.org/0000-0001-9278-871X>

About the author:

Tatyana G. Korotkova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Life Safety, Kuban State Technological University (2, Moskovskaya ul., Krasnodar, 350072, Russia). E-mail: korotkova1964@mail.ru. Scopus Author ID 56195415000, ResearcherID AAQ-3126-2021, RSCI SPIN-code 3212-7120, <https://orcid.org/0000-0001-9278-871X>

Поступила: 15.09.2022; получена после доработки: 27.09.2022; принята к опубликованию: 28.11.2022.
The article was submitted: September 15, 2022; approved after reviewing: September 27, 2022; accepted for publication: November 28, 2022.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

THEORETICAL BASES OF CHEMICAL TECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-473-482>



УДК 66-963;620.93

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Оценка влияния гидродинамической кавитационной обработки темных нефтепродуктов на выход фракций, выкипающих до 400 °С

Б.В. Пешнев¹, Е.В. Бурляева¹, В.Б. Терентьева², Д.В. Никишин^{1,✉}, А.И. Николаев¹, К.С. Андронов¹

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

²25-й Государственный научно-исследовательский институт химмотологии Министерства обороны Российской Федерации, Москва, 121467 Россия

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

Аннотация

Цели. Снижение антропогенной нагрузки человечества на окружающую среду связывают с использованием альтернативных источников энергии. Однако часть из них имеет только региональное значение, а эффективность других дискуссионна. Для сокращения углеродного следа не меньший интерес представляют инновационные процессы, направленные на увеличение глубины переработки нефти. К числу таких процессов можно отнести и волновые технологии, частным случаем которых является кавитация. Кавитационные явления для нефтепереработки создают различными методами, наиболее перспективным из которых считаются гидродинамические. Установлено, что эффективность воздействия возрастает как при повышении давления при прокачке нефтепродукта, так и при увеличении количества актов воздействия. Цель данной работы – какой из двух факторов – градиент давлений или количество циклов воздействия – оказывает большее влияние на изменение характеристик нефтепродукта.

Методы. Явление кавитации создавали, прокачивая темные нефтепродукты через диффузор. Давление варьировалось от 20 до 50 МПа, а количество актов воздействия – от 1 до 10. Анализировалось влияние условий кавитации на изменение фракционного состава нефтепродуктов. В качестве целевых рассматривались фракции, выкипающие до 400 °С.

Результаты. Показано, что выход целевых фракций линейно увеличивается при повышении давления, возникающего в диффузоре. Зависимость выхода этих фракций от количества циклов обработки описывается моделью роста с насыщением. Предложено уравнение, описывающее влияние давления и количества циклов на выход фракции от температуры начала кипения ($T_{\text{НК}}$) до 400 °С после кавитационной обработки темных нефтепродуктов. Установлена связь некоторых из коэффициентов этого уравнения с физико-химическими характеристиками исходного сырья.

Выводы. Предложено уравнение, позволяющее по физико-химическим характеристикам исходного сырья предсказать максимально возможный выход фракции $T_{\text{НК}}-400$ °С в результате кавитационной обработки при различных условиях ведения процесса. Ошибка прогнозирования не превышает 12%. Анализ полученного уравнения и сопоставление энергозатрат при различных режимах ведения процесса показывают, что больший выход целевого продукта достигается в результате увеличения давления, а не числа циклов обработки.

Ключевые слова: кавитация, нефтепродукты, переработка нефти, глубина переработки, энергетическая эффективность

Для цитирования: Пешнев Б.В., Бурляева Е.В., Терентьева В.Б., Никишин Д.В., Николаев А.И., Андронов К.С. Оценка влияния гидродинамической кавитационной обработки темных нефтепродуктов на выход фракций, выкипающих до 400 °С. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(6):473–482. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-473-482>

RESEARCH ARTICLE

Evaluation of the influence of hydrodynamic cavitation treatment of dark petroleum products on the yield of fractions with boiling points up to 400°C

Boris V. Peshnev¹, Elena V. Burlyayeva¹, Vera B. Terenteva², Denis V. Nikishin^{1,✉}, Alexander I. Nikolaev¹, Konstantin S. Andronov¹

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

²The 25th State Research Institute of Himmotology, Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, 121467 Russia

✉Corresponding author, e-mail: nikishin@mirea.ru

Abstract

Objectives. The reduction of the anthropogenic burden on the environment is generally associated with the transition to alternative energy sources. However, some of these have only regional significance, while the effectiveness of others remains doubtful. On this point, innovative processes aimed at increasing the depth of oil refining may be equally important for reducing the carbon footprint. Wave-based technologies such as cavitation may also be included in these processes. Among the various methods for inducing such cavitation phenomena in oil refining, hydrodynamic approaches are especially promising. It has been shown that the treatment effectiveness increases with greater pressure or when augmenting the number of cavitation processing cycles. The aim of this work is to identify the factor (i.e., pressure gradient or number of treatment cycles) having the greatest influence on the change of the characteristics of the oil product.

Methods. Cavitation phenomena were created by pumping dark oil products through a diffuser. The pressure gradient ranged from 20 to 50 MPa, while the number of cavitation processing cycles varied from 1 to 10. The influence of cavitation conditions on the change of fractional composition of petroleum products was analyzed. Target fractions are those having a boiling point up to 400°C.

Results. It is shown that increased pressure generated in the diffuser leads to a linear increase in the yield of desired cuts. The dependence of the yield of these fractions on the number of processing cycles is described by the growth model with saturation. A proposed equation describes the influence of pressure and number of cycles on the yield of the fractions from initial boiling point temperature (T_{IBP}) to 400°C following cavitation processing of dark oil products. Some of the coefficients of this equation have been associated with the physicochemical characteristics of the feedstock.

Conclusions. An equation for predicting the maximum possible yield of the T_{IBP} –400°C fraction as a result of cavitation processing under different conditions of the process is proposed according to the physicochemical characteristics of the feedstock. The prediction error did not exceed 12%. The equation analysis and comparison of energy consumption between different process regimes shows that a higher yield of the target product is achieved by increasing pressure gradient rather than the number of processing cycles.

Keywords: cavitation, petroleum products, oil refining, depth of oil refining, energy efficiency

For citation: Peshnev B.V., Burlyayeva E.V., Terenteva V.B., Nikishin D.V., Nikolaev A.I., Andronov K.S. Evaluation of the influence of hydrodynamic cavitation treatment of dark petroleum products on the yield of fractions with boiling points up to 400°C. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):473–482 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-473-482>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мировой энергетике прослеживается тенденция минимизации выбросов в атмосферу оксидов углерода (продуктов сгорания углеводородов). Для достижения этого предлагаются различные варианты: ветровая энергетика, водородная энергетика, аккумулирование солнечной энергии и т.п. Каждый из рассматриваемых способов имеет как свои достоинства (которые детально рассматривают авторы), так и недостатки (о которых они, как правило, умалчивают). Например, ветровая и геотермальная энергетика имеют только региональное значение. Использование солнечной энергии также осложняется сезонным фактором. Возобновляемые источники сырья (биотопливо) предполагают использование значительных площадей сельскохозяйственных угодий. Не все однозначно и с водородной энергетикой. Нулевой углеродный след у данного энергоносителя фиксируется только при получении водорода электролизом воды. Во всех остальных случаях углеродный след может оказаться даже больше, чем из традиционных энергоносителей.

В этой связи, для уменьшения антропогенной нагрузки человечества на окружающую среду целесообразно обратить внимание на технологии,

ориентированные на повышение глубины переработки нефти.

Под глубиной переработки нефти понимают отношение объема продуктов, полученных из нефти (за вычетом затрат на ее переработку), к объему переработанной нефти [1, 2]. При этом, как правило, рассматриваются только светлые продукты. Глубина переработки нефти в России оценивается в 84.4% и варьируется от 74.5% (предприятия ПАО НК «Роснефть») до 94.6% (Омский НПЗ, ПАО «Газпром нефть»). Для сравнения, глубина переработки нефти на предприятиях Европейского союза оценивается в 85%, а в Соединенных Штатах Америки – в 96%¹.

Повышение глубины переработки нефти, как правило, связывают с использованием процессов висбрекинга, гидрокрекинга, коксования. В последние годы для увеличения выхода светлых фракций в процессах переработки нефти все чаще предлагают использовать новые процессы,

¹ Территория открытий. ПАО «НК «Роснефть». Годовой отчет. 2020. URL: https://www.rosneft.ru/upload/site1/document_file/a_report_2020.pdf (дата обращения: 21.09.2021). [The territory of discoveries. PJSC Rosneft. Annual report. 2020. URL: https://www.rosneft.ru/upload/site1/document_file/a_report_2020.pdf (accessed: September 21, 2021).]

базирующиеся на плазменных и волновых технологиях [3–5]. Последние следует признать более перспективными, т.к. они не предполагают полной деструкции сырья, но при этом удачно сочетаются (комбинируются) с традиционными процессами [6, 7]. К частным случаям волновых технологий относят и явление кавитации.

Явление кавитации заключается в зарождении на границе раздела фаз (жидкость–жидкость, жидкость–твердое тело) зародыша пузырька газа, его росте и последующем схлопывании. Отмечается, что на стадии сжатия пузырька газа температура может достигать 5000 К, а после схлопывании возрастать до 10000 К [8–10]. Если это явление происходит в среде углеводородов, то оно может привести к реакциям крекинга. Справедливость такого предположения подтверждается сообщениями о снижении температуры начала кипения нефтепродуктов и температур отгона 50% фракций и снижении вязкости [11–13]. Ряд исследователей после кавитационного воздействия фиксировали появление непредельных углеводородов и углеводородов меньшей молекулярной массы [14, 15].

Исследованию влияния кавитационного воздействия на физико-химические характеристики нефтепродуктов посвящено большое количество публикаций, но подавляющее их количество носит описательный характер. Авторы преимущественно фиксируют происходящие изменения, а попыток обобщить их, предложить математическую модель, которая позволяла бы прогнозировать изменения, базируясь на характеристиках исходного сырья практически не предпринималось.

Остался в стороне и еще один важный момент. Исследователи отмечали, что при обработке сырья в гидродинамическом потоке изменения зависят не только от давления, возникающего в диффузоре, но и от количества циклов воздействия, но какой из этих факторов влияет на результат более существенно, не рассматривалось.

Настоящая работа посвящена выявлению оказывающих наибольшее влияние на изменение характеристик нефтепродукта факторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования были выбраны темные нефтепродукты первичной и вторичной переработки нефти: мазуты, газойль каталитического крекинга (ГКК), вакуумный газойль (ВГ) и мазут (ММ), предоставленные АО «Газпромнефть – МНПЗ», Россия, а также мазут (МК), предоставленный ПО «Киришинефтеоргсинтез», Россия. Характеристики объектов исследования приведены в табл. 1.

Исследования проводились в соответствии с методикой, описанной в работах [6, 16]. Нефтепродукты прокачивались через диффузор, на котором создавалось давление и возникало явление кавитации. Давление варьировалось от 20 до 50 МПа, а количество циклов воздействия – от 1 до 10. За целевой показатель был принят суммарный выход фракций, выкипающих в температурном интервале от температуры начала кипения ($T_{НК}$) до 400 °С.

Таблица 1. Характеристика объектов исследования
Table 1. Characteristic of research subjects

Показатель Indicator	Образец Sample			
	ГКК CGO	ВГ VGO	ММ FOM	МК FOK
Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	1.1002	0.8998	0.9684	0.9478
Выход фракции $T_{НК}$ –350 °С, мас. % Yield of $T_{НП}$ –350 °С fraction, wt %	5.2	8.4	5.0	13.2
Выход фракции 350–400 °С, мас. % Yield of 350–400 °С fraction, wt %	25.8	34.5	9.0	15.8
Выход фракции 400–480 °С, мас. % Yield of 400–480 °С fraction, wt %	69.0	40.9	28.0	47.0
Выход фракции 480+ °С, мас. % Yield of 480+ °С fraction, wt %		16.2	58.0	24.0

Примечание: ГКК – газойль каталитического крекинга; ВГ – вакуумный газойль; ММ – мазут, предоставленный АО «Газпромнефть – МНПЗ»; МК – мазут, предоставленный ПО «Киришинефтеоргсинтез».

Note: CGO – catalytic gas oil; VGO – vacuum gas oil; FOM – fuel oil provided by Gazpromneft – MNPZ; FOK – fuel oil provided by Kirishinefteorgsintez.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние условий обработки образца ММ на выход фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ показано на рис. 1.

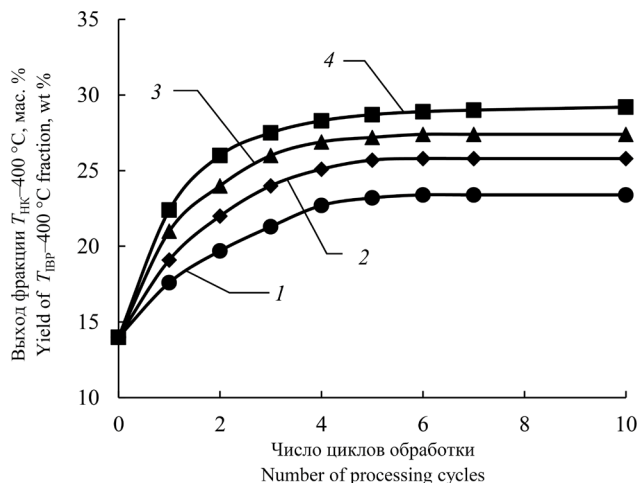


Рис. 1. Влияние условий обработки образца ММ на выход фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$:

1 – давление обработки 20 МПа; 2 – давление обработки 30 МПа; 3 – давление обработки 40 МПа; 4 – давление обработки 50 МПа.

Fig. 1. Influence of the processing conditions on the yield of fractions $T_{\text{IBP}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ of a fuel oil (*Gazpromneft – NMPZ*) sample: 1 – treatment pressure 20 MPa; 2 – treatment pressure 30 MPa; 3 – treatment pressure 40 MPa; 4 – treatment pressure 50 MPa.

Представленные результаты согласуются с полученными ранее: увеличение давления и количества циклов воздействия приводило к увеличению выхода фракции, выкипающей до $400\text{ }^{\circ}\text{C}$. При этом наибольшее увеличение выхода целевых фракций происходило на первых циклах обработки. После 5 циклов воздействия существенного увеличения выхода фракций не фиксировалось, а кривая зависимости их выхода от количества циклов обработки выходила на линию насыщения. Аналогичные результаты были получены и для других образцов.

Подобные зависимости хорошо описываются моделями роста с насыщением. Такие модели на основе экспоненциальной зависимости часто называют функциями линейного роста, поскольку скорость роста исследуемой величины представляет собой убывающую линейную функцию [17]. Одна из таких моделей предложена Л. Берталанфи и в дальнейшем широко использовалась для решения задач в области химии и биологии [18].

В соответствии с этой моделью зависимость выхода фракций R от количества циклов t можно описать уравнением (1):

$$R(t) = A(1 - Be^{-kt}), \quad (1)$$

где A – предельное значение R (значение насыщения), B – коэффициент, характеризующий разность между начальным и предельным значениями R ($R(0) = A(1-B)$), k – коэффициент скорости роста. Чем больше k , тем быстрее достигается насыщение.

Для всех образцов зависимость выхода целевых фракций от давления, вне зависимости от количества циклов обработки, носит линейный характер (рис. 2), а значения коэффициента корреляции между выходом фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ и давлением превышают 0.98.

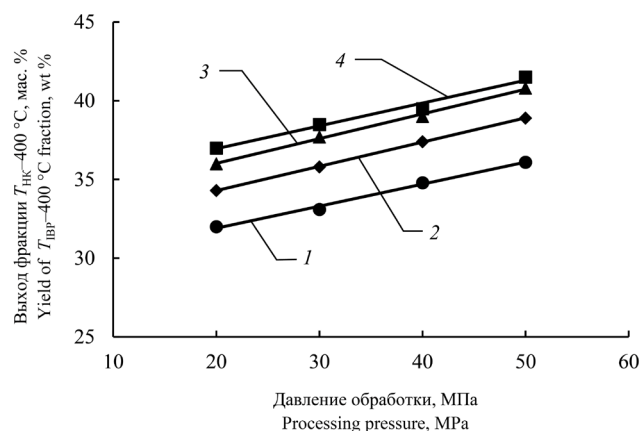


Рис. 2. Влияние давления обработки на выход фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ образца МК: 1 – 1 цикл обработки; 2 – 3 цикла обработки; 3 – 5 циклов обработки; 4 – 10 циклов обработки.

Fig. 2. Influence of the processing conditions on the yield of fractions $T_{\text{IBP}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ of a fuel oil (FOK) (*Kirishinefteorgsintez*) sample: 1 – 1 processing cycle; 2 – 3 processing cycles; 3 – 5 processing cycles; 4 – 10 processing cycles.

В итоге взаимосвязь между выходом фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$, давлением и количеством циклов обработки образца можно описать следующей математической моделью (2):

$$R = (A_0 + A_1 \cdot p)(1 - (B_0 + B_1 \cdot p)e^{-(k_0 + k_1 \cdot p)t}) \quad (2)$$

Для каждого образца методом наименьших квадратов были рассчитаны все коэффициенты модели. Ошибка расчетных значений выхода фракции для каждого образца не превышала 3% (табл. 2). Таким образом, предложенная модель хорошо описывает экспериментальные данные.

Таблица 2. Коэффициенты модели роста и значения ошибки расчетов

Table 2. Growth model coefficients and calculation error values

Образец Sample	Коэффициенты Coefficients						Ошибка, % Error, %	Ошибка при средних значениях k , % Error at average values of k , %
	A_0	A_1	B_0	B_1	k_0	k_1		
ГКК / CGO	33.4	0.45	0.16	0.005	0.38	0.005	1.7	2.0
ВГ / VGO	42.8	0.21	0.025	0.003	0.4	0.002	2.7	4.0
ММ / FOM	21.8	0.14	0.37	0.003	0.01	0.015	1.3	2.9
МК / FOK	34.4	0.13	0.16	0.002	0.15	0.011	2.7	2.9

Дальнейший анализ показал, что между выходом фракции $T_{\text{нк}}-400$ °С исходного образца (до его обработки, R_0) и значениями коэффициентов A_0 и B_0 имеется линейная зависимость, которая описывается уравнениями (3) и (4):

$$A_0 = 0.72 \cdot R_0 + 12.3 \quad (3)$$

$$B_0 = -0.012 \cdot R_0 + 0.53 \quad (4)$$

Значение коэффициента корреляции между A_0 и R_0 составляет 0.98, а между B_0 и R_0 – 0.99.

Использование средних по всем образцам значений коэффициентов роста $k_0 = 0.26$ и $k_1 = 0.009$ приводит лишь к незначительному увеличению ошибки, не более чем до 4%, поэтому эти коэффициенты можно принять за константы. Значения ошибки при выбранных значениях k_0 и k_1 также приведены в табл. 2.

Коэффициенты A_1 и B_1 характеризуют связь между выходом целевой фракции, давлением и количеством циклов. Связи между значениями этих коэффициентов и характеристиками исходного образца на основании имеющихся данных установить не удалось. Возможно, на значения этих коэффициентов влияет групповой состав сырья или его газосодержание. В работе [19] приведены результаты, свидетельствующие о влиянии газосодержания на выход и характеристики фракций нефтепродуктов при их кавитационной обработке. Эти результаты также позволяют предполагать влияние группового состава.

Анализ полученных результатов позволил предположить, что значение выхода фракции $T_{\text{нк}}-400$ °С после проведения 7 циклов обработки (после выхода кривой на насыщение) при различных значениях давления может быть предсказано с использованием только данных об исходном образце (до проведения обработки). С помощью метода наименьших квадратов были определены коэффициенты линейной зависимости (5):

$$R = 0.25 \cdot p + 0.85 \cdot R_0 + 7.4 \quad (5)$$

Построенная модель является адекватной по критерию Фишера. Значение коэффициента детерминации R^2 для этой модели составляет 0.85, ошибка – 12%.

Таким образом, до проведения кавитации можно оценить, до какой максимальной величины повысится выход целевой фракции в результате обработки при различном давлении.

Представленные результаты свидетельствуют о возможности прогнозирования эффективности воздействия (давления, создаваемого в диффузоре, и количества циклов воздействия) на выход фракций, выкипающих до 400 °С.

Анализ уравнения (2) позволяет предположить, что давление оказывает большее влияние на увеличение выхода целевой фракции. Для подтверждения были сопоставлены энергозатраты на создание кавитационных явлений при различных давлениях и циклах обработки и выход целевого продукта. Для этого использовалось уравнение (6), приведенное в работе [20] для расчета полезной мощности насоса:

$$N_{\text{п}} = \rho V g H, \quad (6)$$

где $N_{\text{п}}$ – полезная мощность насоса, ρ – плотность перекачиваемой жидкости; V – объемный расход (производительность) насоса, g – ускорение свободного падения; H – напор.

При расчетах делалось допущение о постоянстве массы образца в процессе обработки, для этого было необходимо учитывать изменение плотности образца после каждого цикла воздействия. Во всех случаях объемный расход исходного образца принимался равным 0.1 м³/с.

Из уравнения (6) следует, что повышение давления (в 2, 3 и т.д. раз) или увеличение числа циклов обработки (в такое же количество раз) приводит к одинаковому возрастанию энергозатрат.

Связь между затратами энергии на создание кавитации при различных условиях ведения процесса и выходом фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ показана на рис. 3.

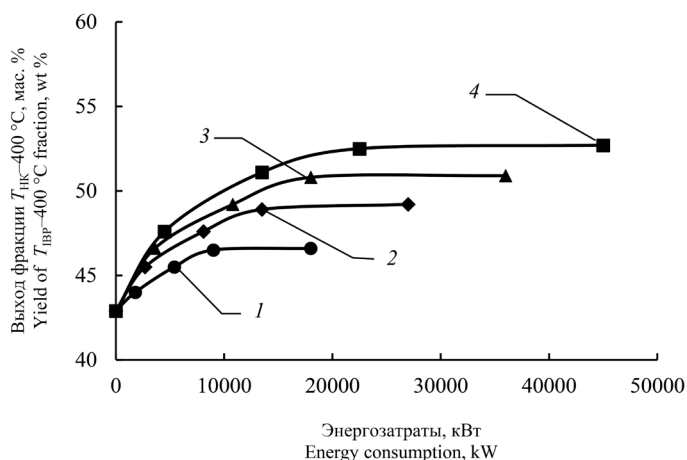


Рис. 3. Влияние энергозатрат и давления на выход фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ при кавитационной обработке образца ВГ: 1 – давление обработки 20 МПа; 2 – давление обработки 30 МПа; 3 – давление обработки 40 МПа; 4 – давление обработки 50 МПа.

Fig. 3. Influence of energy consumptions and pressure on the yield of fractions $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ of a vacuum gasoil sample in cavitation processing: 1 – treatment pressure 20 MPa; 2 – treatment pressure 30 MPa; 3 – treatment pressure 40 MPa; 4 – treatment pressure 50 MPa.

Аналогичные результаты были получены и для других образцов. Видно, что энергозатраты сопоставимо возрастают как при увеличении давления, так и при увеличении числа циклов обработки, но больший эффект (увеличение выхода фракций $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$) достигается при повышении давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований предложено уравнение, описывающее влияние давления и количества циклов на выход фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ после кавитационной обработки темных нефтепродуктов. Установлена связь некоторых из коэффициентов этого уравнения с физико-химическими характеристиками исходного сырья. Уравнение позволяет предсказать максимально возможный выход фракции $T_{\text{НК}}-400\text{ }^{\circ}\text{C}$ в результате кавитационной обработки при различных условиях ведения процесса по физико-химическим характеристикам исходного сырья. Ошибка прогнозирования не превышает 12%. Анализ полученного уравнения и сопоставление энергозатрат при различных режимах ведения процесса показывают, что больший выход целевого продукта достигается в результате увеличения градиента давлений, а не числа циклов обработки.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капустин В.М. *Технология переработки нефти*. В 4-х частях. Часть первая. *Первичная переработка нефти*. М.: КолосС; 2013. 334 с. ISBN 978-5-9532-0825-3
- Чеботова В.И., Уланов В.В. Глубина переработки нефти в России. *Деловой журнал NEFTEGAZ.RU*. 2021;(109):14–17.

REFERENCES

- Kapustin V.M. *Tekhnologiya pererabotki nefii*. V 4 ch. Ch. 1. *Pervichnaya pererabotka nefii (Oil Refining Technology. In 4 v. V. 1. Primary oil refining)*. Moscow: KolosS; 2013. 334 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9532-0825-3
- Chebotova V.I., Ulanov V.V. Oil refining depth in Russia. *Delovoi zhurnal NEFTEGAZ.RU = Business magazine Neftegaz.RU*. 2021;(109):14–17 (in Russ.).

3. Артемов А.В., Переславцев А.В., Крутяков Ю.А., Вошинин С.А., Кудринский А.А., Бульба В.А., Острый И.И. Плазменные технологии переработки углеводородного сырья и отходов. *Экология и промышленность России*. 2011;(10):18–23.
4. Ганиева Г.Р., Тимеркаев Б.А. Плазмохимическое разложение тяжелых углеводородов. *Нефтехимия*. 2016;56(6):651–654. <https://doi.org/10.7868/S0028242116060046>
5. Пивоварова Н.А. Использование волновых воздействий в переработке углеводородного сырья (Обзор). *Нефтехимия*. 2019;59(7):727–738. <https://doi.org/10.1134/S002824211907013X>
6. Иванов С.В., Воробьев С.И., Торховский В.Н., Герзелиев И.М. Применение гидродинамической кавитации для повышения эффективности каталитического крекинга вакуумного газойля. *Тонкие химические технологии (Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова)*. 2013;8(3):67–69.
7. Балпанова Н.Ж., Тусипхан А., Гюльмалиев А.М., Ма Ф., Кызкенова А.Ж., Айтбекова Д.Е., Халикова З.С., Байкенова Г.Г., Байкенов М.И. Кинетика кавитации средней фракции каменноугольной смолы. *Химия твердого топлива*. 2020;(4):21–27. <https://doi.org/10.31857/S0023117720040027>
8. Иваницкий Г.К. Численное моделирование динамики пузырькового кластера в процессах гидродинамической кавитации. *Современная наука: исследования, идеи, результаты, технологии*. 2011;(7):52–58.
9. Bhangu S.K., Ashokkumar M. Theory of Sonochemistry. *Top. Curr. Chem.* 2016;374(4):56. <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0054-y>
10. Avvaru B., Venkateswaran N., Uppara P., Iyengar S.B., Katti S.S. Current knowledge and potential applications of cavitation technologies for the petroleum industry. *Ultrason. Sonochem.* 2018;42:493–507. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2017.12.010>
11. Askarian M., Vatani A., Edalat M. Heavy oil upgrading via hydrodynamic cavitation in the presence of an appropriate hydrogen donor. *J. Petr. Sci. Eng.* 2017;151:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.petrol.2017.01.037>
12. Промтов М.А. Изменение фракционного состава нефти при гидроимпульсной кавитационной обработке. *Вестник Тамбовского государственного университета*. 2017;23(3):412–419. <https://doi.org/10.17277/vestnik.2017.03.pp.412-419>
13. Tao R., Xu. X. Reducing the viscosity of crude oil by pulsed electric or magnetic field. *Energy & Fuels*. 2006;20(5):2046–2051. <https://doi.org/10.1021/ef060072x>
14. Бесов А.С., Колтунов К.Ю., Брулев С.О., Кириленко В.Н., Кузьменков С.И., Пальчиков Е.И. Деструкция углеводородов в кавитационной области в присутствии электрического поля при активации водными растворами электролитов. *Письма в журнал технической физики (Письма в ЖТФ)*. 2003;29(5):71–77.
15. Торховский В.Н., Воробьев С.И., Егорова Е.В., Иванов С.В., Антонюк С.Н., Городский С.Н. Превращение алканов под действием единичного импульса гидродинамической кавитации. Поведение среднецепных алканов C_{21} – C_{38} . *Тонкие химические технологии (Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова)*. 2014;9(4):59–69.
16. Торховский В.Н., Воробьев С.И., Антонюк С.Н., Егорова Е.В., Иванов С.В., Кравченко В.В., Городский С.Н. Использование многоциклового кавитации для интенсификации переработки нефтяного сырья. *Технологии нефти и газа*. 2015;97(2):9–17.
3. Artemov A.V., Pereslavitsev A.V., Krutyakov Yu.A., Voshchinin S.A., Kudrinskii A.A., Bul'ba V.A., Ostryi I.I. Plasma technologies for processing hydrocarbon raw and waste materials. *Ekologiya i promyshlennost Rossii = Ecology and Industry of Russia*. 2011;(10):18–23 (in Russ.).
4. Ganieva G.R., Timerkaev B.A. Plasmachemical method of exposure to heavy hydrocarbons. *Neftekhimiya*. 2016;56(6):651–654 (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0028242116060046>
5. Pivovarov N.A. Use of wave effect in processing of the hydrocarbonic raw material (Review). *Pet. Chem.* 2019;59(6):559–569. <https://doi.org/10.1134/S0965544119060148>
[Original Russian Text: Pivovarov N.A. Use of wave effect in processing of the hydrocarbonic raw material (Review). *Neftekhimiya*. 2019;59(7):727–738 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S002824211907013X>]
6. Ivanov S.V., Vorobyev S.I., Torhovskiy V.N., Gerzeliev I.M. The application of hydrodynamic cavitation to increase the efficiency of the catalytic cracking of vacuum gas oil. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol. (Vestnik MITHT)*. 2013;8(3):67–69 (in Russ.).
7. Balpanova N.Zh., Tusipkhan A., Gyl'maliev A.M., Ma F., Kyzkenova A.Zh., Aitbekova D.E., Khalikova Z.S., Baikenova G.G., Baikenov M.I. Kinetics of cavitation of an intermediate fraction of coal tar. *Solid Fuel Chem.* 2020;54(4):208–213. <https://doi.org/10.3103/S0361521920040023>
[Original Russian Text: Balpanova N.Zh., Tusipkhan A., Gulmaliev A.M., Ma F., Kyzkenova A.Zh., Aitbekova D.E., Khalikova Z.S., Baykenova G.G., Baykenov M.I. Kinetics of cavitation of an intermediate fraction of coal tar. *Khimiya Tverdogo Topliva*. 2020;(4):21–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0023117720040027>]
8. Ivanitskiy G.K. Numerical simulation of bubble cloud behavior in hydrodynamic cavitation. *Sovremennaya nauka: issledovaniya, idei, rezul'taty, tekhnologii = Modern science: Researches, Ideas, Results, Technologies*. 2011;(7):52–58 (in Russ.).
9. Bhangu S.K., Ashokkumar M. Theory of Sonochemistry. *Top. Curr. Chem.* 2016;374(4):56. <https://doi.org/10.1007/s41061-016-0054-y>
10. Avvaru B., Venkateswaran N., Uppara P., Iyengar S.B., Katti S.S. Current knowledge and potential applications of cavitation technologies for the petroleum industry. *Ultrason. Sonochem.* 2018;42:493–507. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasonch.2017.12.010>
11. Askarian M., Vatani A., Edalat M. Heavy oil upgrading via hydrodynamic cavitation in the presence of an appropriate hydrogen donor. *J. Petr. Sci. Eng.* 2017;151:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.petrol.2017.01.037>
12. Promptov M.A. Change in fractional composition of oil in hydro-pulse cavitation processing. *Vestnik TGTU = Transactions TSTU*. 2017;23(3):412–419 (in Russ.). <https://doi.org/10.17277/vestnik.2017.03.pp.412-419>
13. Tao R., Xu. X. Reducing the viscosity of crude oil by pulsed electric or magnetic field. *Energy & Fuels*. 2006;20(5):2046–2051. <https://doi.org/10.1021/ef060072x>
14. Besov A.S., Koltunov K.Yu. Brulev S.O., Kirilenko V.N., Kuz'menkov S.I., Pal'chikov E.I. Destruction of hydrocarbons in the cavitation region activated by aqueous electrolyte solutions in the presence of electric field. *Tech. Phys. Lett.* 2003;29(3):207–209. <https://doi.org/10.1134/1.1565635>
[Original Russian Text: Besov A.S., Koltunov K.Yu., Brulev S.O., Kirilenko V.N., Kuz'menkov S.I., Pal'chikov E.I. Destruction of hydrocarbons in the cavitation region activated by aqueous electrolyte solutions in the presence of electric field. *Pis'ma v Zhurnal Tekhnicheskoi Fiziki*. 2003;29(5):71–77 (in Russ.).]

17. Скрябов Г.Я. Модели массопереноса и популяции с механизмом насыщения. *Математическое моделирование*. 2007;19(4):27–36.

18. Bertalanffy L. Basic concepts in quantitative biology of metabolism. *Helgoländer Wissenschaftliche Meeresuntersuchungen*. 1964;9(1–4):5–37. <https://doi.org/10.1007/BF01610024>

19. Пешнев Б.В., Николаев А.И., Терентьева В.Б., Никишин Д.В. Механохимическая активация нефтяного сырья. *Актуальные проблемы нефтехимии: Сборник тезисов докладов XII Российской конференции*. М.: ИНХС РАН; 2021. С. 153–157. ISBN 978-5-990389144

20. Айнштейн В.Г., Захаров М.К., Носов Г.А. *Процессы и аппараты химической технологии. Общий курс*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 1758 с. ISBN 978-5-9963-2214-5

15. Torhovskiy V.N., Vorobyev S.I., Egorova E.V., Antonyuk S.N., Gorodskiy S.N., Ivanov S.V. Transformation of alkanes under treatment of single impulse of hydrodynamic cavitation. Behaviour of medium-chain alkanes C_{21} – C_{38} . *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol. (Vestnik MITHT)*. 2014;9(4):59–69 (in Russ.).

16. Torhovskiy V.N., Vorob'ev S.I., Antonjuk S.N., Egorova E.V., Ivanov S.V., Kravchenko V.V., Gorodskiy S.N. Intensification of petroleum feedstock processing by multi-cycle cavitation. *Tekhnologii nefii i gaza = Oil and Gas Technologies*. 2015;97(2):9–17 (in Russ.).

17. Skryabov G.Ya. Models of mass transfer and population with saturation mechanism. *Matematicheskoe modelirovanie = Mathematical Models and Computer Simulations*. 2007;19(4):27–36 (in Russ.).

18. Bertalanffy L. Basic concepts in quantitative biology of metabolism. *Helgoländer Wissenschaftliche Meeresuntersuchungen*. 1964;9(1–4):5–37. <https://doi.org/10.1007/BF01610024>

19. Peshnev B.V., Nikolaev A.I., Terent'eva V.B., Nikishin D.V. Mechanochemical activation of crude oil. In: *Aktual'nye problemy neftehimii (Actual Problems of Petrochemistry)*: Collection of Abstracts of Reports of the 12th Russian Conference. Moscow: INHS RAN; 2021. P. 153–157. (in Russ.). ISBN 978-5-990-389-144

20. Ainshtein V.G., Zakharov M.K., Nosov G.A. *Protsessy i apparaty khimicheskoi tekhnologii. Obshchii kurs. (Processes and Apparatuses of Chemical Technology. General Course)*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. 1758 p. (in Russ.). ISBN 978-5-9963-2214-5

Об авторах:

Пешнев Борис Владимирович, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: peshnev@mirea.ru. Scopus Author ID 6507362823, <https://orcid.org/0000-0002-0507-2754>

Бурляева Елена Валерьевна, д.т.н., профессор кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: burlyaeva@mirea.ru. Scopus Author ID 36964878300, SPIN-код РИНЦ 3566-5894, <https://orcid.org/0000-0003-1371-1410>

Терентьева Вера Борисовна, к.т.н., младший научный сотрудник, 25 Государственный научно-исследовательский институт химмотологии Министерства обороны Российской Федерации (121467, Россия, Москва, ул. Молодоговардейская, д. 10). E-mail: terenteva-vb@mail.ru. SPIN-код РИНЦ 9086-5440, <https://orcid.org/0000-0003-4624-1507>

Никишин Денис Васильевич, аспирант, заведующий лабораторией кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: nikishin@mirea.ru. SPIN-код РИНЦ 4089-6391, <https://orcid.org/0000-0002-4466-4402>

Николаев Александр Игоревич, д.т.н., доцент, профессор кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: nikolaev_a@mirea.ru. Scopus Author ID 57197582338, <https://orcid.org/0000-0001-8594-2985>

Андронов Константин Сергеевич, магистр, кафедра технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: kostya.andronov.88@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6214-8607>

About the authors:

Boris V. Peshnev, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: peshnevbv@mail.ru. Scopus Author ID 6507362823, <https://orcid.org/0000-0002-0507-2754>

Elena V. Burlyaeva, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: burlyaeva@mirea.ru. Scopus Author ID 36964878300, RSCI SPIN-code 3566-5894, <https://orcid.org/0000-0003-1371-1410>

Vera B. Terenteva, Cand. Sci. (Eng.), Junior Researcher, 25th State Research Institute of Himmotology, Ministry of Defence of the Russian Federation (10, Molodogvardeyskaya ul., Moscow, 121467, Russia). E-mail: terenteva-vb@mail.ru. RSCI SPIN-code 9086-5440, <https://orcid.org/0000-0003-4624-1507>

Denis V. Nikishin, Postgraduate Student, Head of the Laboratory, A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nikishin@mirea.ru. RSCI SPIN-code 4089-6391, <https://orcid.org/0000-0002-4466-4402>

Alexander I. Nikolaev, Dr. Sci. (Eng.), Professor, A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: nikolaev_a@mirea.ru. Scopus Author ID 57197582338, <https://orcid.org/0000-0001-8594-2985>

Konstantin S. Andronov, Master, A.N. Bashkirov Department of Petrochemical Synthesis and Artificial Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: kostya.andronov.88@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6214-8607>

*Поступила: 01.03.2022; получена после доработки: 20.06.2022; принята к опубликованию: 17.11.2022.
The article was submitted: March 01, 2022; approved after reviewing: June 20, 2022; accepted for publication: November 17, 2022.*

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ORGANIC SUBSTANCES

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-483-491>



УДК 661.746.54

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Особенности синтеза триамилцитрата

А.Д. Ширяева, С.В. Моисеева[✉], С.В. Леванова, И.А. Глазко

Самарский государственный технический университет, Самара, 443100 Россия

[✉] Автор для переписки, e-mail: sveta_sushkova@mail.ru

Аннотация

Цели. Поиск эффективного метода получения триамилцитрата – экологически чистого, биоразлагаемого сложного эфира лимонной кислоты, используемого в качестве пластификатора полимерных композиций на основе поливинилхлорида.

Методы. Выявлены возможности гетерогенного катализа на примере трех коммерческих образцов макропористых сульфокатионитов (Амберлист[™] 15, Амберлист[™] 70 и Тулсион[®] 66); гомогенного катализа на примере ортофосфорной кислоты (H_3PO_4) и самокатализа при этерификации лимонной кислоты (ЛК) амиловым спиртом (ROH). Синтезы проводили в одинаковых условиях: $T = 110\text{ }^{\circ}C$ отношение ЛК:ROH = 1:5 (мольн.) количество катализатора 1 мас. % на реакционную массу в термостатированном реакторе идеального смешения с непрерывным отгоном образующейся воды.

Результаты. Установлено, что во всех вариантах конверсия лимонной кислоты за 180 мин достигает 94–99%. Триамилцитрат с выходом 90% образуется через 9 ч только при использовании гомогенного катализатора (H_3PO_4) и в присутствии образца гетерогенного катализатора – Амберлист[™] 15.

Выводы. Выявленные различия в реакционной способности исследованных сульфокатионитов Амберлист[™] 15, Амберлист[™] 70 и Тулсион[®] 66 подтверждают известные теоретические положения, в соответствии с которыми кинетическая псевдогомогенная модель процесса этерификации гидроксикислот в избытке алифатических спиртов основывается на законе действующих масс и зависит от удельной поверхности катализатора, которая для Амберлист[™] 15 имеет наибольшее значение по сравнению с Амберлист[™] 70 и Тулсион[®] 66 (m^2/g): 53:36:35 соответственно.

Ключевые слова: лимонная кислота, амиловый спирт, этерификация, гетерогенные катализаторы, самокатализ

Для цитирования: Ширяева А.Д., Моисеева С.В., Леванова С.В., Глазко И.Л. Особенности синтеза триамилцитрата. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(6):483–491. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-483-491>

RESEARCH ARTICLE

Features of triamyl citrate synthesis

Anna D. Shiryaeva, Svetlana V. Moiseeva✉, Svetlana V. Levanova, Ilya L. Glazko

Samara State Technical University, Samara, 443100 Russia

✉Corresponding author, e-mail: sveta_sushkova@mail.ru

Abstract

Objectives. To find an effective way for obtaining triamyl citrate, an environmentally friendly, biodegradable citric acid ester used as a plasticizer for PVC-based polymer compositions.

Methods. The possibilities of heterogeneous catalysis were analyzed using the case study of three commercial samples of macroporous sulfocationites (Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 70, and TULSION® 66). Homogeneous catalysis was studied using the example of orthophosphoric acid (H_3PO_4), while self-catalysis was investigated during esterification of citric acid with amyl alcohol (ROH). The syntheses were carried out under identical conditions: $T = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, the ratio of CA:ROH = 1:5 (mol) amount of catalyst 1 wt % on the reaction mass in a thermostatically controlled reactor of ideal mixing with continuous distillation of the resulting water.

Results. It was found that in all variants (even under self-catalysis conditions), the conversion of citric acid in 180 min reached 94–99%. Triamyl citrate was formed after 9 h with a yield of 90% only when using a homogeneous catalyst (H_3PO_4) and in the presence of a heterogeneous catalyst sample (Amberlyst™ 15).

Conclusions. The revealed differences in the reactivity of the studied sulfocationites (Amberlyst™ 15, Amberlyst™ 70, and TULSION® 66) confirm the well-known theoretical positions, according to which the kinetic pseudo-homogeneous model of the esterification process of hydroxy acids in excess of aliphatic alcohols is based on the law of acting masses and depends on the specific surface area of the catalyst, which for Amberlyst™ 15 is of the greatest importance as compared to Amberlyst™ 70 and TULSION® 66 (m^2/g): 53:36:35, respectively.

Keywords: citric acid, amyl alcohol, esterification, heterogeneous catalysts, self-analysis

For citation: Shiryaeva A.D., Moiseeva S.V., Levanova S.V., Glazko I.L. Features of triamyl citrate synthesis. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):483–491 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-483-491>

ВВЕДЕНИЕ

Лимонная кислота (ЛК), являясь распространенным регулятором кислотности, антиокислителем и комплексообразователем, применяется в различных отраслях мировой экономики. Годовой объем производства в мире 1.8 млн т/год,

ежегодный прирост спроса прогнозируется на уровне 4.0–4.5%.

Структура потребления лимонной кислоты в России отличается от мировой значительно меньшей долей использования ее в производствах, составляющих базовую основу экологически чистых синтетических моющих средств,

растворителей, пластифицирующих композиций: 80% лимонной кислоты используется в пищевой промышленности, 10–15% – в производстве моющих средств, до 10% – в косметике и фармацевтике [1].

Доминирующая часть производных лимонной кислоты – ее сложные эфиры на основе высших алифатических спиртов. Они не токсичны, относятся к 4-му классу опасности. Продукты, имеющие температуру вспышки не ниже 168 °С (по ГОСТ 8728-88¹) обладают пластифицирующими свойствами и обеспечивают вспенивание поливинилхлоридных (ПВХ) паст тыльной пены [2, 3].

До настоящего времени в России производство высших алкилцитратов было ограничено из-за отсутствия сырьевой базы. На ближайшие 20–25 лет в рамках развития газохимии и увеличения мощностей процессов оксосинтеза предполагается создание достаточного потенциала спиртов C₃–C₅ и выше [4]. Наибольший интерес представляет продукт этерификации лимонной кислоты амиловым спиртом.

Технологические процессы синтеза сложных эфиров делятся на две группы [5–7]:

1) жидкофазные – термические в режиме самокатализа или гомогенно-каталитические, в которых химическая реакция совмещена с процессом отгонки летучих продуктов;

2) гетерогенно-каталитические – в жидкой или газовой фазах, осуществляемые в проточных аппаратах без совмещения с разделительными процессами.

Процессы первой группы являются традиционными и наиболее распространенными в технологии этерификации. Однако они работают удовлетворительно лишь при высокой скорости химической реакции, иначе полнота превращения и производительность реактора оказываются слишком низкими.

Известно, что чем больше длина углеводородного радикала алифатического спирта, тем выше молекулярная масса целевого продукта и

температура вспышки. Это уменьшает эмиссию пластификатора, улучшает его эксплуатационные свойства [8]. Однако, установлено, что увеличение углеводородного радикала на –CH₂– группу в исходном спирте снижает реакционную способность спирта в среднем в 1.3 раза и увеличивает время реакции [9].

Применение в промышленности гомогенных катализаторов (*пара*-толуолсульфокислоты, ортофосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты) в реакциях этерификации дает хороший каталитический эффект, но характеризуется высокими производственными затратами и негативной экологией [5]. Тенденция сегодняшнего дня – использование гетерогенных катализаторов, что устраняет многие недостатки, связанные с использованием гомогенных катализаторов: гетерогенные катализаторы легко отделяются от реакционной массы путем декантации или фильтрации, уменьшают или устраняют проблемы с коррозией и предполагают возможность перехода от полупериодического к непрерывному процессу.

Недостатки использования гетерогенных катализаторов – высокая температура, большой расход катализатора, увеличение побочных реакций – ведут к осмолению реакционной массы и снижению качества целевых продуктов [10–11].

Растущий интерес отечественных производителей сложных эфиров лимонной кислоты объясняется стремлением к независимости от импорта, но требует тщательной оценки эффективности технологических решений и качества целевых продуктов. Эта позиция становится особенно значимой при расширении сырьевой базы в сторону использования гидроксикислот и высокомолекулярных спиртов линейного и изостроения.

Мы провели комплексные исследования и сравнили возможности самокатализа, гомогенного и гетерогенного катализаторов при этерификации лимонной кислоты амиловым спиртом с целью получения триамилцитратов с выходом 85–90%.

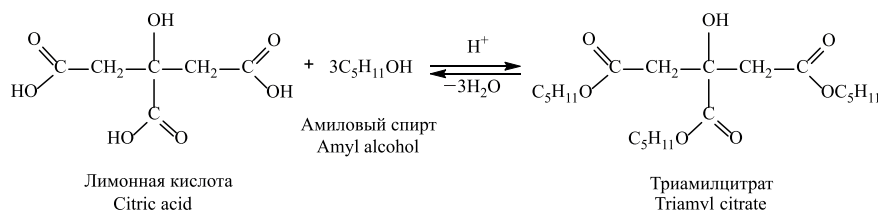


Схема. Этерификация лимонной кислоты амиловым спиртом.

Scheme. Esterification of citric acid with amyl alcohol.

¹ ГОСТ 8728-88. Межгосударственный стандарт. Пластификаторы. Технические условия. М.: ИПК издательство стандартов; 1988. [GOST 8728-88. Interstate Standard. Plasticizers. Specifications. Moscow: IPK Izd. Standartov; 1988.]

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходного сырья для исследования использовали лимонную кислоту (пищевая, моногидрат с содержанием основного вещества 92.5%) (*Реактив*, Россия); амиловый спирт марки «Ч» с чистотой более 99% (*Реахим*, Россия); ортофосфорную кислоту марки «Ч» (гомогенный катализатор), с чистотой 85% (*Реактив*, Россия); три коммерческих промышленных образца микропористых сульфокатионитов: Амберлист™ 15 (*Sigma-Aldrich*, Германия), Амберлист™ 70 (*Sigma-Aldrich*, Германия) и Тулсион® 66 (*Thermax*, Индия), которые различаются геометрическими размерами.

Характеристики катализаторов приведены в табл. 1.

Этерификацию лимонной кислоты амиловым спиртом проводили в термостатированном реакторе смешения. В реакторе предварительно растворяли лимонную кислоту в амиловом спирте, вводили катализатор и через заданные промежутки времени отбирали пробы, определяя изменение концентрации карбоксильных групп в реакционной массе титриметрически. Состав реакционной массы

определяли с помощью газожидкостной хроматографии на хроматографическом комплексе «Кристалл 2000М» (*Хроматэк*, Россия) со следующими параметрами: колонка капиллярная с привитой неполярной фазой OV-101 100 м × 0.2 мм × 0.2 мкм; температурный режим колонки: 120 °С (10 мин) – 15 °С/мин – 260 °С; температура испарителя: 300 °С; температура детектора: 300 °С; газ-носитель: гелий, деление потока 1/80. При анализе использовали метод дериватизации для перевода полярных органических соединений, содержащих карбоксильные группы в менее летучие. В качестве дериватизирующего агента применяли диазометан. Для количественного определения сложных эфиров лимонной кислоты в реакционной массе использовали метод внутреннего стандарта. В качестве стандарта применяли дициклогексиладипат [12].

На основании предыдущих работ [2–3, 9, 12], в которых получены данные по влиянию температуры, мольного соотношения реагентов, типа и количества гомогенного катализаторов, выбраны следующие условия исследований: температура 110 °С; соотношение лимонная кислота:спирт = 1:5 (мольн.), количество катализатора – 1% на реакционную массу.

Таблица 1. Характеристики катализаторов, использованных при исследовании

Table 1. Characteristics of the catalysts used in the study

Кислота Acid	Формула вещества Formula of the substance	Константа диссоциации K_a Dissociation constant K_a	pK_a	
1. Самокатализ / Self-catalysis				
Лимонная кислота Citric acid	HOOCCH ₂ C(OH)(COOH)CH ₂ COOH	$K_1 = 7.41 \cdot 10^{-4}$ $K_2 = 1.74 \cdot 10^{-5}$ $K_3 = 9.80 \cdot 10^{-6}$	3.13 4.76 5.40	
2. Гомогенный катализ / Homogeneous catalysis				
Ортофосфорная кислота Orthophosphoric acid	H ₃ PO ₄ (85%)	$K_1 = 7.59 \cdot 10^{-3}$ $K_2 = 6.17 \cdot 10^{-8}$ $K_3 = 4.20 \cdot 10^{-13}$	2.12 7.21 12.38	
3. Гетерогенный катализ / Heterogeneous catalysis				
№	Показатели Indicators	Амберлист™ 15 Amberlyst™ 15	Амберлист™ 70 Amberlyst™ 70	Тулсион® 66 TULSION® 66
1	Общая обменная емкость, экв/кг Minimum capacity, eq/kg	4.7	2.55	5
2	Насыпная плотность, г/л Shipping weight, g/L	610	770	500
3	Удельная поверхность, м²/г Specific surface area, m²/g	53	36	35
4	Диаметр пор, Å Pore diameter, Å	300	220	450–500
5	Термостабильность, °C Recommended max. op. temperature, °C	<120	190	130

Все опыты проводили в режиме отгонки выделяющейся реакционной воды при строгом соблюдении изотермического режима.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1–5 представлены графики эволюции продуктов, полученных в результате исследований, в течение 180 мин.

В табл. 2 обобщены результаты всех экспериментальных исследований, выполненных в данной работе в интервале 180–540 мин.

Установлено, что лимонная кислота быстро этерифицируется по первой карбоксильной группе с образованием моноцитратов при всех вариантах катализа (даже в условиях самокатализа), что соответствует литературным данным [6, 13, 14]. За 180 мин конверсия лимонной кислоты достигает 94–99%. Содержание диамилцитрата за 240 мин

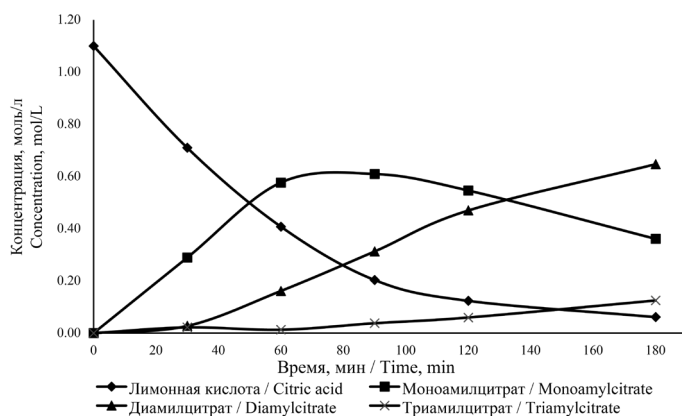


Рис. 1. Этерификация лимонной кислоты в условиях самокатализа.

Fig. 1. Esterification of citric acid under conditions of self-catalysis.

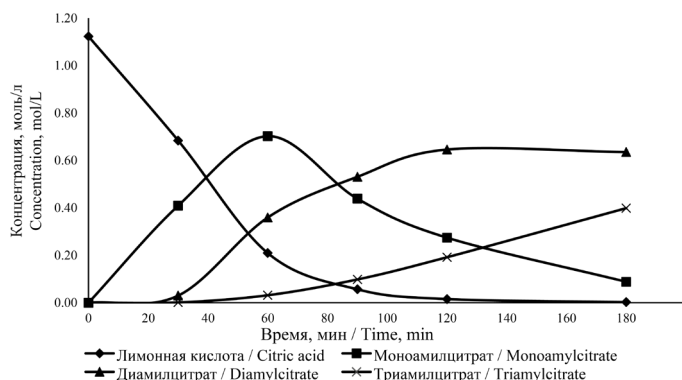


Рис. 2. Этерификация лимонной кислоты в присутствии ортофосфорной кислоты.

Fig. 2. Esterification of citric acid in the presence of orthophosphoric acid.

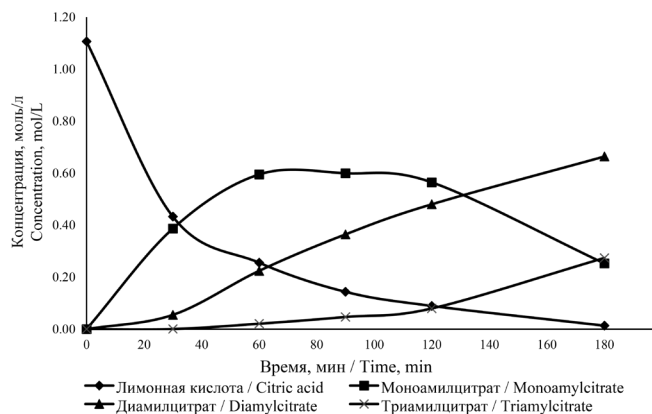


Рис. 3. Этерификация лимонной кислоты в присутствии Амберлист™ 15.

Fig. 3. Esterification of citric acid in the presence of Amberlyst™ 15.

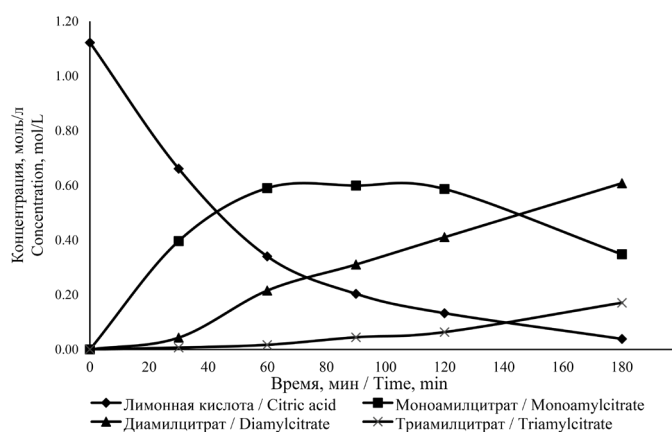


Рис. 4. Этерификация лимонной кислоты в присутствии Амберлист™ 70.

Fig. 4. Esterification of citric acid in the presence of Amberlyst™ 70.

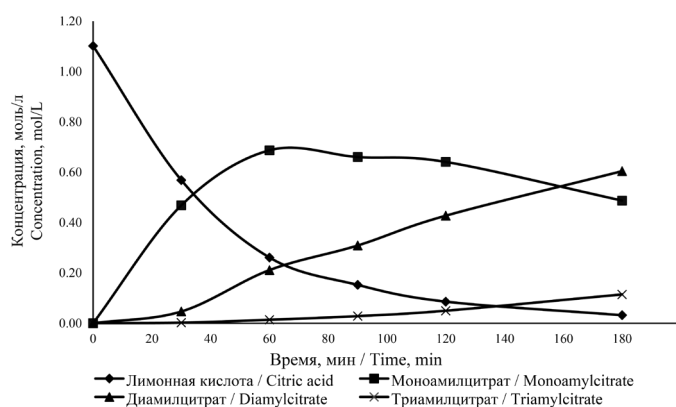


Рис. 5. Этерификация лимонной кислоты в присутствии Тулсион® 66.

Fig. 5. Esterification of citric acid in the presence of TULSION® 66.

Таблица 2. Состав реакционной массы реакции этерификации лимонной кислоты амиловым спиртом при 110 °С, время реакции – 180, 240 и 540 мин с отгоном реакционной воды

Table 2. Composition of the reaction mass of the esterification reaction of citric acid with amyl alcohol at 110 °C, reaction time: 180, 240, and 540 min with the distillation of reaction water

Эксперимент Experiment Выход, % Yield, %	Самокатализ Self-catalysis	Амберлист™ 15 Amberlyst™ 15	Амберлист™ 70 Amberlyst™ 70	Тулсион® 66 TULSION® 66	H ₃ PO ₄
180 мин / 180 min					
Лимонная кислота (ЛК) Citric acid (CA)	5.13	1.10	3.31	2.57	0.21
Моноамилцитрат Monoamyl citrate	30.23	20.99	29.85	39.39	7.85
Диамилцитрат Diamyl citrate	54.17	55.16	52.17	48.82	56.48
Триамилцитрат Triamyl citrate	10.47	22.75	14.67	9.25	35.44
Конверсия по ЛК, % Conversion by CA, %	94.40	98.80	96.50	97.10	99.78
240 мин / 240 min					
ЛК CA	1.52	0.31	0.99	0.85	0
Моноамилцитрат Monoamyl citrate	19.09	8.38	14.53	21.99	2.53
Диамилцитрат Diamyl citrate	58.32	51.55	55.07	56.18	48.20
Триамилцитрат Triamyl citrate	21.07	39.76	29.46	20.98	49.26
Конверсия по ЛК, % Conversion by CA, %	98.42	99.66	98.97	99.14	100
540 мин / 540 min					
ЛК CA	0	0	0	0	0
Моноамилцитрат Monoamyl citrate	0.80	0	0.68	1.07	0
Диамилцитрат Diamyl citrate	32.54	10.32	30.63	25.35	15.74
Триамилцитрат Triamyl citrate	66.66	89.68	68.69	73.58	84.26
Конверсия по ЛК, % Conversion by CA, %	100	100	100	100	100

составляет 50–60% независимо от вида катализа. Этерификация третьей карбоксильной группы в триамилцитрат является лимитирующей; выход триамилцитрата 84–90% достигается за 9 ч (540 мин) только при гомогенном катализе и в присутствии катализатора Амберлист™ 15.

В России получают около 300 тыс. т/год лимонной кислоты из отхода производства сахара – мелассы [15]. Из этого количества лимонной кислоты можно получить около 150 тыс. т/год сложных эфиров лимонной кислоты – триалкилцитратов, из которых наибольшее практическое

значение в качестве пластификатора ПВХ имеют сложные эфиры лимонной кислоты и амилового спирта [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные различия в реакционной способности исследованных сульфокатионитов (Амберлист™ 15, Амберлист™ 70, Тулсион® 66) подтверждают известные теоретические положения, в соответствии с которыми кинетическая псевдогомогенная модель процесса этерификации гидрокислот алифатическими спиртами (в избытке) основывается на законе действующих масс. В связи с этим, скорость реакции будет зависеть от удельной поверхности катализатора, которая для Амберлист™ 15 имеет наибольшее значение по сравнению с Амберлист™ 70 и Тулсион® 66 (м²/г): 53:36:55 соответственно.

По полученным результатам можно предположить, что наиболее эффективной будет установка полунепрерывной азеотропной этерификации лимонной кислоты в избытке спирта с использованием в качестве катализатора сульфокатионита с большой удельной поверхностью.

Вклад авторов

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

Authors' contribution

All authors equally contributed to the research work.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никифорова Т.А., Новицкая И.Б., Минина Т.И. Приоритетные направления развития веществ в технологии пищевой лимонной кислоты. *Пищевая промышленность*. 2010;(5):53–54.
2. Сушкова С.В., Леванова С.В., Глазко И.Л., Александров А.Ю. Этерификация лимонной кислоты алифатическими спиртами C₂–C₅. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(3):28–32. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-3-28-32>
3. Леванова С.В., Красных Е.Л., Моисеева С.В., Сафронов С.П., Глазко Е.Л. Научные и технологические особенности синтеза новых сложноэфирных пластификаторов на основе возобновляемого сырья. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021;64(6):69–75. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216406.6369>
4. Марочкин Д.В., Носков Ю.Г., Крон Т.Е., Карчевская О.Г., Корнеева Г.А. Продукты оксосинтеза в производстве сложных смазочных масел. *Научно-технический вестник ОАО «НК Роснефть»*. 2016;(4):74–80.
5. Xu J., Jiang J., Zuo Z., Li J. Synthesis of tributyl citrate using acid ionic liquid as catalyst. *Process Safety and Environmental Protection*. 2010;88(1):28–30. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2009.11.002>
6. Kolah A.K., Asthana N.S., Vu D.T., Lira C.T., Miller D.J. Triethyl citrate synthesis by reactive distillation. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008;47(4):1017–1025. <https://doi.org/10.1021/ie070279t>

REFERENCES

1. Nikiforova T.A., Novitskaya I.B., Minina T.I. Priority directions of development of food citric acid domestic technology. *Pishchevaya promyshlennost' = Food Industry*. 2010;(5):53–54 (in Russ).
2. Sushkova S.V., Levanova S.V., Glazko I.L., Alexandrov A.Yu. Esterification of citric acid with aliphatic alcohols C₂–C₅. *Tonk. Khim. Technol. = Fine Chem. Technol.* 2017;13(3):28–32. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-3-28-32>
3. Levanova S.V., Krasnykh E.L., Moiseeva S.V., Safronov S.P., Glazko E.L. Scientific and technological features of synthesis of new ester plasticizers based on renewable raw materials. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2021;64(6):69–75 (in Russ.). <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20216406.6369>
4. Marochkin D.V., Noskov Yu.G., Kron T.E., Karchevskaya O.G., Korneeva G.A. Products of oxosynthesis in the production of complex lubricating oils. *Nauchno-Tekhnicheskii Vestnik NK Rosneft*. 2016;(4):74–80 (in Russ.).
5. Xu J., Jiang J., Zuo Z., Li J. Synthesis of tributyl citrate using acid ionic liquid as catalyst. *Process Safety and Environmental Protection*. 2010;88(1):28–30. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2009.11.002>
6. Kolah A.K., Asthana N.S., Vu D.T., Lira C.T., Miller D.J. Triethyl citrate synthesis by reactive distillation. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008;47(4):1017–1025. <https://doi.org/10.1021/ie070279t>

7. Меньщикова А.А., Филатова Е.В., Варламова Е.В., Амирханов И.Р., Язмухамедова И.М., Сучков Ю.Г. Получение пластификаторов на основе янтарной кислоты и спиртов 2-этилгексанола и циклогексанола. *Успехи в химии и хим. технологии*. 2017;31(12/193):66–68.
8. Rahman M., Brazel C.S. The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges. *Prog. Polym. Sci.* 2004;29(12):1223–1248. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.10.001>
9. Сушкова С.В., Леванова С.В., Глазко И.Л., Павлова К.В. Кинетика этерификации лимонной кислоты в производстве триалкилцитратов. *Изв. Вузов. Химия и хим. технология*. 2017;60(2):74–78. <https://doi.org/10.6060/tcct.2017602.5442>
10. Osorio-Pascuas O.M., Santaella M.A., Rodriguez G., Orjuela A. Esterification kinetics of tributyl citrate production using homogeneous and heterogeneous catalysts. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(50):2534–12542. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.5b03608>
11. Bohórquez W.F., Osorio-Pascuas O.M., Santaella M.A., Orjuela A. Homogeneous and heterogeneous catalytic kinetics in the production of triethyl citrate. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2020;59(43):19203–19211. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c03690>
12. Mittal A., Nair S., Deshmukh K. The kinetic comparison study of catalytic esterification of butyric acid and ethanol over amberlyst 15 and Indion – 190 resins. *Int. J. Innovative Res. Sci. Eng. Technol.* 2015;4(7):5860–5867.
13. Tsai Y.-T., Lin M.-mu, Lee M.-J. Kinetics of heterogeneous esterification of glutaric acid with methanol over Amberlyst 35. *J. of Taiwan Ins. of Chem. Eng.* 2011;42(2):271–277. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2010.07.010>
14. Счастливая С.В., Кондратьев Д.Н., Козловский Р.Л., Швеиц В.Ф. Разработка гетерогенно-каталитического способа получения бутиллактиата. *Химическая промышленность сегодня*. 2007;(4):20–25.
15. Маслова Е.В. Анализ и перспективы развития рынка лимонной кислоты. В сб.: *Экономика. Общество. Человек*. Межвузов. сб. науч. трудов. Белгород. гос. технол. ун-т им. В.Г. Шухова; 2014. Т. XXII. С. 108–118.
16. Alhanish A., Ghalia M.A. Developments of biobased plasticizers for compostable polymers in the green packaging applications: A review. *Biotechnol. Prog.* 2021;37(6):e3210. <https://doi.org/10.1002/btpr.3210>
7. Menshchikova A.A., Filatova E.V., Varlamova E.V., Amirkhanov I.R., Yazmukhamedova I.M., Suchkov Yu.G. Production plasticators based on succinic acid and alcohols 2-ethylhexanol and cyclohexanol. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii = Advances in Chemistry and Chemical Technology*. 2017;31(12/193):66–68 (in Russ.).
8. Rahman M., Brazel C.S. The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges. *Prog. Polym. Sci.* 2004;29(12):1223–1248. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2004.10.001>
9. Sushkova S.V., Levanova S.V., Glazko I.L., Pavlova K.V. Kinetics of esterification of citric acid in production of trialkyl citrates. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Tekhnol.* 2017;60(2):74–78 (in Russ.). <https://doi.org/10.6060/tcct.2017602.5442>
10. Osorio-Pascuas O.M., Santaella M.A., Rodriguez G., Orjuela A. Esterification kinetics of tributyl citrate production using homogeneous and heterogeneous catalysts. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015;54(50):2534–12542. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.5b03608>
11. Bohórquez W.F., Osorio-Pascuas O.M., Santaella M.A., Orjuela A. Homogeneous and heterogeneous catalytic kinetics in the production of triethyl citrate. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2020;59(43):19203–19211. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.0c03690>
12. Mittal A., Nair S., Deshmukh K. The kinetic comparison study of catalytic esterification of butyric acid and ethanol over amberlyst 15 and Indion – 190 resins. *Int. J. Innovative Res. Sci. Eng. Technol.* 2015;4(7):5860–5867.
13. Tsai Y.-T., Lin M.-mu, Lee M.-J. Kinetics of heterogeneous esterification of glutaric acid with methanol over Amberlyst 35. *J. of Taiwan Ins. of Chem. Eng.* 2011;42(2):271–277. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2010.07.010>
14. Schastlivaya S.V., Kondratev D.N., Kozlovskii R.L., Shvets V.F. Development of a heterogeneous-catalytic method for obtaining butyl lactate. *Khimicheskaya promyshlennost' segodnya = Chemical Industry Developments*. 2007;(4):20–25 (in Russ.).
15. Maslova E.V. Analysis and prospects of development of citric acid market. In: *Ekonomika. Obshchestvo. Chelovek (Economy. Society. Human)*. Col. of Sci. Works. V.G. Shukhov Belgorod. gos. tekhnol. univ.; 2014. V. XXII. P. 108–118 (in Russ.).
16. Alhanish A., Ghalia M.A. Developments of biobased plasticizers for compostable polymers in the green packaging applications: A review. *Biotechnol. Prog.* 2021;37(6):e3210. <https://doi.org/10.1002/btpr.3210>

Об авторах:

Ширяева Анна Денисовна, магистр, кафедра «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244). E-mail: shiryayeva.100.annet@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3495-8412>

Моисеева Светлана Вячеславовна, к.х.н., доцент кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244). E-mail: sveta_sushkova@mail.ru. Scopus Author ID 57163952300, SPIN-код ПИНЦ 9568-0707, <https://orcid.org/0000-0002-9949-3276>

Леванова Светлана Васильевна, д.х.н., профессор, профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244). E-mail: kinterm@mail.ru. Scopus Author ID 6701876379, ResearcherID D-6065-2014, SPIN-код РИНЦ 4521-0265, <https://orcid.org/0000-0003-2539-8986>

Глазко Илья Леонидович, к.х.н., доцент кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244). E-mail: gla3ko@yandex.ru. Scopus Author ID 6602656909, ResearcherID E-5107-2014, SPIN-код РИНЦ 7964-8477, <https://orcid.org/0000-0001-5421-8775>

About the authors:

Anna D. Shiryaeva, Master, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: shiryaeva.100.annet@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3495-8412>

Svetlana V. Moiseeva, Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: sveta_sushkova@mail.ru. Scopus Author ID 57163952300, RSCI SPIN-code 9568-0707, <https://orcid.org/0000-0002-9949-3276>

Svetlana V. Levanova, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: kinterm@mail.ru. Scopus Author ID 6701876379, ResearcherID D-6065-2014, SPIN-код РИНЦ 4521-0265, <https://orcid.org/0000-0003-2539-8986>

Ilya L. Glazko, Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor, Department of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya ul., Samara, 443100, Russia). E-mail: gla3ko@yandex.ru. Scopus Author ID 6602656909, ResearcherID E-5107-2014, RSCI SPIN-code 7964-8477, <https://orcid.org/0000-0001-5421-8775>

*Поступила: 06.09.2022; получена после доработки: 28.09.2022; принята к опубликованию: 24.11.2022.
The article was submitted: September 06, 2022; approved after reviewing: September 28, 2022; accepted for publication: November 24, 2022.*

БИОХИМИЯ И БИОТЕХНОЛОГИЯ
BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY

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

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-492-503>



УДК 615.014.24:615.015.4

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Исследование биологической активности водорастворимого
комплекса C_{60} /поли-*N*-винилпирролидон**

Н.Ю. Логинова¹, Ю.С. Чесовских^{1,✉}, В.Б. Бородулин^{1,2}

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России, Саратов, 410012 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: Juliachesovskih@gmail.com

Аннотация

Цели. Исследовать биологическую активность водорастворимого производного фуллере-
на – комплекса C_{60} /поли-*N*-винилпирролидона (C_{60} /ПВП) – в условиях *in vitro* и *in vivo*;
изучить влияние комплекса C_{60} /ПВП на активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в усло-
виях *in vitro* и *in vivo*; оценить изменения биохимических показателей сыворотки крови
при введении мышам C_{60} /ПВП *per os*.

Методы. Для определения активности коммерческого препарата ЛДГ и исследова-
ния кинетики данного процесса был использован фотометрический метод Варбурга с
применением стандартной методики. Для оценки влияния поливинилпирролидо-
на (ПВП) и комплекса C_{60} /ПВП на некоторые биохимические показатели *in vivo* было
проведено исследование на двухмесячных самцах белых беспородных мышей весом 20 ± 3 г.
Определение биохимических показателей сыворотки крови проводилось с помощью
полуавтоматического биохимического анализатора по стандартным методикам.

Результаты. Исследовано влияние комплекса C_{60} /ПВП на активность ЛДГ и прове-
дена оценка изменений биохимических показателей сыворотки крови мышей, харак-
теризующих углеводный обмен. Установлено, что комплекс C_{60} /ПВП увеличивает
содержание глюкозы и пировиноградной кислоты, снижает содержание лактата и
активность ЛДГ в сыворотке крови по сравнению с контролем, а также снижает
активность ЛДГ в условиях *in vitro* по типу смешанного ингибирования.

Выводы. Комплексы C_{60} /ПВП и ПВП проявляют биологическую активность в условиях *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что комплекс C_{60} /ПВП является ингибитором ЛДГ смешанного типа в условиях *in vitro*, угнетает активность ЛДГ в условиях *in vivo*, а также способствует снижению концентрации лактата и увеличению концентрации пировиноградной кислоты и глюкозы в сыворотке крови при введении мышам C_{60} /ПВП *per os*. При этом также выявлено ингибирующее действие и ПВП на активность ЛДГ *in vitro* и *in vivo*, причем в условиях *in vivo* ПВП способствует снижению концентрации лактата в крови. Менее выраженное действие комплекса C_{60} /ПВП по сравнению с ПВП может быть связано с тем, что молекулы C_{60} «скрыты» в полостях, образованных в молекулах ПВП.

Ключевые слова: фуллерен, C_{60} , C_{60} /поли-*N*-винилпирролидон, комплекс C_{60} /ПВП, активность ЛДГ, биохимические показатели, биологическая активность

Для цитирования: Логинова Н.Ю., Чесовских Ю.С., Бородулин В.Б. Исследование биологической активности водорастворимого комплекса C_{60} /поли-*N*-винилпирролидон. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(6):492–503. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-492-503>

RESEARCH ARTICLE

Investigation of the biological activity of the water-soluble C_{60} /poly-*N*-vinylpyrrolidone complex

Natalia Yu. Loginova¹, Yulia S. Chesovskikh^{1,✉}, Vladimir B. Borodulin^{1,2}

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, 410012 Russia

²MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: Juliachesovskikh@gmail.com

Abstract

Objectives. The study aimed to investigate the biological activity of the C_{60} /poly-*N*-vinylpyrrolidone (C_{60} /PVP) complex representing a water-soluble fullerene derivative. *In vitro* and *in vivo* techniques were used to analyze the effect of the C_{60} /PVP complex on the activity of lactate dehydrogenase (LDH) and evaluate changes in the biochemical parameters of blood serum when *per os* administered to mice.

Methods. In order to determine the activity of a commercial LDH preparation and study the kinetics of this process, the standard Warburg photometric method was used. To assess the effect of polyvinylpyrrolidone (PVP) and the C_{60} /PVP complex on some biochemical parameters *in vivo*, a study was conducted on two-month-old male white mongrel mice weighing 20 ± 3 g. Determination of biochemical parameters of blood serum was carried out using a semi-automatic biochemical analyzer according to standard methods.

Results. The effect of the C_{60} /PVP complex on LDH activity was studied along with changes in the biochemical parameters of mouse blood serum characterizing carbohydrate metabolism. As well as increasing the glucose and pyruvic acid content, the C_{60} /PVP complex was found to reduce lactate content and LDH activity in blood serum along with *in vitro* LDH activity according to the type of mixed inhibition.

Conclusions. The C_{60} /PVP complex and PVP were shown to exhibit biological activity *in vitro* and *in vivo*. The C_{60} /PVP complex, representing a mixed-type LDH inhibitor, was shown to inhibit LDH activity, as well as contributing to a decrease in lactate concentration and an increase in the concentration of pyruvic acid and glucose in blood serum when administered *per os* to mice. The inhibitory effect of PVP on LDH activity was revealed in both *in vivo* and *in vitro* investigations. *In vivo*, PVP contributes to a decrease in the concentration of lactate in the blood. The less pronounced effect of the C_{60} /PVP complex as compared to PVP alone may be due to the fact that C_{60} molecules are "hidden" in cavities formed in PVP molecules.

Keywords: fullerene, C_{60} , C_{60} /poly-*N*-vinylpyrrolidone, C_{60} /PVP complex, LDH activity, biochemical parameters, biological activity

For citation: Loginova N.Yu., Chesovskikh Yu.S., Borodulin V.B. Investigation of the biological activity of the water-soluble C_{60} /poly-*N*-vinylpyrrolidone complex. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):492–503 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-492-503>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно идет изучение влияния производных фуллерена C_{60} на биообъекты с целью создания на их основе препаратов для медицины и фармакологии. Сегодня широкое использование наноразмерных материалов в различных отраслях промышленности, а также активный поиск областей применения их в медицинской и фармацевтической сфере в качестве вспомогательных средств для диагностики и терапии заболеваний приводит к тому, что взаимодействие человека с такими материалами становится постоянной и неотъемлемой частью жизни. Подобные материалы являются чужеродными и оказывают влияние на организм непосредственно или после взаимодействия с биомолекулами, что может проявляться серьезными изменениями метаболизма. Поэтому одной из задач современных исследований является постоянная оценка потенциальных рисков при взаимодействии с наноматериалами, выявление и оценка их токсических свойств, а также поиск полезных качеств таких материалов.

Исследования последних лет по изучению свойств производных фуллерена C_{60} показали, что некоторые из них способны ингибировать ВИЧ-1 протеазу [1, 2] и проявляют антимикробную [3] и антиоксидантную [4] активности. Также имеются работы, посвященные применению фуллеренов в терапии воспалительных процессов [5]. Очень перспективными, особенно в радиомедицине, считаются производные металлофуллеренов,

содержащие атом металла внутри молекулы; при этом они более стабильны, чем использующиеся хелатные комплексы.

Анализ приведенных в литературе экспериментальных данных показывает, что в целом биологическая активность фуллерена определяется его липофильностью (которая определяет его адгезивность к белкам и липидам, а также мембранотропные свойства), электроноакцепторной активностью (что способствует взаимодействию со свободными радикалами и активными формами кислорода) и способностью к фотовозбуждению (способностью из возбужденного состояния передавать энергию молекуле обычного кислорода и превращать его в синглетный кислород). В ряде работ, проводимых *in vivo* и *in vitro*, была выявлена способность фуллерена предотвращать апоптоз нейронов [6, 7]. В литературе имеются данные о благоприятных эффектах при лечении нейродегенеративных заболеваний с применением фуллеренов и их производных [8].

Установлено, что производные фуллеренов обладают способностью ингибировать цепную реакцию перекисного окисления липидов [6, 7]. Антиоксидантные свойства фуллеренов в большей степени обусловлены системой сопряженных двойных связей, способных принимать дополнительные электроны, например, от свободных радикалов. Одна молекула фуллерена может принимать до 34 метильных радикалов, захватывать и инактивировать супероксиданион-радикалы и гидроксильные радикалы *in vivo* и *in vitro* [7]. Кроме того, использование фуллеренов в качестве

антиоксидантов обусловлено их способностью локализоваться внутри митохондрий и других компартментах, где происходит продукция свободных радикалов. По мнению авторов ряда работ фуллерены являются эффективными нейтропротекторами при некоторых формах склероза, улучшают когнитивные процессы в норме и патологии и представляют большой интерес для разработки терапии болезни Альцгеймера [9, 10].

Анализ имеющихся в литературе данных по изучению биологической активности C_{60} и его производных в экспериментах *in vitro* и *in vivo* выявил, что серьезных токсических эффектов фуллерен C_{60} не проявляет. В отношении немодифицированной формы фуллерена большинством работ доказано отсутствие токсических эффектов. Первые исследования токсичности фуллерена показали [11–13], что ведение мышам фуллерена в дозе 2.5 г/кг не проявляется побочными эффектами у животных при наблюдении в течение длительного периода времени. Имеются данные исследования токсического влияния водной дисперсии C_{60} , стабилизированного крахмалом [14]. Результаты исследований показали, что водная дисперсия C_{60} не проявляет хронической токсичности при интрагастральном введении крысам, также не обнаружено и значимых различий в гематологических и биохимических показателях по сравнению с контролем.

Испытания гидроксидированного фуллерена $C_{60}(OH)_n$ показали, что при его внутрибрюшинном введении мышам и крысам полуметаллическая доза LD_{50} составляла 0.5–2.4 г/кг [15]. При этом авторы работы отметили, что в присутствии гидроксидированной формы фуллерена C_{60} (*in vivo*) происходит снижение активности микросомальных ферментов, в частности снижение активности P_{450} -зависимой монооксигеназы.

Своей сферической структурой фуллерен кардинально отличается от всех известных биогенных молекул, и в физиологической гидрофильной среде неизбежно будет идти его взаимодействие с молекулами, имеющими гидрофобные участки (например, белками, липидами) и, таким образом, его углеродная поверхность практически будет недоступна для распознавания иммунной системой [16–18].

В ходе проведенных исследований по определению токсического влияния было установлено, что сам фуллерен C_{60} не обладает острой токсичностью, а токсические эффекты, которые иногда наблюдаются, связаны с токсическими свойствами органических растворителей, которые используются для приготовления растворов фуллерена [19]. Более детальному изучению механизмов воздействия и механизмов ответа организма в целом

на применение как самого фуллерена, так и его производных мешает низкая растворимость в водной среде.

Одним из растворителей, применяемых в медицинской практике для гидрофобных препаратов, является поливинилпирролидон (ПВП). ПВП является нетоксичным и используется широко в медицинской практике (входит в состав таких лекарственных средств как, например, «гемодез», «энтеродез»). В медицинской практике применяют ПВП, получаемый полимеризацией *N*-винилпирролидона-2. Используется ПВП для пролонгации действия некоторых лекарственных средств, как связующее и стабилизатор при изготовлении таблетированной формы лекарственных препаратов и т.д.

Ранее в литературе уже упоминались биологические исследования данного комплекса. Фуллерены применялись для защиты клеток против действия ультрафиолета [20]. Ультрафиолетовое облучение (320–400 нм) провоцирует образование активных форм кислорода, что приводит к повреждению и гибели клеток кожного покрова у человека. В качестве защиты от подобного окислительного стресса был испытан водорастворимый комплекс C_{60} /поли-*N*-винилпирролидона (C_{60} /ПВП). В этом случае способность фуллерена проникать в глубокие слои эпидермиса кожи человека и устойчивость к окислительной деградации, предотвращают стресс кожи без фотосенсибилизации и цитотоксичности, что делает его более перспективным препаратом, чем аскорбиновая кислота.

В ряде работ было исследовано противовирусное действие и было выявлено, что комплекс C_{60} /ПВП ингибирует репродукцию вирусов гриппа А и В, способен ингибировать репродукцию ДНК-содержащих вирусов, в частности вируса простого герпеса (HSV-1) [21, 22]. В ходе исследований было установлено, что обработка комплексом C_{60} /ПВП вируса гриппа типа А приводит к морфологическим изменениям. Было выявлено присутствие большого количества дефектных вирионов и вирионов с поврежденной «кистью», а также нарушения липидной оболочки. Полученные данные позволяют предположить, что комплекс мешает процессу сборки в цикле репликации вируса и блокирует самонастраивание зрелых вирусных частиц.

В связи с вышеупомянутым, целью данной работы было исследование биологической активности водорастворимого производного фуллерена – комплекса C_{60} /ПВП – в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Для получения водорастворимого производного фуллерена C_{60} /ПВП был использован ранее описанный метод комплексообразования фуллерена C_{60} /ПВП [23] (рис.1).

Данный комплекс растворим в воде и поглощает при 255 и 330 нм. ИК спектр, ν , см^{-1} : 578, 844, 894, 933, 1077, 1227, 1266, 1375, 1490, 1630–1687, 1703, 2127, 2395, 2575, 2922, 3329, 3493, 3800, 3943.

ПВП обладает хорошей растворимостью в воде и содержит в своей структуре полости, близкие по размерам молекулам C_{60} . Полости легко заполняются молекулами фуллерена, образуя водорастворимый комплекс. Исследования проводили для комплекса C_{60} /ПВП (содержание C_{60} в комплексе составляет $\sim 1.6\%$). Было изучено влияние комплекса C_{60} /ПВП на активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условиях *in vitro*, а также оценены изменения биохимических показателей сыровотки крови при введении мышам C_{60} /ПВП *per os*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение активности ЛДГ в модельных опытах *in vitro*

Для определения активности коммерческого препарата ЛДГ и исследования кинетики данного процесса был использован фотометрический метод Варбурга с применением стандартной методики. В работе были использованы растворы фосфатного буфера, пирувата натрия, кофермент-связанного водорода никотинамид-адениндинуклеотида ($\text{НАДН} + \text{H}^+$), ЛДГ (*Sigma-Aldrich*, США). Изменение активности ЛДГ определялось в присутствии раствора ПВП и водного раствора комплекса C_{60} /ПВП, которые являлись опытными образцами и сравнивались с контрольной пробой, не содержащей ПВП и C_{60} /ПВП. Спектры регистрировались на спектрофотометре Specord UV VIS (*Analytik Jena*, Германия) в диапазоне длин волн от 220 нм до 400 нм. Спектрофотометрически определяли максимум поглощения ЛДГ, который соответствовал длине волны 340 нм. Затем в кювету определения последовательно добавлялся пируват

натрия (не поглощает при $\lambda = 340$ нм), раствор ПВП или C_{60} /ПВП и ЛДГ. В ходе реакции измерялось оптическое поглощение через определенные промежутки времени. Активность ЛДГ определялась по уменьшению содержания $\text{НАДН} + \text{H}^+$ (максимум поглощения при длине волны 340 нм) в реакционной смеси в результате энзиматического восстановления пирувата в лактат.

Активность фермента выражалась в наномолях субстрата, превращенного в продукт реакции за 1 мин на 1 мг фермента при температуре 25 °С, оптимальном pH и вычислялась по формуле (1):

$$a = (\Delta A \cdot V) / (\epsilon_{340} \cdot d \cdot V_p) \cdot 10^{-9} \quad (1)$$

где ΔA – изменение оптического поглощения $\text{НАДН} + \text{H}^+$ за 1 мин, отн.ед.; V – конечный объем в кювете после прибавления последнего компонента, мл; ϵ_{340} – коэффициент молярного поглощения $\text{НАДН} + \text{H}^+$ равный $6220 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$; d – толщина слоя исследуемой жидкости, см; V_p – объем раствора фермента, взятого для исследования, мл.

Скорость ферментативной реакции определяли по формуле (2):

$$v = (C_0 - C_{1/2}) / (\tau - \tau_0) \quad (2)$$

где v – скорость ферментативной реакции, $\text{моль} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; C_0 – концентрация $\text{НАДН} + \text{H}^+$ до начала реакции, моль/л ; $C_{1/2}$ – половина от общей концентрации $\text{НАДН} + \text{H}^+$, моль/л ; τ – время, за которое произошло ферментативное окисление 1/2 концентрации $\text{НАДН} + \text{H}^+$ (с); τ_0 – время начала реакции, с.

Анализ влияния ПВП и C_{60} /ПВП оценивался также по изменению константы Михаэлиса–Ментен (K_M). Для определения K_M вычисляли скорость реакции при различных концентрациях субстрата – пирувата натрия.

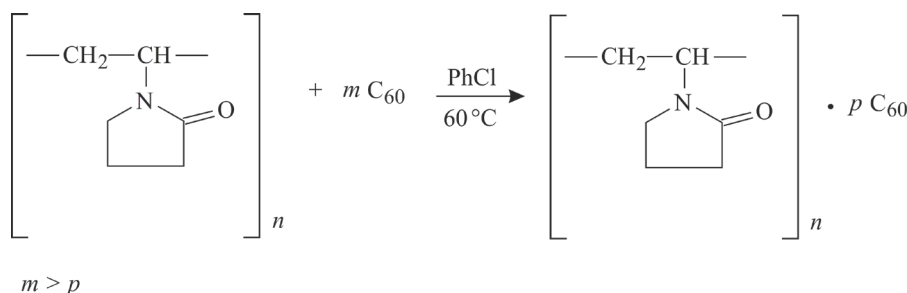


Рис. 1. Схема реакции комплексообразования фуллерена C_{60} с ПВП.

Fig. 1. Scheme of the complexation reaction of fullerene C_{60} polyvinylpyrrolidone (PVP).

Определение биохимических показателей сыворотки крови

Для оценки влияния ПВП и комплекса C_{60} /ПВП на некоторые биохимические показатели *in vivo*, концентрация которых зависит от активности ЛДГ, было проведено исследование на белых беспородных мышях. Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с протоколами Женевской конвенции и принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009)¹ [24].

Контрольные и экспериментальные группы формировали из двухмесячных самцов весом 20 ± 3 г. Мыши находились в стандартных условиях с естественной сменой освещения с соблюдением общевиварийного рациона. У всех животных был свободный доступ к пище и воде. Мыши контрольной группы действию ПВП и C_{60} /ПВП не подвергались. Первая экспериментальная группа получала раствор ПВП, вторая группа – комплекс C_{60} /ПВП. Каждая исследуемая группа мышей состояла из 15 особей. Суточная доза вводимых веществ составляла 0.5 мг/кг. Соединения вводились мышам в виде раствора (100 мкл) в течение 5 дней с использованием зонда. По окончании эксперимента животных декапитировали и проводили анализ биохимических показателей сыворотки крови.

Определение биохимических показателей сыворотки крови проводилось с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Screenmaster (Hospitex Diagnostics, Швейцария), оборудованного термостатом, фотометром и микропроцессором.

Методы являются унифицированными [25].

В работе определялись биохимические показатели: концентрация глюкозы, лактата и пировиноградной кислоты (ПВК), активность ЛДГ.

Определение концентрации глюкозы проводилось глюкозооксидазным методом и измерялось фотометрически при длине волны 500 нм (480–520 нм).

Определение концентрации лактата в сыворотке крови основывалось на превращении лактата

в ПВК и перекись водорода лактатоксидазой; измерение проводилось фотометрически при 546 нм (500–550 нм).

Определение концентрации ПВК в сыворотке крови основывалось на методе Умбрайта и определялось фотометрически при длине волны 430 нм.

Определение активности ЛДГ в сыворотке крови проводилось по методу Варбурга и измерялось фотометрически при длине волны 340 нм.

Для определения всех исследуемых показателей использовались наборы реактивов фирмы Диакон ДС, Россия.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica v7.0.61.0 (StatSoft, США). О достоверности отличий учитываемых показателей контрольной и опытной групп судили по величине t – критерия Стьюдента и p – уровню значимости. При $p \leq 0.05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка влияния комплекса C_{60} /ПВП на протекание углеводного обмена у мышей была проведена на основе данных, полученных в ходе биохимического анализа сыворотки крови.

Основным показателем углеводного обмена является глюкоза, которая присутствует в большинстве органов и тканей. Ее концентрация в крови является результатом протекания процессов гликолиза, глюконеогенеза и гликолиза. Поддержание постоянной концентрации глюкозы в крови – необходимое условие для нормальной жизнедеятельности организма, поскольку глюкоза является главным, а для некоторых тканей и единственным источником энергии в клетке. В организме глюкоза подвергается окислению с образованием ПВК, которая в зависимости от условий окисляется до ацетил-КоА, который вступает в реакции цикла Кребса (аэробные условия), либо восстанавливается до лактата (анаэробные условия). Лактат как продукт анаэробного метаболизма глюкозы поступает в кровь из скелетных мышц, мозга и эритроцитов.

Взаимопревращение ПВК в лактат происходит при участии фермента ЛДГ. ЛДГ обнаруживается во всех тканях животного и человека, особенно сердечной и скелетных мышцах, эритроцитах, печени и почках. В физиологических условиях равновесие реакции, катализируемой ЛДГ, смещено в сторону образования

¹ ГОСТ Р 53434-2009. Национальный стандарт Российской Федерации. *Принципы надлежащей лабораторной практики*. М.: Стандартинформ; 2010. 12 с. [GOST R 53434-2009. National Standard of the Russian Federation. *Principles of good laboratory practice*. Moscow: Standartinform; 2010. 12 p.]

² *Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях*. Женева: ВОЗ; 2007. 188 с. [Prakticheskoe rukovodstvo po biologicheskoi bezopasnosti v laboratornykh usloviyakh (Practical Guide to Biological Safety in the Laboratory). Geneva: VOZ; 2007. 188 p. (in Russ.).]

лактата. Активность этого фермента в сыворотке крови и относительное содержание его изоферментов могут являться важным биохимическим диагностическим тестом при ряде заболеваний. В сыворотке крови активность ЛДГ – чувствительный индикатор гепатоцеллюлярного поражения, изменение активности обычно наблюдается при гепатите, лекарственной интоксикации, циррозе, опухолях травме.

В ходе исследований было выявлено, что комплекс C_{60} /ПВП в два раза увеличивает содержание глюкозы в крови по сравнению с контролем (табл. 1). В свою очередь ПВП не оказывает существенного влияния на изменение уровня глюкозы в крови. Снижение содержания лактата в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой достоверно в случае с комплексом C_{60} /ПВП на 55% и в случае с ПВП на 30%.

Концентрация ПВК в крови мышей под действием ПВП находится в пределах нормы, а при введении комплекса C_{60} /ПВП – увеличена на 27%.

Снижение содержания лактата связано со снижением активности ЛДГ под действием комплекса C_{60} /ПВП на 7% и ПВП на 27% по сравнению с контролем.

Возможной причиной увеличения уровня глюкозы в крови под действием комплекса C_{60} /ПВП может являться нарушение поступления глюкозы внутрь клетки. Это приводит к активации компенсаторных механизмов, в частности, к активации процесса глюконеогенеза, в котором источником для синтеза глюкозы в клетке может служить лактат (в связи с чем его концентрация снижается в крови), при этом лактат под действием фермента

ЛДГ превращается в ПВК – основной источник для синтеза глюкозы, содержание которой увеличилось в крови экспериментальных животных.

Высокий уровень достоверности различий между C_{60} /ПВП и ПВП ($p < 0.01$) позволяет предположить, что влияние, оказываемое на обменные процессы у мышей в присутствии C_{60} /ПВП обусловлено именно фуллереном C_{60} .

Влияние ПВП на углеводный обмен у мышей сводится к снижению уровня лактата и активности ЛДГ. Снижение уровня лактата, вероятно, обусловлено снижением активности ЛДГ, что согласуется с данными, полученными в исследованиях по изучению влияния ПВП и комплекса C_{60} /ПВП на активность ЛДГ в эксперименте *in vitro*.

В ходе работы было выявлено, что исследуемые соединения являются ингибиторами активности ЛДГ, скорость реакции в их присутствии снижается, а константа Михаэлиса–Ментен, напротив, увеличивается (табл. 2 и рис. 2).

Проведенные исследования влияния комплекса C_{60} /ПВП на активность ЛДГ в модельных опытах *in vitro* позволили сделать вывод, что комплекс C_{60} /ПВП оказывает ингибирующее действие на активность ЛДГ. В присутствии комплекса C_{60} /ПВП наблюдается снижение активности ЛДГ на 57.3% по сравнению с контролем, что приводит к снижению катализируемой реакции. В присутствии ПВП в исследуемой системе активность ЛДГ по сравнению с контролем снижена на 70.9%.

Для выявления типа ингибирования в присутствии исследуемых соединений были построены графики Лайнуивера–Бэрка (рис. 4) и Эди–Хофсти (рис. 5).

Таблица 1. Влияние ПВП и C_{60} /ПВП на биохимические показатели сыворотки крови
Table 1. Effect of PVP and C_{60} /PVP on the biochemical parameters of blood serum

Биохимический показатель Biochemical indicator	Контроль Control	ПВП PVP		C_{60} /ПВП C_{60} /PVP		
	$M \pm m$	$M \pm m$	p	$M \pm m$	p	p'
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	7.04 ± 1.08	6.82 ± 0.51	>0.05	14.00 ± 0.94	<0.01	<0.001
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	25.30 ± 0.39	17.64 ± 0.46	<0.001	11.32 ± 0.85	<0.001	<0.001
ПВК, ммоль/л Pyruvic acid, mmol/L	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01	>0.05	0.15 ± 0.01	<0.01	<0.01
ЛДГ, МЕ Lactate dehydrogenase (LDH), IU	2025.25 ± 23.28	1470.00 ± 20.94	<0.001	1892.00 ± 15.60	<0.05	<0.001

Примечание: p – уровень вероятности различий в сравнении с контролем; p' – уровень вероятности различий в сравнении с ПВП. M – среднее значение молярной концентрации; m – доверительный интервал молярной концентрации.

Note: p is the level of probability of differences in comparison with control; p' is level of probability of differences in comparison with PVP. M is the average value of molar concentration; m is the confidence interval of molar concentration.

Таблица 2. Влияние исследуемых соединений на активность ЛДГ
Table 2. Influence of the studied compounds on the LDH activity

Соединение Compound	Концентрация $\times 10^{-2}$, мг/мл Concentration $\times 10^{-2}$, mg/mL	$K_M \times 10^{-2}$, M[S]	$r_{\max} \times 10^{-7}$, моль/л·с $r_{\max} \times 10^{-7}$, mol/L·s	Активность $\times 10^{-11}$, моль/мин Activity $\times 10^{-11}$, mol/min	Активность Activity, %
Контроль Control	—	0.15 ± 0.01	1.34 ± 0.11	0.96 ± 0.10	100
ПВП PVP	2	0.32 ± 0.05	0.90 ± 0.04	0.28 ± 0.04	29.1
C ₆₀ /ПВП C ₆₀ /PVP	2	0.25 ± 0.04	1.14 ± 0.10	0.41 ± 0.01	42.7

Примечание: K_M – константа Михаэлиса–Ментен; $v_{\max}$ – максимальная скорость реакции; $M[S]$ – молярная масса субстрата.
 Note: K_M is the Michaelis–Menten constant; $v_{\max}$ is the maximum reaction rate; $M[S]$ is the substrate molar mass.

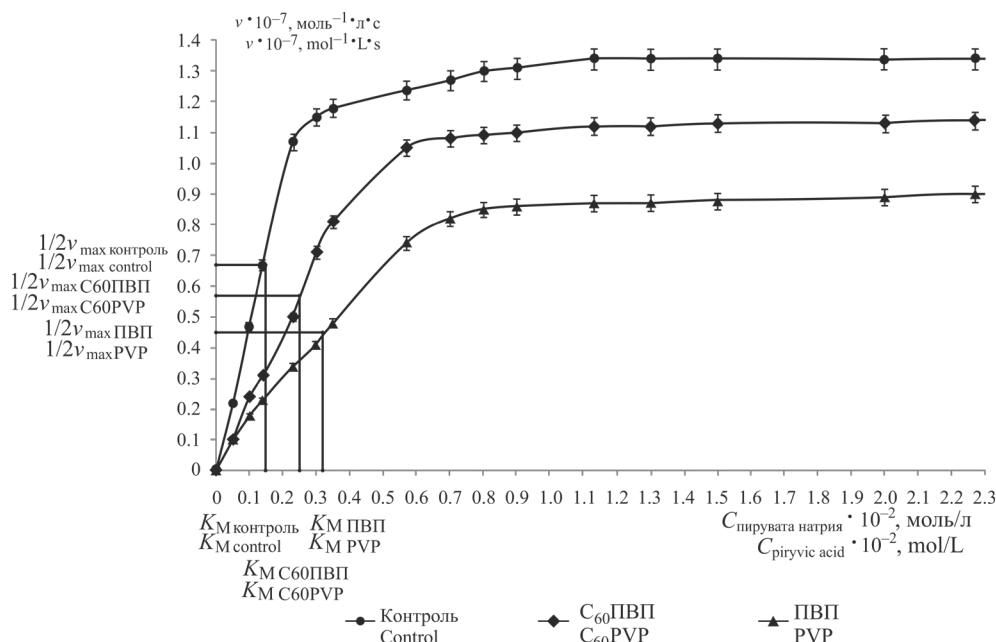


Рис. 2. График зависимости скорости реакции (v) от концентрации субстрата (C) в присутствии исследуемых соединений.
Fig. 2. Graph of the reaction rate (v) versus the substrate concentration (C) in the presence of the compounds under study.

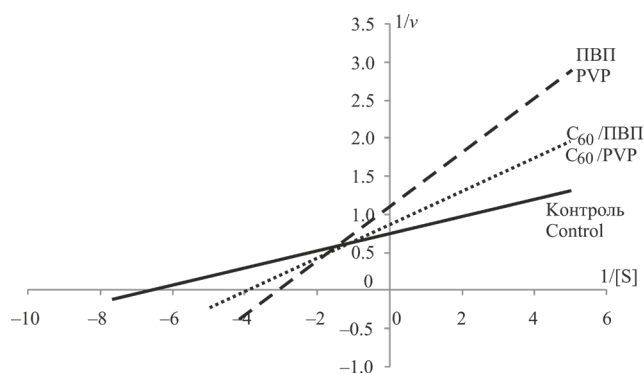


Рис. 3. График Лайнуивера–Бэрка. S – субстрат.
Fig. 3. Lineweaver–Burk graph. S is substrate.

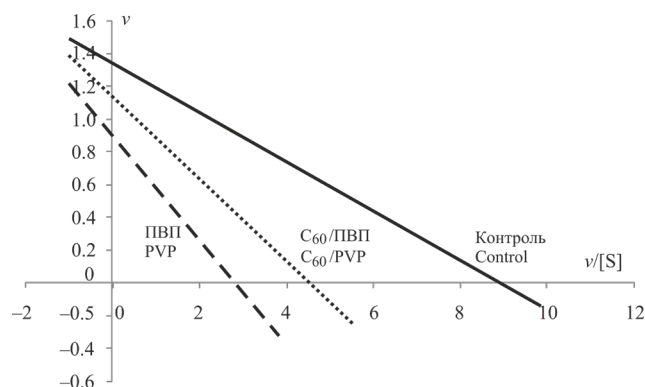


Рис. 4. График Эди–Хофсти.
Fig. 4. Eadie–Hofstee graph.

Снижение максимальной скорости протекания реакции, катализируемой ЛДГ, в присутствии ПВП и C₆₀/ПВП в сочетании с увеличением константы Михаэлиса–Ментен может свидетельствовать об обратимом неконкурентном ингибировании ЛДГ.

Исходя из графиков Лайнуивера–Бэрка и Эди–Хофсти тип ингибирования в присутствии ПВП и комплекса C₆₀/ПВП был определен как смешанный тип ингибирования, при котором снижение $v_{\max}$ сочетается с одновременным увеличением значений K_M . Это означает, что комплекс «фермент-ингибитор» сохраняет частичную активность, т.е. способность к образованию промежуточного тройного комплекса «фермент-ингибитор-субстрат», в котором субстрат подвергается замедленному каталитическому превращению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс C₆₀/ПВП и ПВП проявляют биологическую активность в условиях *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что комплекс C₆₀/ПВП является ингибитором ЛДГ смешанного типа в условиях *in vitro*, угнетает активность ЛДГ в условиях *in vivo*, а также способствует снижению концентрации лактата и увеличению концентрации ПВК и глюкозы в сыворотки крови при введении мышам C₆₀/ПВП *per os*. При этом также выявлено ингибирующее действие и ПВП на активность ЛДГ *in vitro*,

а в условиях *in vivo* ПВП способствует снижению концентрации лактата в крови. Менее выраженное действие комплекса C₆₀/ПВП по сравнению с ПВП может быть связано с тем, что молекулы C₆₀ «скрыты» в полостях, образованных в молекулах ПВП.

Вклад авторов

Н.Ю. Логинова – сбор и обработка материала по производным фуллерена, получение водорастворимого комплекса C₆₀/ПВП, исследование активности ЛДГ в условиях *in vitro*;

Ю.С. Чесовских – сбор и обработка материала по производным фуллерена, проведение исследования биологической активности комплекса C₆₀/ПВП в условиях *in vivo*;

В.Б. Бородулин – научное консультирование на всех этапах работы.

Authors' contributions

N.Yu. Loginova – collecting and processing materials on fullerene derivatives, a water-soluble C₆₀/PVP complex synthesis, and the study of LDH activity under *in vitro* conditions;

Yu.S. Chesovskikh – collecting and processing materials on fullerene derivatives, the biological activity of the C₆₀/PVP complex *in vivo* study;

V.B. Borodulin – scientific consulting at all stages of the work.

Авторы статьи гарантируют отсутствие конфликта интересов.

The authors of the article guarantee the absence of a conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nielsen G., Roursgaard M., Jensen K., *et al.* *In vivo* Biology and Toxicology of Fullerenes and Their Derivatives. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008;103(3):197–208. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00266.x>
2. Shuster D.I., Wilson S.R., Shinazi R.F. Anti-human immunodeficiency virus activity and cytotoxicity of derivatized buckminsterfullerenes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996;6(11):1253–1256. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00210-7](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00210-7)
3. Shinazi R.F., Sijbesma R., Sradanov G., *et al.* Synthesis and virucidal activity of a water-soluble, configurationally stable, derivatized C60 fullerene *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993;37(8):1707–17110. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.8.1707>
4. Bakry R., Vallant R., Najam-ul-Haq M., *et al.* Medicinal applications of fullerenes. *Int. J. Nanomedicine.* 2007;2(4):639–649.

REFERENCES

1. Nielsen G., Roursgaard M., Jensen K., *et al.* *In vivo* Biology and Toxicology of Fullerenes and Their Derivatives. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008;103(3):197–208. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00266.x>
2. Shuster D.I., Wilson S.R., Shinazi R.F. Anti-human immunodeficiency virus activity and cytotoxicity of derivatized buckminsterfullerenes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996;6(11):1253–1256. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00210-7](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00210-7)
3. Shinazi R.F., Sijbesma R., Sradanov G., *et al.* Synthesis and virucidal activity of a water-soluble, configurationally stable, derivatized C60 fullerene *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993;37(8):1707–17110. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.8.1707>
4. Bakry R., Vallant R., Najam-ul-Haq M., *et al.* Medicinal applications of fullerenes. *Int. J. Nanomedicine.* 2007;2(4):639–649.

5. Ворошилов Е.А., Дегтярников В.П., Шуклина А.А. Перспективы применения мягких лекарственных форм с добавлением фуллерена C_{60} в терапии воспалительных процессов. В сб.: *Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Перспективы импортозамещения в России*: Сборник тезисов Пятого юбилейного конгресса с международным участием. СПб.; 2020. С. 63–64.
6. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem.* 1992;59(5):1609–1623. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x>
7. Krustic P.J., Wasserman E., Keizer P.N., *et al.* Radical reactions of C_{60} . *Science.* 1991;254(5035):1183–1185. <https://doi.org/10.1126/science.254.5035.1183>
8. Аверьянова М.О., Куракин Г.Ф., Лопина Н.П., Бордина Г.Е. Перспективы применения фуллеренов и их производных как антиоксидантов. *Modern Science.* 2019;(6–3):11–14.
9. Dugan L.L., *et al.* Fullerene-based antioxidants and neurodegenerative disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2001;7(3):243–246. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00064-X](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00064-X)
10. Podolski I.Y., Podlubnaya Z.A., Kosenko E.A., Mugantseva E.A., Makarova E.G. Effects of hydrated forms of C_{60} fullerene on amyloid β -peptide fibrillization *in vitro* and performance of the cognitive task. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007;7(4–5):1479–1485. <https://doi.org/10.1166/jnn.2007.330>
11. Moussa F., Chretien P., Dubois P., Chuniaud L., Dessante M., Trivin F., Sizaret P.Y., Agafonov V., Ceolin R., Szwarc H., Greugny V., Fabre C., Rassat A. The Influence of C_{60} Powders on Cultured Human Leukocytes. *Full. Sci. Technol.* 2008;3(3):333–342. <https://doi.org/10.1080/153638X9508543788>
12. Moussa F., Trivin F., Ceolin R., Hadchouel M., Sizaret P.Y., Greugny V., Fabre C., Rassat A., Szwarc H. Early effects of C_{60} administration in Swiss mice: A preliminary account for *in vivo* C_{60} toxicity. *Full. Sci. Technol.* 1996;4(1):21–29. <https://doi.org/10.1080/10641229608001534>
13. Baati T., Bourasset F., Gharbi N., Njim L., Abderrabba M., Kerkeni A., Szwarc H., Moussa F. The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of [60]fullerene. *Biomaterials.* 2012;33(19):4936–4946 <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.03.036>
14. Hendrickson O., Fedyunina N., Zherdev A., Solopova O., Sveshnikov P. Dzantiev B. Production of monoclonal antibodies against fullerene C_{60} and development of a fullerene enzyme immunoassay. *Analyst.* 2012;137(1):98–105. <https://doi.org/10.1039/C1AN15745K>
15. Da Ros T., Spalluto G., Prato M. Biological Applications of Fullerene Derivatives: A Brief Overview. *Croatica Chemica Acta.* 2001;74(4):743–755.
16. Belgorodsky B., Fadeev L., Ittah V., Benyamini H., Zelner S., Huppert D., Kotlyar A.B., Gozin M. Formation and characterization of stable human serum albumin-tris-malonic acid [C_{60}]fullerene complex. *Bioconjug. Chem.* 2005;16(5):1058–1062. <https://doi.org/10.1021/bc050103c>
17. Думпис М.А., Николаев Д.Н., Литасова Е.В., Ильин В.В., Брусина М.А., Пиотровский П.Б. Биологическая активность фуллеренов – реалии и перспективы. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2018;16(7):4–20. <https://doi.org/10.17816/RCF1614-20>
18. Benyamini H., Shulman-Peleg A., Wolfson H.J., Belgorodsky B., Fadeev L., Gozin M. Interaction of C_{60} -fullerene and carboxyfullerene with proteins: docking and binding site alignment. *Bioconjug. Chem.* 2006;17(2):378–386. <https://doi.org/10.1021/bc050299g>
5. Voroshilov E.A., Degtyarnikov V.P., Shuklina A.A. Prospects for the use of soft dosage forms with the addition of fullerene C_{60} in the treatment of inflammatory processes. In: *Meditsinskaya pomoshch' pri travmakh. Novoe v organizatsii i tekhnologiyakh. Perspektivy importozameshcheniya v Rossii (Medical care for injuries. New in organization and technology. Prospects for import substitution in Russia)*: Collection of abstracts of the Fifth Anniversary Congress with International Participation. St. Petersburg; 2020. P. 63–64 (in Russ.).
6. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem.* 1992;59(5):1609–1623. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x>
7. Krustic P.J., Wasserman E., Keizer P.N., *et al.* Radical reactions of C_{60} . *Science.* 1991;254(5035):1183–1185. <https://doi.org/10.1126/science.254.5035.1183>
8. Aver'yanova M.O., Kurakin G.F., Lopina N.P., Bordina G.E. Prospects for the use of fullerenes and their derivatives as antioxidants. *Modern Science.* 2019;(6–3):11–14 (in Russ.).
9. Dugan L.L., *et al.* Fullerene-based antioxidants and neurodegenerative disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2001;7(3):243–246. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00064-X](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00064-X)
10. Podolski I.Y., Podlubnaya Z.A., Kosenko E.A., Mugantseva E.A., Makarova E.G. Effects of hydrated forms of C_{60} fullerene on amyloid β -peptide fibrillization *in vitro* and performance of the cognitive task. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2007;7(4–5):1479–1485. <https://doi.org/10.1166/jnn.2007.330>
11. Moussa F., Chretien P., Dubois P., Chuniaud L., Dessante M., Trivin F., Sizaret P.Y., Agafonov V., Ceolin R., Szwarc H., Greugny V., Fabre C., Rassat A. The Influence of C_{60} Powders on Cultured Human Leukocytes. *Full. Sci. Technol.* 2008;3(3):333–342. <https://doi.org/10.1080/153638X9508543788>
12. Moussa F., Trivin F., Ceolin R., Hadchouel M., Sizaret P.Y., Greugny V., Fabre C., Rassat A., Szwarc H. Early effects of C_{60} administration in Swiss mice: A preliminary account for *in vivo* C_{60} toxicity. *Full. Sci. Technol.* 1996;4(1):21–29. <https://doi.org/10.1080/10641229608001534>
13. Baati T., Bourasset F., Gharbi N., Njim L., Abderrabba M., Kerkeni A., Szwarc H., Moussa F. The prolongation of the lifespan of rats by repeated oral administration of [60]fullerene. *Biomaterials.* 2012;33(19):4936–4946. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.03.036>
14. Hendrickson O., Fedyunina N., Zherdev A., Solopova O., Sveshnikov P. Dzantiev B. Production of monoclonal antibodies against fullerene C_{60} and development of a fullerene enzyme immunoassay. *Analyst.* 2012;137(1):98–105. <https://doi.org/10.1039/C1AN15745K>
15. Da Ros T., Spalluto G., Prato M. Biological Applications of Fullerene Derivatives: A Brief Overview. *Croatica Chemica Acta.* 2001;74(4):743–755.
16. Belgorodsky B., Fadeev L., Ittah V., Benyamini H., Zelner S., Huppert D., Kotlyar A. B., Gozin M. Formation and characterization of stable human serum albumin-tris-malonic acid [C_{60}]fullerene complex. *Bioconjug. Chem.* 2005;16(5):1058–1062. <https://doi.org/10.1021/bc050103c>
17. Dumpis M.A., Nikolaev D.N., Litasova E.V., Il'in V.V., Brusina M.A., Piotrovskii P.B. Biological activity of fullerenes – realities and prospects. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii (Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy).* 2018;16(7):4–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF1614-20>

19. Gharbi N., Pressac M., Hadchouel M., Szwarc H., Wilson S.R., Moussa F. [60] Fullerene is a powerful antioxidant *in vivo* with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett.* 2005;5(12):2578–2585. <https://doi.org/10.1021/nl051866b>
20. Xiao L., Takada H., Gan X.H., *et al.* The water-soluble fullerene derivative ‘Radical Sponge®’ exerts cytoprotective action against UVA irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006;16(6):1590–1595. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.12.011>
21. Barzegar A., Naghizadeh E., Zakariazaden M., Azamat J. Molecular dynamics simulation study of the HIV-1 protease inhibit ion using fullerene and new fullerene derivatives of carbon nanostructures. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017;17(7):633–647.
22. Martinez Z.S., Castro E., Seong C.-S., Ceron M.R., Echegoyen L., Llano M. Fullerene derivatives strongly inhibit HIV-1 replication by affecting virus maturation without impairing protease activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;60(10):5731–5741. <https://doi.org/10.1128/AAC.00341-16>
23. Гунькин И.Ф., Целуйкин В.Н., Логинова Н.Ю. Синтез и изучение свойств водорастворимых производных фуллерена C₆₀. *Журн. прикладной химии.* 2006;79(6):1011–1013.
24. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. (ред.). *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях.* М.: Профиль-2С; 2010. 358 с.
25. Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии.* СПб.: Интермедика; 1999. 656 с.
18. Benyamini H., Shulman-Peleg A., Wolfson H.J., Belgorodsky B., Fadeev L., Gozin M. Interaction of C₆₀-fullerene and carboxyfullerene with proteins: docking and binding site alignment. *Bioconjug. Chem.* 2006;17(2):378–386. <https://doi.org/10.1021/bc050299g>
19. Gharbi N., Pressac M., Hadchouel M., Szwarc H., Wilson S.R., Moussa F. [60] Fullerene is a powerful antioxidant *in vivo* with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett.* 2005;5(12):2578–2585. <https://doi.org/10.1021/nl051866b>
20. Xiao L., Takada H., Gan X.H., *et al.* The water-soluble fullerene derivative ‘Radical Sponge®’ exerts cytoprotective action against UVA irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006;16(6):1590–1595. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.12.011>
21. Barzegar A., Naghizadeh E., Zakariazaden M., Azamat J. Molecular dynamics simulation study of the HIV-1 protease inhibit ion using fullerene and new fullerene derivatives of carbon nanostructures. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017;17(7):633–647.
22. Martinez Z.S., Castro E., Seong C.-S., Ceron M.R., Echegoyen L., Llano M. Fullerene derivatives strongly inhibit HIV-1 replication by affecting virus maturation without impairing protease activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;60(10):5731–5741. <https://doi.org/10.1128/AAC.00341-16>
23. Gun'kin I.F., Tseluikin V.N., Loginova N.Yu. Synthesis and properties of water-soluble derivatives of fullerene C₆₀. *Russ. J. Appl. Chem.* 2006;79(6):1001–1004. <https://doi.org/10.1134/S1070427206060243>
[Original Russian Text: Gun'kin I.F., Tseluikin V.N., Loginova N.Yu. Synthesis and properties of water-soluble derivatives of fullerene C₆₀. *Zhurnal Prikladnoi Khimii.* 2006;79(6):1011–1013 (in Russ.).]
24. Karkishchenko N.N., Grachev S.V. (Eds.). *Rukovodstvo po laboratornym zhiivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh (The Guide to Laboratory Animals and Alternative Models in Biomedical Research).* Moscow: Profil'-2S; 2010. 358 p. (in Russ.).
25. Karpishchenko A.I. *Meditinskije laboratornye tekhnologii (Medical Laboratory Technologies).* St. Petersburg: Intermedika; 1999. 656 p. (in Russ.).

Об авторах:

Логинова Наталия Юрьевна, к.х.н., старший преподаватель кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, Россия, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112). E-mail: loginova_nu@mail.ru. SPIN-код РИНЦ 3048-0544, <https://orcid.org/0000-0003-1618-6690>

Чесовских Юлия Сергеевна, к.б.н., старший преподаватель кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, Россия, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112). E-mail: Juliachesovskih@gmail.com. ResearcherID AAD-8570-2021, Scopus Author ID 56613371400, <https://orcid.org/0000-0002-7732-0796>

Бородулин Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (410012, Россия, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112); профессор кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: borodulinvb@mail.ru. ResearcherID AAE-4632-2021, Scopus Author ID 57206159558, SPIN-код РИНЦ 7481-1557, <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>

About the authors:

Natalia Yu. Loginova, Cand. Sci. (Chem.), Senior Lecturer, Department of Biochemistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (112, Bolshaya Kazachya ul., Saratov, 410012, Volga Federal District, Saratov oblast, Russia). E-mail: loginova_nu@mail.ru. RSCI SPIN-code 3048-0544, <https://orcid.org/0000-0003-1618-6690>

Yulia S. Chesovskikh, Cand. Sci. (Biol.), Senior Lecturer, Department of Biochemistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (112, Bolshaya Kazachya ul., Saratov, 410012, Volga Federal District, Saratov oblast, Russia). E-mail: Juliachesovskikh@gmail.com. ResearcherID AAD-8570-2021, Scopus Author ID 56613371400, <https://orcid.org/0000-0002-7732-0796>

Vladimir B. Borodulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biochemistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (112, Bolshaya Kazachya ul., Saratov, 410012, Volga Federal District, Saratov oblast, Russia); Professor, I.P. Alimarin Department of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: borodulinvb@mail.ru. ResearcherID AAE-4632-2021, Scopus Author ID 57206159558, RSCI SPIN-code 7481-1557, <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>

*Поступила: 04.04.2022; получена после доработки: 04.05.2022; принята к опубликованию: 30.11.2022.
The article was submitted: April 04, 2022; approved after reviewing: May 04, 2022; accepted for publication: November 30, 2022.*

**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/10.32362/2410-6593-2022-17-6-504-513>

УДК 677.047.625



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Физико-химические основы переработки растворов
термопластичных полиэфируретанов для прогнозирования
возможности их применения в производстве
волокнисто-пористых композиционных материалов**

Г.М. Коваленко[✉], Е.С. Бокова, Н.В. Евсюкова

Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство),
Москва, 119071 Россия

[✉]Автор для переписки, e-mail: gregoryi84@mail.ru

Аннотация

Цели. Изучить структуру и свойства растворов термопластичных полиэфируретанов (ПЭУ) для прогнозирования возможности их применения в производстве волокнисто-пористых полимерных композиционных материалов и покрытий с заданной структурой и комплексом эксплуатационных свойств, зависящими от области практического применения.

Методы. Состав ПЭУ изучали методом инфракрасной (ИК) спектроскопии с преобразованием Фурье в сочетании с методом многократного нарушенного полного внутреннего отражения и методом дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) с использованием калориметра теплового потока. Вязкость растворов ПЭУ определяли на ротационном вискозиметре.

Результаты. Изучен химический состав ПЭУ и характер образования водородных связей. Анализ ИК спектров демонстрирует практически полную идентичность ПЭУ, синтезированных на основе одного и того же 4,4'-дифенилметандиизоцианата. В исследуемых ПЭУ марок Витур и Desmoran[®], а также Санпрен, можно увидеть, что в области от 1702 до 1730 см⁻¹ присутствуют явно выраженные полосы поглощения, характерные для уретановых группировок, задействованных в образовании

водородных связей. Методом ДСК определены температурные переходы и термостойкость исследуемых ПЭУ. Показано влияние соотношения жестких и гибких блоков, а также характер водородных связей на температуры плавления полимеров. При анализе кривых ДСК, показано, что все исследуемые ПЭУ обладают высокими температурами плавления, находящимися в диапазоне от 159 до 215 °С. Также исследованы температурные зависимости структурной вязкости растворов термопластичных ПЭУ. Установлено, что все растворы имеют минимальную аномалию вязкости, при этом величина логарифма вязкости зависит от химического состава и структуры исходных ПЭУ. Установлено, что аномалия вязкости растворов ПЭУ может быть снижена при повышении температуры.

Выводы. Исследование химического состава, структуры, термических и реологических характеристик термопластичных ПЭУ с позиции их сравнения и сопоставления с широко применяемыми для производства волокнисто-пористых материалов и покрытий растворами ПЭУ марок Санпрен LQ-E-6 и Витур Р 0112 позволяет прогнозировать возможность их использования для производства материалов и покрытий с заранее заданной структурой и комплексом свойств в зависимости от требований и условий эксплуатации готовых изделий.

Ключевые слова: термопластичные полиэфируретаны, растворы полимеров, полимерные пленки, реологические свойства

Для цитирования: Коваленко Г.М., Бокова Е.С., Евсюкова Н.В. Физико-химические основы переработки растворов термопластичных полиэфируретанов для прогнозирования возможности их применения в производстве волокнисто-пористых композиционных материалов. *Тонкие химические технологии.* 2022;17(6):504–513. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-504-513>

RESEARCH ARTICLE

Physicochemical fundamentals of processing solutions of thermoplastic poly(ether urethane)s to obtain fibrous-porous polymer composite materials

Grigory M. Kovalenko[✉], Elena S. Bokova, Natalia V. Evsyukova

A.N. Kosygin Russian State University (Technologies. Design. Art), Moscow, 117997 Russia

[✉]Corresponding author, e-mail: gregoryi84@mail.ru

Abstract

Objectives. To study the structure and properties of solutions of thermoplastic poly(ether urethane)s (PEUs) to inform their potential use in the production of fibrous-porous polymer composite materials with a given structure and set of performance properties depending on the field of practical application.

Methods. The composition of PEUs was studied by attenuated total reflection infrared (ATR-IR) spectroscopy using a program for correcting the spectra on an IR Fourier spectrophotometer, as well by differential scanning calorimetry (DSC) using a heat flow calorimeter. The viscosity of PEU solutions was determined on a rotational viscometer.

Results. The chemical composition of PEUs and the nature of the formation of hydrogen bonds were studied. An analysis of the spectra demonstrates the almost complete identity of the PEUs synthesized from the same 4,4'-diphenylmethane diisocyanate. In the studied PEUs of the Vitur and Desmopan® brands, as well as Sanpren, pronounced absorption bands characteristic of urethane groups involved in the formation of hydrogen bonds are visible in the region from 1702 to 1730 cm^{-1} . The temperature transitions and thermal stability of the investigated PEUs were determined by DSC. The influence of the ratio of rigid and flexible blocks, as well as the nature of hydrogen bonds on the melting temperatures of polymers, was shown. Analysis of the DSC curves demonstrated all the studied PEUs to have high melting points ranging from 159 to 215°C. From the studied temperature dependences of the structural viscosity of thermoplastic PEUs solutions, all solutions were established to have a minimum viscosity anomaly; the value of the logarithm of viscosity depends on the chemical composition and structure of the initial PEUs. It is shown that the viscosity anomaly of PEU solutions can be reduced with increasing temperature.

Conclusions. A comparison of the chemical composition, structure, thermal and rheological characteristics of thermoplastic PEUs with PEU solutions widely used for the production of fibrous-porous materials and coatings of Sanpren LQ-E-6 and Vitur R 0112 grades demonstrates their practicability as production materials and coatings having a predetermined structure and a set of properties depending on the requirements and operating conditions of finished products.

Keywords: poly(ether urethane), polymer solutions, nonwoven substrates, electroforming, phase separation, polymer films

For citation: Kovalenko G.M., Bokova E.S., Evsyukova N.V. Physicochemical fundamentals of processing solutions of thermoplastic poly(ether urethane)s to obtain fibrous-porous polymer composite materials. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):504–513 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-504-513>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно классическим представлениям о производстве изделий из полиэфируретанов (ПЭУ), гибкие полимерные материалы и покрытия на их основе получают по растворной технологии, используя способ фиксации формы удалением растворителя в процессе сушки, либо фазовым разделением в среде нерастворителя. При этом структура материала и его свойства во многом определяются химическим составом исходного ПЭУ,

а также характером структурообразования раствора в зависимости от типа применяемого растворителя, его термодинамической совместимости с полимером и т.д. Все вышеперечисленное составляет теоретическую основу для получения волокнисто-пористых полимерных композиционных материалов с заранее прогнозируемой структурой и комплексом эксплуатационных свойств.

Так, в работах Е.С. Боковой¹, М. Гронковски² и W. Ebabu с соавторами [1] были разработаны

¹ Бокова Е.С. Физико-химические основы и технология модификации растворов полимеров в производстве волокнисто-пористых материалов. Дисс. на соискание уч. ст. д.т.н. М.: МГУДТ; 2007. 467 с. <https://new-disser.ru/avtoreferats/01003409553.pdf> [Bokova E.S. Physicochemical bases and technology of modification of polymer solutions in the production of fibrous-porous materials. Dr. Sci. Thesis (Eng.). Moscow: MGUDT; 2007. 467 p. <https://new-disser.ru/avtoreferats/01003409553.pdf>]

² Гронковски М. Модификация полиуретановых систем гидролизатами коллагена для создания искусственных кож с улучшенными гигиеническими свойствами: дисс. ... канд. техн. наук. М.: МТИЛП; 1990. 244 с. [Grondkovski M. Modifikatsiya poliuretanovykh sistem gidrolizatami kollagena dlya sozdaniya iskusstvennykh kozh s uluchshennymi gigenicheskimi svoistvami (Modification of polyurethane systems with collagen hydrolysates to create artificial leathers with improved hygienic properties). Cand. Sci. Thesis (Eng.). Moscow: MTILP; 1990. 244 p. (in Russ.).]

подходы к направленной модификации растворов ПЭУ с целью создания синтетической кожи с повышенными показателями эксплуатационных свойств. В работах [2, 3] авторами проведено исследование по получению нановолокнистых материалов медицинского назначения методом электроформования из растворов ПЭУ. В работе [4] получены волокнисто-пористые композиты на основе полиуретанов для создания клеточных матриц типа «скаффолды». Авторами работ [3, 5–7] изучена структура, а также физико-механические, оптические и ряд других показателей эксплуатационных свойств термопластичных ПЭУ с целью создания инновационных материалов методом экструзии и 3D-принтинга. Создание защитных покрытий на основе ПЭУ с регулируемым гидрофильно-гидрофобным балансом посвящены исследования в работах [8–10]. В настоящей работе известные подходы к переработке растворов ПЭУ и их направленной модификации использованы применительно к термопластичным ПЭУ российского и иностранного производства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования в работе использованы ПЭУ марок:

– Витур ТМ-1413-85 (НПФ «Витур», Владимир, Россия) – продукт взаимодействия 4,4'-дифенилметандиизоцианата и полиэтиленбутиленгликольадипината при соотношении NCO:OH, равном 1:1, полученный одностадийным синтезом; средняя молекулярная масса полимера – 40000;

– Витур ТМ-0533-90 (НПФ «Витур», Владимир, Россия) – продукт взаимодействия 4,4'-дифенилметандиизоцианата и полиокситетраметилэтиленгликоля при соотношении групп NCO:OH, равном 1:1, полученный одностадийным синтезом; средняя молекулярная масса полимера – 40000;

– ТПУ-2 (НПФ «Витур», Владимир, Россия) – продукт, полученный одностадийным способом на основе полиэтиленгликольадипината, дифенилметандиизоцианата и 1,4-бутандиола при соотношении NCO:OH, равном 1:1; средняя молекулярная масса полимера – 4800;

– Витур ТМ-0333-95 (НПФ «Витур», Владимир, Россия) – продукт взаимодействия 4,4'-дифенилметандиизоцианата и полиокситетраметилэтиленгликоля при соотношении групп NCO:OH, равном 1:1, полученный одностадийным синтезом; средняя молекулярная масса полимера – 4400;

– Desmopan® 385 S (Covestro AG, Leverkusен, Германия) – продукт взаимодействия 4,4'-дифенилметандиизоцианата и полиэтиленбутиленгликольадипината, при соотношении NCO:OH, равном 1:1,

полученный одностадийным синтезом; средняя молекулярная масса полимера – 5700;

– Desmopan® 9873 (Covestro AG, Leverkusен, Германия) – продукт, полученный одностадийным синтезом на основе 4,4'-дифенилметандиизоцианата и полиокситетраметилэтиленгликоля, при соотношении групп NCO:OH, равном 1:1; средняя молекулярная масса полимера – 4500.

В качестве объекта сравнения использовали ПЭУ марки Санпрен LQ-E-6 (Sanyo Chemical, Япония), синтезируемый в виде 30% раствора в диметилформамиде, традиционно применяемый для получения высокопористых материалов и покрытий. ПЭУ получен двухстадийным синтезом на основе полиэтиленгликольадипината и дифенилметандиизоцианата при соотношении NCO:OH, равном 4:1; средняя молекулярная масса полимера – 25000.

Исходя из рецептурных особенностей синтеза полиуретанов, состав и свойства готового продукта, прежде всего, зависят от природы и вида применяемых полиэфиров, диизоцианатов и удлинителей цепи. Согласно данным, приведенным в [11], при синтезе полиуретанов возможны различные варианты варьирования, направленные на получение продуктов с разным соотношением гибких и жестких блоков (индекс NCO/OH), включающие в себя регулирование длины жесткого сегмента, а также изменение гибкости линейной части макромолекулы за счет использования сверхгибких простых полиэфиров или сложных полиэфиров со средней или низкой гибкостью.

В работе состав ПЭУ изучали методом инфракрасной (ИК) спектроскопии с преобразованием Фурье в сочетании с методом многократного нарушенного полного внутреннего отражения (МНПВО) на ИК-Фурье спектрофотометре марки IFS-113V (Bruker, Германия); методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с использованием калориметра теплового потока марки TA 3000 (Mettler, Швейцария). Вязкость растворов ПЭУ определяли на ротационном вискозиметре RN4.1 SE (Rheotest, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ спектров (рис. 1) демонстрирует практически полную идентичность ПЭУ, синтезированных на основе одного и того же 4,4'-дифенилметандиизоцианата, и позволяет выделить основные полосы поглощения, характерные для функциональных групп, входящих в состав ПЭУ. Так интервал 3328–3331 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям групп NH; полоса поглощения в интервале 1800–1728 см⁻¹ характерна для валентных колебаний

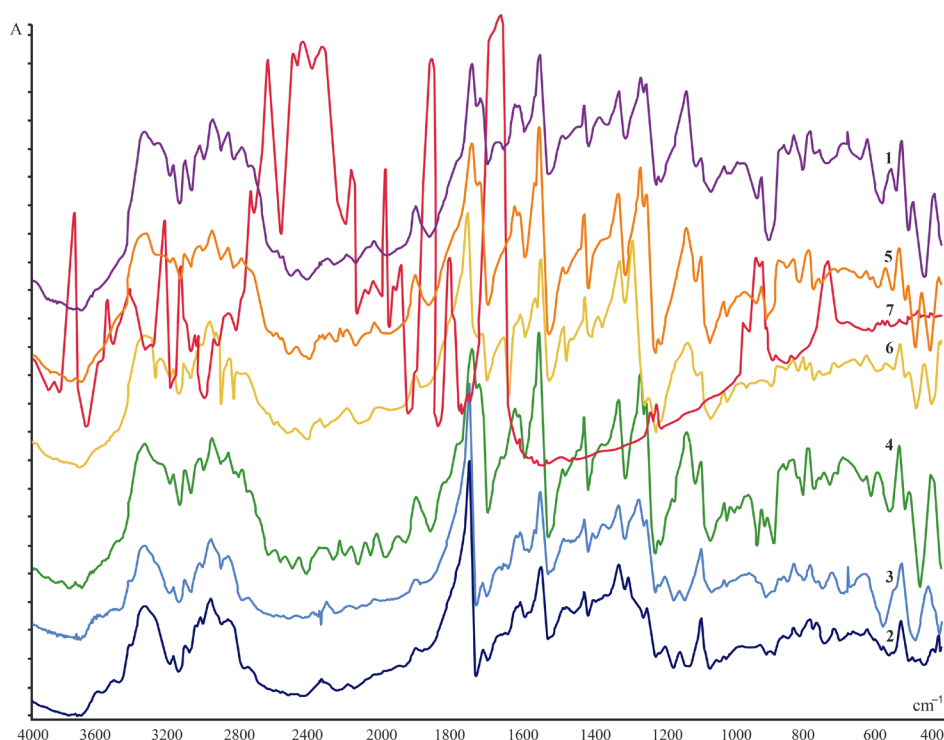


Рис. 1. ИК-спектры пленок на основе растворов ПЭУ марок:

(1) Витур TM-0333-95; (2) Витур TM-1413-85; (3) Desmopan® 385 S; (4) Desmopan® 9873; (5) ТПУ-2; (6) Витур TM-0533-90; (7) Санпрен LQ-E-6.

Fig. 1. Infrared spectra of films based on solutions of poly(ether urethane) brands:

(1) Vitur TM-0333-95; (2) Vitur TM-1413-85; (3) Desmopan® 385 S; (4) Desmopan® 9873; (5) TPU-2; (6) Vitur TM-0533-90; (7) Sanpren LQ-E-6.

группы C=O. Интервал поглощения, характерный для валентных колебаний эфирной группы лежит в пределах от 1300 до 1500 cm^{-1} . Наличие полосы поглощения в области 2800–3200 cm^{-1} характерно для валентных колебаний C–H связей, а узкий интервал поглощения 1450–1460 cm^{-1} отвечает за фенильный радикал в 4,4'-дифенилметандиизоцианате.

Согласно работе [12] полоса поглощения в области 1740 cm^{-1} характерна для уретановой группировки, которая свободна от образования водородных связей (как по группе NH, так и по группе CO), тогда как полосы поглощения в интервале от 1702 до 1730 cm^{-1} соотносятся с колебаниями уретановых групп, включенных в различающиеся по энергиям водородные связи. В исследуемых ПЭУ марок Витур и Desmopan®, а также Санпрен, можно увидеть, что в области от 1702 до 1730 cm^{-1} присутствуют явно выраженные полосы поглощения, характерные для уретановых группировок, задействованных в образовании водородных связей, что согласуется с данными работы [11], объектом исследования в которой являлся ПЭУ на основе 4,4'-дифенилметандиизоцианата.

Наличие водородных связей в ПЭУ предопределяет плотность энергии когезии, то есть силу межмолекулярного взаимодействия, которая в свою

очередь оказывает влияние на температуру плавления ПЭУ. Так в работе [11] было доказано, что внутримолекулярное сближение группировки NH, которая является донором протонов и группы CO, являющейся акцептором, происходит легче, если количество атомов углерода в двух соседних остатках диизоцианата четное. Исходя из этого, если n и m – нечетные, сближение групп NH и CO недостаточно, ПЭУ имеет нерегулярную структуру, межмолекулярное взаимодействие будет слабее, а, следовательно, температура плавления ниже.

В исследуемых ПЭУ, диизоцианат имеет четное количество атомов углерода, что создает более предпочтительные условия для образования водородных связей и должно приводить к увеличению температуры плавления.

На рис. 2 приведены температурные переходы исследуемых ПЭУ, определенные методом ДСК.

Из анализа кривых ДСК видно, что все исследуемые ПЭУ обладают высокими температурами плавления, находящимися в диапазоне от 159 до 215 °C. Вместе с тем, на термограммах ПЭУ марок Desmopan® 9873, Витур TM-0333-95, Витур TM-0533-90 (рис. 3, кривые 1, 4, 6), полученных на основе простых олигоэфиров, имеет место единичный эндопик, характеризующий плавление кристаллической части полимера.

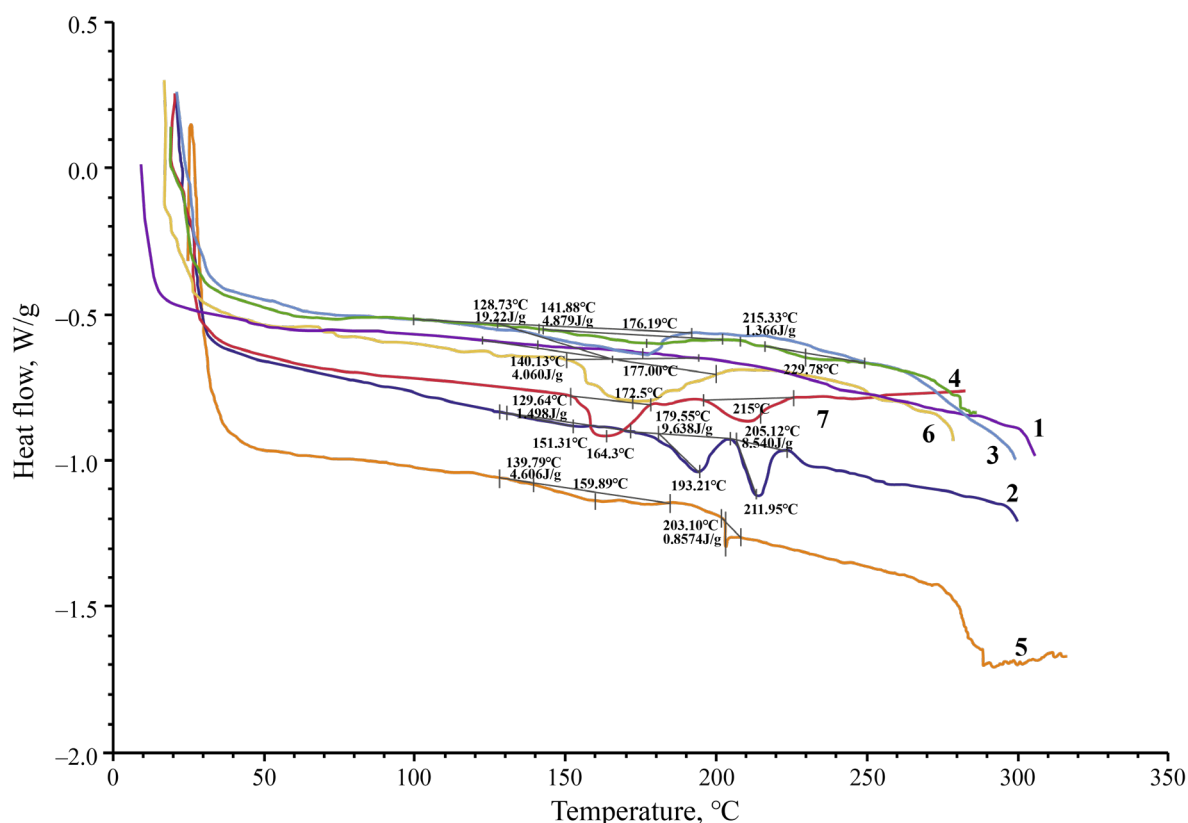


Рис. 2. Кривые ДСК пленок из ПЭУ: (1) Desmopan® 9873; (2) Desmopan® 385 S; (3) ТПУ-2; (4) Витур TM-0333-95; (5) Витур TM-1413-85; (6) Витур TM-0533-90; (7) Санпрен LQ-E-6.

Fig. 2. Differential scanning calorimetry curves of films made of polyesterurethane: (1) Desmopan® 9873; (2) Desmopan® 385 S; (3) TPU-2; (4) Vitur TM-0333-95; (5) Vitur TM-1413-85; (6) Vitur TM-0533-90; (7) Sanpren LQ-E-6.

В ПЭУ, полученных на основе сложных полиэфиров марок Desmopan® 385 S, ТПУ-2; Витур TM-1413-85, Санпрен LQ-E-6, вследствие большей жесткости макромолекул и большему межмолекулярному взаимодействию, кристаллизация проходит хуже, и образуются кристаллиты с разной степенью дефектности, плавление которых происходит в различном интервале температур, поэтому на кривых ДСК присутствуют два эндотипа плавления (рис. 2, кривые 2, 3, 5, 7).

Такое поведение ПЭУ соответствует данным, приведенным в работе [13], где авторы, исследуя температурные переходы в ПЭУ марки перлон U, доказали, что менее совершенные (более дефектные) кристаллические образования плавятся при меньшей температуре, чем менее дефектные. Также присутствие двух интервалов плавления у ПЭУ на основе сложных полиэфиров можно объяснить более выгодными условиями для образования водородных связей, вследствие чего в начале происходит разрушение ассоциатов, стабилизированных Н-связями, а затем плавление кристаллической части полимера.

Исходя из классических представлений о химическом составе ПЭУ, а также многочисленных экспериментальных исследований реакций,

протекающих при его синтезе³, известно, что в состав как линейных, так и пространственно сшитых ПЭУ входят уретановая, мочевиная, простая эфирная, сложноэфирная группа [11], что оказывает влияние на процессы его переработки (растворение, плавление), а также структуру свойства готовых изделий.

Для производства волокнисто-пористых полимерных композиционных материалов и покрытий традиционно используют ПЭУ, синтезированные в виде концентрированных растворов полимера в диметилформамиде (ДМФА). В настоящей работе для решения аналогичных задач, связанных с возможностью волокно- и пленкообразования, использовали термопластичные ПЭУ, переводя их в текучее состояние путем растворения в ДМФА.

³ Грондковски М. Модификация полиуретановых систем гидролизатами коллагена для создания искусственных кож с улучшенными гигиеническими свойствами: дисс. ... канд. техн. наук. М.: МТИЛП; 1990. 244 с. [Grondkovski M. Modifikatsiya poliuretanovykh sistem gidrolizatami kollagena dlya sozdaniya iskusstvennykh kozh s uluchshennymi gigenicheskimi svoistvami (Modification of polyurethane systems with collagen hydrolysates to create artificial leathers with improved hygienic properties). Cand. Sci. Thesis (Eng.). Moscow: MTILP; 1990. 244 p. (in Russ.).]

Одним из показателей, который зависит от химического состава полимера, характеризует его термодинамическое сродство к растворителю, предопределяет процессы структурообразования в растворах и технологические особенности их переработки в готовые изделия, является структурная вязкость.

В работе структурную вязкость растворов ПЭУ определяли на ротационном вискозиметре. Концентрация исследуемых растворов (C , %) составляла 15%, температура (T , °C) эксперимента 20 ± 2 °C и 50 ± 2 °C (рис. 3 и 4).

Из анализа вязкостных кривых видно, что в исследуемом диапазоне скоростей сдвига большинство растворов ведут себя как ньютоновские жидкости и не проявляют эффекта аномалии вязкости, характерного для структурированных полимерных систем. Вместе с тем, для ПЭУ марок ТПУ-2 и Desmopan® 9873 (рис. 3, кривые 4, 5) в диапазоне скоростей сдвига от 2 до 3 с⁻¹ все же наблюдается незначительная аномалия вязкости, которая, по-видимому, связана с образованием большего количества водородных связей, которые разрушаются при более высоких сдвиговых воздействиях.

Значения вязкости ПЭУ марок Витур ТМ-0533-90, ТПУ-2 и Санпрен LQ-E-6 (рис. 3, кривые 1, 3, 4) лежат в области более высоких значений, чем у остальных марок ПЭУ. Согласно литературным данным [13] гибкость цепи макромолекул ПЭУ определяется свойствами олигоэфирного блока.

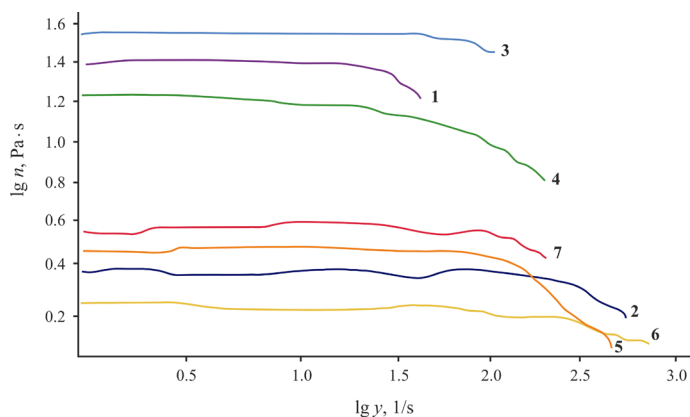


Рис. 3. Зависимость вязкости от скорости сдвига для растворов ПЭУ марки: (1) Витур ТМ-0533-90; (2) Витур ТМ-1413-85; (3) Санпрен LQ-E-6; (4) ТПУ-2; (5) Desmopan® 9873; (6) Desmopan® 385 S; (7) Витур ТМ-0333-95. $C_{p-pa} = 15\%$; $T = 20 \pm 2$ °C.

Fig. 3. Viscosity of shear rate dependence for polyesterurethane solutions of the brand: (1) Vitur TM-0533-90; (2) Vitur TM-1413-85; (3) Sanpren LQ-E-6; (4) TPU-2; (5) Desmopan® 9873; (6) Desmopan® 385 S; (7) Vitur TM-0333-95. $C_{solution} = 15\%$; $T = 20 \pm 2$ °C.

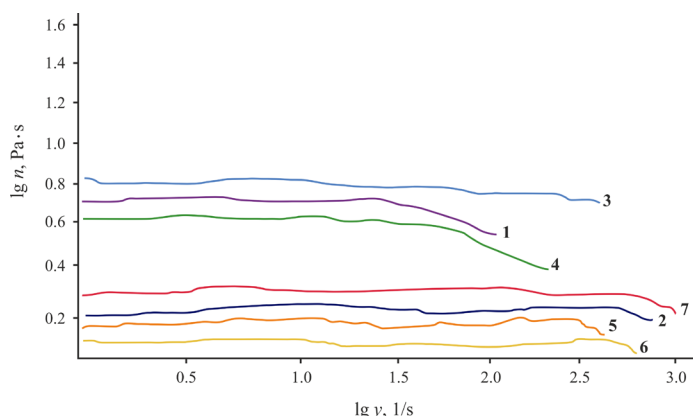


Рис. 4. Зависимость вязкости от скорости сдвига для растворов ПЭУ марки: (1) Витур ТМ-0533-90; (2) Витур ТМ-1413-85; (3) Санпрен LQ-E-6; (4) ТПУ-2; (5) Desmopan® 9873; (6) Desmopan® 385 S; (7) Витур ТМ-0333-95. $C_{p-pa} = 15\%$; $T = 50 \pm 2$ °C.

Fig. 4. Viscosity of shear rate dependence for polyesterurethane solutions of the brand: (1) Vitur TM-0533-90; (2) Vitur TM-1413-85; (3) Sanpren LQ-E-6; (4) TPU-2; (5) Desmopan® 9873; (6) Desmopan® 385 S; (7) Vitur TM-0333-95. $C_{solution} = 15\%$; $T = 50 \pm 2$ °C.

Исходя из данных по внутреннему вращению в органических молекулах [13] можно утверждать, что внутреннее вращение вокруг связи С–О облегчено по сравнению со связью С–С. Таким образом, можно сделать предположение, что ПЭУ, имеющие в макромолекулах гетеросвязи в виде простой эфирной группировки, будут обладать большей гибкостью цепи. Поэтому в растворах ПЭУ, образованных на основе простых олигоэфиров (Desmopan® 9873, Витур ТМ-0333-95, Витур ТМ-0533-90), гидродинамический радиус макромолекулярных клубков будет меньше, а, следовательно, структурная вязкость будет ниже, что подтверждается данными на рис. 3 и 4.

Однако ПЭУ марки Витур ТМ-0533-90, синтезированный на основе простого олигоэфира, имеет значения вязкости почти на порядок выше, чем у остальных марок ПЭУ, имеющих в своем составе также блоки на основе простых полиэфиров (Витур ТМ-0333-95, Desmopan® 9873). По-видимому, это связано с более высокой молекулярной массой Витур ТМ-0533-90, которая составляет 40000, тогда как у Витур ТМ-0333-95 и Desmopan® 9873 она равна 4400 и 4500 соответственно. Несмотря на то, что у всех исследуемых марок ПЭУ индекс NCO/OH равен 1:1, более высокая молекулярная масса Витур ТМ-0333-90 приводит к увеличению вязкости из-за наличия близкорасположенных полярных групп в цепи полимера по сравнению с низкомолекулярными марками ПЭУ Витур ТМ-0333-95 и Desmopan® 9873.

Значения вязкости у ПЭУ марок Витур ТМ-1413-85 и Desmopan® 385 S, синтезированных на основе сложных олигоэфиров, почти на порядок ниже, чем у ПЭУ марок ТПУ-2 и Санпрен LQ-E-6, также полученных на основе сложных полиэфиров адипиновой кислоты. Согласно данным работы [11], полиуретаны, имеющие в составе олигоэфирного блока больше метильных группировок, являются более гибкоцепными, так как сильно взаимодействующие полярные группы будут разделены метильными звеньями, вращение которых не затруднено. Поэтому ПЭУ марок Витур ТМ-1413-85 и Desmopan® 385 S, синтезированные из олигоэфира полиэтиленбутиленгликольадипината, имеют большую гибкость цепи, в отличие от ПЭУ марок ТПУ-2 и Санпрен LQ-E-6, имеющих в своем составе более жесткоцепной полиэтиленгликольадипинат. Вследствие этого растворы ПЭУ марок Витур ТМ-1413-85 и Desmopan® 385 S имеют более низкую вязкость, даже несмотря на то, что молекулярная масса, например, у ПЭУ марки ТПУ-2 значительно ниже, чем у Витур ТМ-1413-85.

Значения структурной вязкости ожидаемо находятся в обратной зависимости от температуры раствора ПЭУ. Повышение температуры приводит к двукратному снижению вязкости, а также нивелирует эффект ее аномалии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе исследованы российские и иностранные термопластичные ПЭУ различных марок в виде растворов в ДМФА для прогнозирования возможности их применения в производстве волокнисто-пористых композиционных материалов и покрытий.

Методом ИК-Фурье спектроскопии с приставкой МНПВО изучен химический состав ПЭУ и характер образования водородных связей. Методом ДСК определены температурные переходы и термостойкость исследуемых ПЭУ.

Показано влияние соотношения жестких и гибких блоков, а также характера водородных связей на температуры плавления полимеров.

Исследованы реологические характеристики растворов термопластичных ПЭУ. Установлено, что все растворы имеют минимальную аномалию вязкости, при этом величина логарифма вязкости зависит от химического состава и структуры исходных ПЭУ.

Исследование химического состава, структуры, термических и реологических характеристик термопластичных ПЭУ с позиции их сравнения и сопоставления с широко применяемыми для производства волокнисто-пористых материалов и покрытий растворами ПЭУ марок Санпрен LQ-E-6 и Витур Р 0112 позволяет прогнозировать возможность их использования для производства материалов и покрытий с заранее заданной структурой и комплексом свойств в зависимости от требований и условий эксплуатации готовых изделий.

Вклад авторов

Г.М. Коваленко – постановка целей и задач исследования, проведение экспериментальных исследований, анализ результатов исследования, написание текста статьи;

Е.С. Бокова – анализ литературы, обобщение результатов исследования, написание выводов по исследованию;

Н.В. Евсюкова – анализ литературы, обработка экспериментальных данных, написание аннотации исследования.

Authors' contributions

G.M. Kovalenko – setting goals and objectives of the study, conducting experimental research, analyzing the results of the study, and writing the text of the article;

E.S. Bokova – literature analysis, summarizing the results of the study, writing conclusions on the study;

N.V. Evsyukova – literature analysis, experimental data processing, writing the abstract of the study.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ebabu W., Hossain Md.I., El-Naggar M.E., Kechi A., Hailemariam S.S., Ahmed F.E. Exploration of Functional Polymers for Cleaner Leather Industry. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2022;32(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s10904-021-02129-4>

REFERENCES

1. Ebabu W., Hossain Md.I., El-Naggar M.E., Kechi A., Hailemariam S.S., Ahmed F.E. Exploration of Functional Polymers for Cleaner Leather Industry. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2022;32(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s10904-021-02129-4>

2. Luketich S.K., Cosentino F.D., Giuseppe M., Menallo G., Nasello G., Livreri P., Wagner W.R., D'Amore A. Engineering in-plane mechanics of electrospun polyurethane scaffolds for cardiovascular tissue applications. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2022;128:105126. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105126>
3. Maleki S., Shamloo A., Kalantarnia F. Tubular TPU/SF nanofibers covered with chitosan-based hydrogels as small-diameter vascular grafts with enhanced mechanical properties. *Sci. Rep.* 2022;12(1):6179. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10264-2>
4. Fathi-Karkan S., Banimohamad-Shotorbani B., Saghati S., Rahbarghazi R., Davaran S. A critical review of fibrous polyurethane-based vascular tissue engineering scaffolds. *J. Biol. Eng.* 2022;16(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00286-9>
5. Ube T., Nakayama R., Ikeda T. Photoinduced Motions of Thermoplastic Polyurethanes Containing Azobenzene Moieties in Main Chains. *Macromolecules.* 2022;55(2):413–420. <http://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c01827>
6. Gumus O.Y., Ilhan R., Canli B.E. Effect of Printing Temperature on Mechanical and Viscoelastic Properties of Ultra-flexible Thermoplastic Polyurethane in Material Extrusion Additive Manufacturing. *J. Mater. Eng. Perform.* 2022;31(5):3679–3687. <http://doi.org/10.1007/s11665-021-06510-9>
7. Yin Z., Yuan F., Zhou D., Li M., Chen X., Liu Y., Xue M., Luo Y., Hong Z., Xie C. Thermal stability, surface wettability and mechanical behavior of highly ordered ZnO-doped thermoplastic polyurethane films with hierarchically porous structures. *J. Appl. Polym. Sci.* 2021;138(38):50989. <https://doi.org/10.1002/app.50989>
8. Sarup R., Sharma M., Behl K., Avasthi D.K., Kumar P., Ojha S., Nigam S., Joshi M. Fabrication of superhydrophobic polyurethane sponge coated with oil sorbent derived from textile sludge for oily wastewater remediation. *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management.* 2022;18:100675. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2022.100675>
9. Chen S., Li S., Ye Z., Zhang Y., Gao S., Rong H., Zhang J., Deng L., Deng L., Dong A. Superhydrophobic and superhydrophilic polyurethane sponge for wound healing. *Chem. Eng. J.* 2022;446(19):136985. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136985>
10. Ji J., Liu N., Ye T., Li X., Zhai H., Zhao S., Liu Y., Liu G., Wei Y., Feng L. Transparent polyurethane coating with synergistically enhanced antibacterial mechanism composed of low surface free energy and biocide. *Chem. Eng. J.* 2022;445:136716. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136716>
11. Жарков В.В., Стриковский А.Г., Вертелецкая Т.Е. Описание схемы ассоциации уретановых групп в эластичных полиэфируретанах на основании анализа контура полосы поглощения Амид I. *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* 1992;34(5):142–147. URL: http://www.polymsci.ru/static/Archive/1992/VMS_1992_T34_5/VMS_1992_T34_5_142-147.pdf
12. Саундерс Дж.Х., Фриш К.К. *Химия полиуретанов*: пер. с англ. М.: Химия; 1968. 470 с.
13. Липатов Ю.С., Керча Ю.Ю., Сергеев Л.М. *Структура и свойства полиуретанов*. Киев: Наукова Думка; 1970. 288 с.
2. Luketich S.K., Cosentino F.D., Giuseppe M., Menallo G., Nasello G., Livreri P., Wagner W.R., D'Amore A. Engineering in-plane mechanics of electrospun polyurethane scaffolds for cardiovascular tissue applications. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2022;128:105126. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105126>
3. Maleki S., Shamloo A., Kalantarnia F. Tubular TPU/SF nanofibers covered with chitosan-based hydrogels as small-diameter vascular grafts with enhanced mechanical properties. *Sci. Rep.* 2022;12(1):6179. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10264-2>
4. Fathi-Karkan S., Banimohamad-Shotorbani B., Saghati S., Rahbarghazi R., Davaran S. A critical review of fibrous polyurethane-based vascular tissue engineering scaffolds. *J. Biol. Eng.* 2022;16(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00286-9>
5. Ube T., Nakayama R., Ikeda T. Photoinduced Motions of Thermoplastic Polyurethanes Containing Azobenzene Moieties in Main Chains. *Macromolecules.* 2022;55(2):413–420. <http://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c01827>
6. Gumus O.Y., Ilhan R., Canli B.E. Effect of Printing Temperature on Mechanical and Viscoelastic Properties of Ultra-flexible Thermoplastic Polyurethane in Material Extrusion Additive Manufacturing. *J. Mater. Eng. Perform.* 2022;31(5):3679–3687. <http://doi.org/10.1007/s11665-021-06510-9>
7. Yin Z., Yuan F., Zhou D., Li M., Chen X., Liu Y., Xue M., Luo Y., Hong Z., Xie C. Thermal stability, surface wettability and mechanical behavior of highly ordered ZnO-doped thermoplastic polyurethane films with hierarchically porous structures. *J. Appl. Polym. Sci.* 2021;138(38):50989. <https://doi.org/10.1002/app.50989>
8. Sarup R., Sharma M., Behl K., Avasthi D.K., Kumar P., Ojha S., Nigam S., Joshi M. Fabrication of superhydrophobic polyurethane sponge coated with oil sorbent derived from textile sludge for oily wastewater remediation. *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management.* 2022;18:100675. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2022.100675>
9. Chen S., Li S., Ye Z., Zhang Y., Gao S., Rong H., Zhang J., Deng L., Deng L., Dong A. Superhydrophobic and superhydrophilic polyurethane sponge for wound healing. *Chem. Eng. J.* 2022;446(19):136985. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136985>
10. Ji J., Liu N., Ye T., Li X., Zhai H., Zhao S., Liu Y., Liu G., Wei Y., Feng L. Transparent polyurethane coating with synergistically enhanced antibacterial mechanism composed of low surface free energy and biocide. *Chem. Eng. J.* 2022;445:136716. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136716>
11. Zharkov V.V., Strikovskii A.G., Verteletskaya T.E. Description of the association scheme of urethane groups in elastic polyurethanes based on the analysis of the Amide I absorption band contour. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya A.* 1992;34(5):142–147. (in Russ.). URL: http://www.polymsci.ru/static/Archive/1992/VMS_1992_T34_5/VMS_1992_T34_5_142-147.pdf
12. Saunders D.K., Frish K.K. *Khimiya poliuretanov (Chemistry of polyurethanes)*: trans. from Engl. Moscow: Khimiya; 1968. 470 p. (in Russ.).
[Saunders J.H., Frish K.C. *Polyurethanes*. Interscience; 1962. 368 p.]
13. Lipatov Yu.S., Kercha Yu.Yu., Sergeev L.M. *Struktura i svoystva polyurethanov (Polyurethane Structure and Properties)*. Kiev: Naukova Dumka; 1970. 288 p. (in Russ.).

Об авторах:

Коваленко Григорий Михайлович, к.т.н., доцент кафедры химии и технологии полимерных материалов и нанокomпозитов, Институт химических технологий и промышленной экологии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» (119071, Россия, Москва, ул. Малая Калужская, д. 1). E-mail: gregoryi84@mail.ru. Scopus Author ID 54788985600, ResearcherID D-5293-2014, SPIN-код РИНЦ 4527-6785, <https://orcid.org/0000-0002-7932-5443>

Бокова Елена Сергеевна, д.т.н., профессор, профессор кафедры химии и технологии полимерных материалов и нанокomпозитов, Институт химических технологий и промышленной экологии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» (119071, Россия, Москва, ул. Малая Калужская, д. 1). E-mail: esbokova@yandex.ru. Scopus Author ID 9277812100, SPIN-код РИНЦ 4025-8186, <https://orcid.org/0000-0001-7769-9639>

Евсюкова Наталья Викторовна, к.т.н., доцент, доцент кафедры химии и технологии полимерных материалов и нанокomпозитов, Институт химических технологий и промышленной экологии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» (119071, Россия, Москва, ул. Малая Калужская д. 1). E-mail: ev.natali@mail.ru. Scopus Author ID 37046937800, SPIN-код РИНЦ 2680-5629, <https://orcid.org/0000-0002-3297-5115>

About the authors:

Grigory M. Kovalenko, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Polymer Materials and Nanocomposites, Institute of Chemical Technology and Industrial Ecology, A.N. Kosygin Russian State University (Technologies. Design. Art) (1, Malaya Kaluzhskaya ul., Moscow, 119071, Russia). E-mail: gregoryi84@mail.ru. Scopus Author ID 54788985600, ResearcherID D-5293-2014, RSCI SPIN-code 4527-6785, <https://orcid.org/0000-0002-7932-5443>

Elena S. Bokova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Department of Chemistry and Technology of Polymer Materials and Nanocomposites, Institute of Chemical Technology and Industrial Ecology, A.N. Kosygin Russian State University (Technologies. Design. Art) (1, Malaya Kaluzhskaya ul., Moscow, 119071, Russia). E-mail: esbokova@yandex.ru. Scopus Author ID 9277812100, RSCI SPIN-code 4025-8186, <https://orcid.org/0000-0001-7769-9639>

Natalia V. Evsyukova, Cand. Sci. (Eng.), Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of Polymer Materials and Nanocomposites, Institute of Chemical Technology and Industrial Ecology A.N. Kosygin Russian State University (Technologies. Design. Art) (1, Malaya Kaluzhskaya ul., Moscow, 119071, Russia). E-mail: ev.natali@mail.ru. Scopus Author ID 37046937800, RSCI SPIN-code 2680-5629, <https://orcid.org/0000-0002-3297-5115>

Поступила: 14.02.2022; получена после доработки: 03.06.2022; принята к опубликованию: 24.11.2022.

The article was submitted: February 14, 2022; approved after reviewing: June 03, 2022; accepted for publication: November 24, 2022.

**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/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>



УДК 541.64:532.73:546.264-31

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

**Современные полимерные композиционные материалы
для костной хирургии: проблемы и перспективы**

П.А.Повернов¹, Л.С. Шибряева^{1,2,✉}, Л.Р. Люсова², А.А. Попов^{1,3}

¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля, Российская академия наук, Москва, 119334 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

³Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Москва, 117997 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru

Аннотация

Цели. Обсуждение основных проблем и перспектив создания современных остеопластических материалов на основе полимерных композиций, используемых для костной хирургии.

Методы. Обзор суммирует научно-исследовательские работы, посвященные созданию материалов, применяемых для костных имплантатов, и их испытанию на практике, анализирует и обобщает данные научных статей по следующим разделам: обоснование использования биоразлагаемых материалов в костной хирургии; закономерности биodeградации и биорепарации костного имплантата; требования, предъявляемые к разлагаемым полимерным композиционным материалам (ПКМ) для биомедицинских применений; обзор полимерных материалов, пригодных для использования в имплантационной практике; влияние модификации ПКМ на структуру и биологическую активность материала в биосредах; влияние вытяжки и термической обработки на молекулярную структуру полиалканоатов.

Результаты. Рассмотрены наиболее перспективные на сегодняшний день биоразлагаемые резорбируемые материалы для репаративной костной хирургии. Сформулированы требования, предъявляемые к данным типам материалов, и дано обоснование их использования с учетом преимуществ по сравнению с традиционными металлическими и керамическими имплантатами. Рассмотрены особенности кинетики и механизма биodeградации имплантатов при их взаимодействии с костными биосредами организма от момента введения имплантата до полного заживления раны. В результате проведенного анализа были установлены

факторы, которые могут повлиять на активность разложения имплантата и методы корректировки скорости разложения и механических характеристик материала, такие как химическая функционализация, создание блок-сополимеров, включение в состав композита волокон и минеральных наполнителей, а также термообработка и вытяжка композита на стадии изготовления. Среди основных факторов было оценено влияние структуры композиционного материала на его биологическую активность при взаимодействии с биосредами. Из полимерных материалов основное внимание уделено наиболее распространенным биодegradируемым, широко используемым в медицине полимерам: полигидроксibuтирату (ПГБ) микробиологического происхождения, полилактиду и другим полимерам на основе полимолочной кислоты, поликапролактону. Рассмотрены их модификации с такими добавками, как гидроксиапатит, хитин и хитозан и бета-трикальций-фосфат. По итогам работы наиболее перспективными оказались материалы на основе ПГБ благодаря его полной биоразлагаемости на нетоксичные для организма продукты (углекислый газ и вода) и хорошей биосовместимости. Тем не менее, существующие композиции на основе ПГБ имеют недостатки, к которым относятся хрупкость, низкая эластичность, нестабильное поведение при высокотемпературном воздействии при переработке, формовании имплантатов, стерилизации и др. Это требует доработки композиций как в плане модификации полимера, так и по составу.

Выводы. В обзоре рассмотрены подходы к достижению свойств материалов, требуемых для совершенных имплантатов. Основными требованиями, предъявляемыми к имплантатам, являются оптимизация времени резорбции остеопластического матрикса, облегчение рассасывания остеопластического матрикса, синхронизированного по времени с процессом регенерации кости. Для достижения этих требований необходимо применять технологии, которые включают модификацию ПКМ путем воздействия на химический состав и структуру; введение наполнителей; использование химической функционализации, ориентационной вытяжки, термической обработки. Успех использования костных материалов на основе биодegradируемых полимеров основан на точном понимании механизма действия различных компонентов композиции для имплантата и строгом соответствии с ужесточающимися нормативными требованиями технологии имплантации.

Ключевые слова: остеопластические материалы, регенеративная медицина, тканевая инженерия, остеогенез, материал для костных имплантатов, биодegradируемые матриксы, полиалканоаты, гидроксиапатит, биоактивность костных имплантатов, молекулярная структура материала для имплантатов

Для цитирования: Повернов П.А., Шибряева Л.С., Люсова Л.Р., Попов А.А. Современные полимерные композиционные материалы для костной хирургии: проблемы и перспективы. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(6):514–536. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>

REVIEW ARTICLE

Modern polymer composite materials for bone surgery: Problems and prospects

Pavel A. Povernov¹, Lyudmila S. Shibryaeva^{1,2,✉}, Ludmila R. Lusova², Anatoliy A. Popov^{1,3}

¹N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

²MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

³G.V. Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, 117997 Russia

✉Corresponding author, e-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru

Abstract

Objectives. To discuss the main problems and prospects of creating modern osteoplastic materials based on polymer compositions used for bone surgery.

Methods. This review summarizes the research works devoted to the creation of materials used for bone implants and issues involved in their practical testing, as well as analyzes and synthesizes data of scientific articles on the following topics: rationale for the use of biodegradable materials in bone surgery; biodegradation and bioreparation bone graft processes; requirements for degradable polymer composite materials (PCMs) for biomedical applications; overview of polymeric materials suitable for use in implant practice; impact of modifications of the PCM on the structure and biological activity of the material in biological media; effect of exhaust and heat treatment on the molecular structure of polyalkanoates.

Results. The most promising biodegradable resorbable materials for reparative bone surgery to date are compared. The requirements for these types of materials are formulated and a rationale for their use is provided that takes into account the advantages over traditional metal and ceramic implants. The features of the kinetics and mechanism of biodegradation of implants in their interaction with the bone biological environment of the body from the moment of implant insertion to complete wound healing are considered. As a result of the analysis, factors that may affect the activity of implant decomposition and methods of adjusting the decomposition rate and mechanical characteristics of the material, such as chemical functionalization, the creation of block copolymers, the inclusion of fibers and mineral fillers in the composite, as well as heat treatment and extraction of the composite at the manufacturing stage, were identified. Among the main factors, the influence of the structure of the composite material on its biological activity during interaction with biological media was evaluated. Of polymer materials, the main attention is paid to the most common biodegradable polymers widely used in medicine: polyhydroxybutyrate (PHB) of microbiological origin, polylactide (PLA) and other polymers based on polylactic acid, polycaprolactone (PCL). The effect of their modification by such additives as hydroxyapatite (HAP), chitin and chitosan, and beta-tricalcium phosphate (β -TCF) is considered. Materials based on PHB are concluded as the most promising due to their complete biodegradability to non-toxic products (carbon dioxide and water) and good biocompatibility. Nevertheless, existing compositions based on PHB are not without disadvantages, which include fragility, low elasticity, unstable behavior under high-temperature exposure during processing, implant molding, sterilization, etc., which requires improvement both in terms of polymer modification and in terms of composition of compositions.

Conclusions. The review considers approaches to achieving the properties of materials required for perfect implants. The main requirements for implants are optimization of the time of resorption of the osteoplastic matrix, facilitating the resorption of the osteoplastic matrix synchronized in time with the process of bone regeneration. To achieve these requirements, it is necessary to apply technologies that include modification of polymer composite materials by affecting the chemical composition and structure; introduction of fillers; use of chemical functionalization, orientation extraction, heat treatment. The success of using bone materials based on biodegradable polymers is based on an accurate understanding of the mechanism of action of various components of the implant composition and strict compliance with the tightening regulatory requirements of implantation technology.

Keywords: osteoplastic materials, regenerative medicine, tissue engineering, osteogenesis, bone implant material, biodegradable matrices, polyalkanoates, hydroxyapatite, bioactivity of bone implants, molecular structure of implant material

For citation: Povernov P.A., Shibryaeva L.S., Lusova L.R., Popov A.A. Modern polymer composite materials for bone surgery: Problems and prospects. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2022;17(6):514–536 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-6-514-536>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицине большое внимание уделяется научным исследованиям, разработкам и производству различных остеопластических (костезамещающих) материалов [1–7]. Эти материалы востребованы в стоматологии, челюстно-лицевой и других направлениях костной хирургии.

Направления применения и условия функционирования имплантатов и эндопротезов, находящихся в контакте с живыми тканями, определяют требования, предъявляемые к природе и качеству материалов, предназначенных для изготовления имплантатов, а также технологиям их изготовления.

Общим требованием, относящимся к свойствам материалов для имплантатов, является наличие остеопластических, остеокондуктивных свойств – способности выступать в роли проводников для прорастания кровеносных сосудов с последующей резорбцией и замещением костной тканью. Остеокондуктивные материалы служат матриксом для образования новой кости в ходе репаративного остеогенеза и обладают способностью направлять рост костной ткани. Для имплантатов необходимы гидрофильные свойства. Оперативные вмешательства в костной хирургии часто связаны с предварительно инфицированными патологическими очагами, нередко хирургическое лечение выполняется в связи с развитием воспалительных осложнений. Важной проблемой является выбор резистентных (устойчивых к воздействию инфекций) материалов, а также материалов, не вызывающих тромбообразования.

Несмотря на высокие результаты в области разработки материалов для костных имплантатов, достигнутые за последние десятилетия, существует ряд нерешенных вопросов.

В обзоре Д.Д. Лыкошина с соавторами [8] показано, что несмотря на участие многих ведущих исследовательских центров разных стран в проведении экспериментальных и клинических исследований остеопластических матриц, а также на подключение значительных материальных и финансовых ресурсов, увеличивающих возможность достижения значительных научно-производственных успехов в области регенеративной медицины, аутотрансплантаты пока что остаются золотым стандартом в клинической практике. При наличии высоких успехов, достигнутых в области разработки остеопластических материалов нового поколения, на практике остается много нерешенных вопросов, основными из которых являются оптимизация времени резорбции остеопластического матрикса, выбор эффективной технологии

для облегчения рассасывания остеопластического матрикса, синхронизированного по времени с процессом регенерации кости.

Учеными ведется поиск материалов и композиций, которые обладали бы остеопластическим действием, и при этом являлись устойчивыми к бактериальным воздействиям. В последнее время диапазон материалов, обладающих вышеуказанными свойствами, сильно расширен за счет применения синтетических материалов, включая биополимеры и биodeградируемые композиции. Биополимерные материалы чаще всего полностью неиммуногенны, могут быть стерилизованы современными медицинскими методами, относительно недорогие в производстве за редкими исключениями и, что является их наиболее ценным преимуществом, могут иметь широкий спектр физико-механических и биохимических свойств благодаря регулированию надмолекулярной и молекулярной структуры полимеров.

Наиболее широкие требования, предъявляемые к материалам для имплантатов, реализуются при применении биodeградируемых композиций. Биodeградируемые полимерные композиционные материалы (ПКМ), предназначенные для создания биорезорбируемых (постепенно растворяющихся в организме) имплантатов, можно назвать сложными инженерными инструментами, из которых конструируются биологические системы. Создание такой системы должно сопровождаться установлением факторов, влияющих на биорезорбируемость. Таким образом возникают проблемы изучения действия исходной морфологии и структуры ПКМ, применяющихся для биорезорбируемых имплантатов, на их свойства и качества. Важным также является вопрос влияния технологических параметров изготовления ПКМ на свойства получаемых из них имплантатов. Для прогнозирования качества получаемых имплантатов важно выявление роли структуры материала в его биологической активности относительно биосред и тканей организма, с которыми предполагается взаимодействие имплантатов, изготовленных из этого материала.

При подборе биodeградируемого материала для биорезорбируемых имплантатов, а также при изготовлении самого протеза возникает ряд технологических проблем. Биоразлагаемые полимерные материалы не обладают необходимой деформационной способностью (эластичностью), что сильно ограничивает возможности их применения в связи с тем, что большинство костей человеческого тела подвергается циклическим нагрузкам, которые постепенно приводят к увеличению концентрации напряжений в микроструктуре изделия, постепенно разрушающих его.

Важно отметить, что иммунный ответ организма на контактирующие с ним биополимерные материалы возникает на всех уровнях – от единичных молекулярных взаимодействий, до комплексного восприятия объемных биофизических свойств, которые координируют реакцию на тканевом и системном уровне.

Важное значение для создания ПКМ имеет остеоиндуктивность имплантата – способность стимулировать остеогенез при его введении в организм, благодаря чему происходит активация клеток-предшественников, индукция их пролиферации и дифференцировки в остеогенные клетки [9]. В связи с этим при разработке материалов для имплантатов возникает проблема формирования такой структурной организации ПКМ, которая способствует обрастанию имплантата клетками организма, чего можно достигнуть, создавая пористую морфологию (рис. 1) [9]. При этом требуется формирование определенной пористости – объема в материале, занимаемого пораами, придания им необходимого вида (изолированные или совмещенные поры), индивидуальной формы и размеров.

Методом достижения остеогенеза также является использование минеральных или органических наполнителей, лекарственных препаратов, обладающих способностью инициировать рост и развитие клеток [10–14], причем наличие пор усиливает эту способность благодаря сорбции препаратов на внутренней поверхности пор.

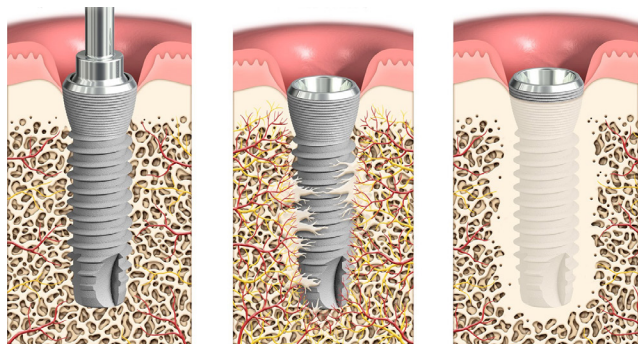


Рис. 1. Обрастание костных имплантатов клетками живого организма – остеогенез [9].

Fig. 1. Overgrowth of bone implants with cells of a living organism – osteogenesis [9].

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ В КОСТНОЙ ХИРУРГИИ

Биополимерные композиты находят широкое применение в дентальной имплантационной хирургии и стоматологии. При этом имплантация биоразлагаемых полимерных композиций для лечения костных травм, дефектов и переломов пока

еще значительно ограничена в виду сложности достижения требуемого уровня биорезорбируемости и остеоиндуктивности имплантатов, изготовленных из этих материалов, а также вследствие недостаточной базы исследований по поведению имплантатов, помещенных в живой организм и прибывающих там в течение длительного времени (рис. 2) [15].



Рис. 2. Рентгенография дистальной области бедренной кости кошек, где было имплантировано 70% полигидроксibuтирата (ПГБ) и 30% композита гидроксиапатита (ГА). Стрелкой обозначено уменьшение радиопрозрачной линии вокруг импланта с течением времени. (А) Время оценки через 30 дней; (В) время оценки через 60 дней; (С) время оценки через 90 дней [15].

Fig. 2. Radiography of the distal femoral region of cats, where 70% of polyhydroxybutyrate (PHB) and 30% of hydroxyapatite (HA) composite were implanted. The arrow indicates the decrease in the radiotransparent line around the implant over time. (A) Evaluation time in 30 days; (B) evaluation time in 60 days; (C) evaluation time in 90 days [15].

В основе механизма взаимодействия имплантата и организма лежат процессы, происходящие на границе раздела «кость–имплантат». Характер взаимодействия между живыми клетками кости и макромолекулами полимерного материала-имплантата на данной границе определяют свойства, такие как биосовместимость, коррозионная стойкость и цитотоксичность (рис. 3) [15].

Как установлено в работах [16, 17], такое взаимодействие зависит от топографии поверхности, объемного состава и морфологии имплантата. Поверхность имплантата должна быть способна индуцировать непосредственный контакт и функциональную связь между имплантатом и костной тканью, на которую осуществляется нагрузка (остеоинтеграцию) независимо от области расположения, плотности кости и ее количества [18]. После установки имплантата область контакта немедленно обеспечивает необходимую стабильность за счет трения и механических сил блокировки между костными трабекулами и поверхностью резьбы имплантата, что приводит к развитию новой кости, которая заменяет кость вокруг имплантата [2].

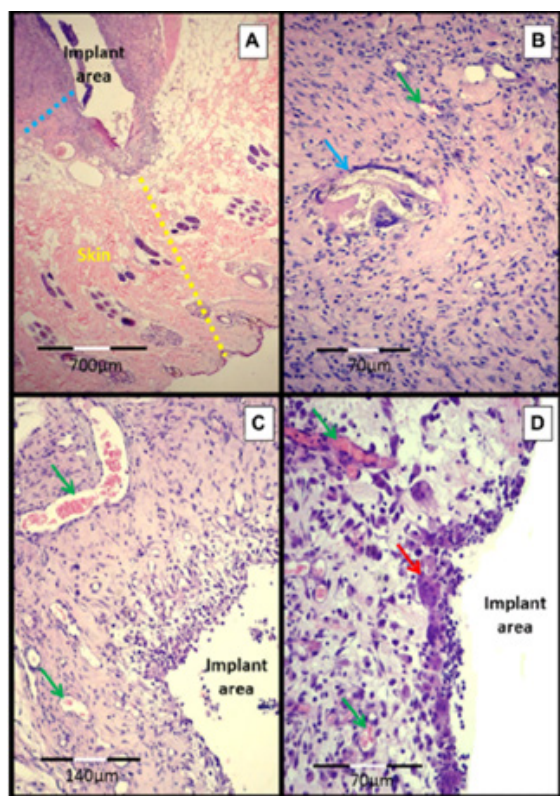


Рис. 3. Ортопедический имплантат из композита, содержащего ПГБ и ГА. Микрофотография интерфейса подкожного имплантата через 45 дней после экспериментальной операции по имплантации композита 70% ПГБ + 30% ГА в подкожную клетчатку кошек. (А) Кожа (желтая пунктирная линия), подкожная клетчатка и фиброзная капсула или имплантат (синяя пунктирная линия). (В) Фиброзная капсула в большей детализации, показывающая биоматериал (двулучепреломляющий внешний вид) в стороне гигантской клетки (синяя стрелка), зеленая стрелка указывает на сосуд. (С) Фиброзная капсула с интенсивной неоваскуляризацией (зеленые стрелки) и (D) многоядерными гигантскими клетками (красная стрелка) [15].

Fig. 3. Orthopedic implant made of a composite containing PHB and HA. Microphotography of the interface of a subcutaneous implant 45 days after an experimental operation to implant a composite of 70% PHB + 30% HA into the subcutaneous tissue of cats. (A) Skin (yellow dotted line) subcutaneous tissue and fibrous capsule or implant (blue dotted line) (B) Fibrous capsule in greater detail, showing the biomaterial (birefringent appearance) towards the giant cell (blue arrow), the green arrow points to the vessel. (C) Fibrous capsule with intensive neovascularization (green arrows) and (D) multinucleated giant cells (red arrow) [15].

Важно отметить, что современные металлические композиты придают имплантатам необходимую прочность и износостойкость, но имеют большой недостаток, связанный с разницей

градиентов модулей упругости на границе с костью, приводящий к травмированию тканей во время передачи имплантатом окклюзионной нагрузки [3]. Для керамических изделий на основе ZrO_2 и TiO_2 имеются исследования схожей проблемы, вызванной высоким модулем упругости диоксида циркония, что может привести к разрушению костной ткани [4]. Применение полимерных материалов позволяет избавиться от данного недостатка и привнести ряд дополнительных преимуществ, связанных с биорезорбируемостью и остеоинтеграцией материала.

В процессе остеоинтеграции костно-замещающего изделия взаимодействие между материалом имплантата и костной тканью должно обеспечить формирование фиброзной ткани вокруг поверхности ПКМ, что приведет к структурной стабильности [5]. Достижение такого состояния в полной мере зачастую невозможно, т.к. существует большое количество переменных факторов, влияющих на данный процесс, среди которых можно выделить поверхностные характеристики имплантата, состояние поврежденной костной ткани, наличие бактериального заражения и механические нагрузки, оказываемые на систему «кость–имплантат» [2].

Для более полного понимания требований, предъявляемых к биополимерным материалам и необходимым характеристикам этих материалов, следует установить закономерности, по которым происходит биодеградация и интеграция материала в организме, а также понять особенности процесса остеогенеза в условиях введенного в травмированную область организма инородного тела и его постепенного разрушения под действием биосред (рис. 3) [8].

ЗАКОНОМЕРНОСТИ БИОДЕГРАДАЦИИ И БИОРЕПАРАЦИИ КОСТНОГО ИМПЛАНТАТА

Кость является одной из немногих тканей, перелом которой может зажить без образования фиброзного рубца. Перелом происходит из-за превышения пределов прочности на растяжение и деформации. Новое формирование костного материала в процессе заживления перелома зависит от размера зазора в месте перелома [19]. Применение полимерных материалов для имплантатов зависит от индивидуальных особенностей организма, вида травмы и механизма имплантации. При этом необходимо различать два вида остеогенеза – контактный и дистантный. При контактном остеогенезе происходит образование костной ткани непосредственно на поверхности имплантируемого изделия [13]. При дистантном остеогенезе

происходит регенерация костной ткани вокруг имплантата, т.е. новая костная ткань распространяется от поверхности непораженного костного участка к имплантату [13]. В данных процессах участвуют мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), которые способны дифференцироваться в костную (остеобласты) либо хрящевую (хондроциты) ткань.

Роль полимерного материала (скаффолда) заключается в том, чтобы быть носителем различных факторов роста (морфогенетических белков, стимулирующих минерализацию костной ткани, факторов роста фибробластов, усиливающих пролиферацию остеобластов, ростовых пептидов, стимулирующих васкуляризацию внутреннего объема имплантата и т.д.) и не вызывать отторжения организмом [20]. Основополагающая характеристика имплантата – динамика его биодеградации и механизм процесса. Прочностное взаимодействие имплантата и кости на всех этапах заживления, начиная от времени имплантации и до завершения фазы ремоделирования кости, должно отвечать одному основному принципу – суммарная прочность системы «кость–имплантат» в любой момент времени должна быть не ниже итоговой целевой прочности кости после заживления [21]. Однако, если говорить о стабильности системы «кость–имплантат», то по исследованиям в дентальной имплантологии [13, 18, 22, 23] суммарная стабильность изменяется V-образно и в середине цикла заживления может падать до 55–65% от целевого показателя за счет более интенсивного снижения первичной стабильности из-за резорбции кости в тех местах, где витки имплантата оказывают давление на костные трабекулы, что вызывает гибель остеоцитов. Вторичная стабильность (образование новой костной ткани на поверхности имплантата) при этом растет, но в интервале от 15 до 40 дней после имплантации рост вторичной стабильности отстает от падения первичной, вследствие чего общая стабильность падает до указанных выше значений.

Ожидается, что имплантат не разрушится полностью через три фазы до полного заживления перелома. Но при этом имплантат должен полностью рассосаться в течение 3–6 месяцев после заживления для исключения негативной ответной реакции организма на инородное тело. Важно, что в случае костных имплантатов речь идет об индивидуальных конструкциях определенной формы, размера и прочности, от которых зависят особенности процесса биодеградации композиции и возможность регулирования скорости разложения на стадии получения полимерного материала, например, при последующей 3D-печати [21, 24].

Биодеградация имплантата, находящегося в контакте с живыми клетками организма, является

сложным многоэтапным процессом, включающим ряд физических стадий и химических реакций:

- растворение полимера;
- ионизацию ионогенных групп, имеющихся в макромолекулах полимера;
- ионизацию ионогенных групп, образующихся в ходе реакций деструкции и гидролиза макромолекул полимера;
- разрушение полимер–полимерных комплексов;
- гидролиз макромолекул полимера;
- растворение продуктов реакций распада в полимерной матрице [25].

Процесс биодеградации ПКМ в организме можно постадийно разделить на два механизма: деградация материала во внешней диффузионно-кинетической области (разрушение поверхности полимера); распространение деградации с поверхности в объем полимерной матрицы. Важно, что на поверхностную и объемную деградацию полимера влияют различные факторы.

При разрушении внешней области имплантата ключевую роль играет химическое строение материала, его морфология, форма и размеры частиц дисперсной фазы (наполнителя), характер пор и степень пористости материала, а также наличие перфорации имплантата [25, 26].

На проникающую способность биодеградации влияет степень набухания полимера в биосредах, с которыми происходит контакт (кровь, лимфа, синовиальная жидкость). Кроме того, играет роль относительная скорость проникновения биосред в материал вследствие его набухания по сравнению со скоростью распада поверхностного слоя. В данном случае играют роль диффузионные параметры переноса биосред, обусловленные структурой материала и его хемостойкостью. Так, если степень набухания высокая, то внешний слой полимера не успевает деградировать, и биологическая среда проникает в объем, что приводит к постепенной деградации внутренних слоев. В таком случае имеет место явление трещинообразования вследствие разрыва напряженных связей в макромолекулах на поверхности полимера и последующего механического разрушения слоев композита, нарушающее целостность имплантата и снижающее его механические характеристики [25, 27], а также приводящее к ускорению объемной деструкции имплантата в целом.

Контроль степени набухания полимерного композита играет большую роль при изготовлении костных имплантационных материалов, т.к. помимо нестабильных прочностных свойств при высокой набухаемости возникает проблема «засорения» подлежащего репарации участка механически разрушенными, но не разложившимися химически фрагментами материала имплантата. Так, чем выше

степень кристалличности кристаллизующихся полимеров в объеме, тем ниже их степень набухаемости в воде, а значит ниже и степень проникновения ферментов, способствующих деградации, в матрицу полимера [28].

В большинстве случаев разрушение материала в поверхностном слое происходит за счет гидролиза и ферментативных реакций¹ [29]. Данная стадия является неклеточной биodeградацией, приводящей к образованию микротрещин в материале, деформации изделия и формированию макротрещин различных форм и размеров.

Степень разрушения ПКМ определяется составом, химической природой и строением компонентов и наиболее заметно проявляется в областях с гидрофильными участками макромолекул в связи с их более активным гидролизом. Со временем внешний слой становится более рыхлым в связи с образованием объемных микроканалов. Например, в работе [30] создание композита полигидроксibuтирата (ПГБ) с поливиниловым спиртом (ПВС), обладающим гидрофильными свойствами, позволило регулировать влагопроницаемость материала путем изменения концентрации ПВС. При этом, хотя такая структура способствует более активному проникновению биосред в объем изделия, создается благоприятная обстановка для расщепления водорастворимых фрагментов макромолекул уже за пределами имплантата. Через сеть микроканалов отщепленные фрагменты могут выйти в биологическую среду, в которой будет происходить их дальнейшее химическое расщепление на безвредные для организма молекулы под действием, в основном, уже ферментативного гидролиза.

Стоит заметить, что гидрофилизация полимеров является одним из методов их модификации и может проводиться плазмохимической обработкой в атмосфере воздуха или чистого кислорода [31], при которой происходит окисление поверхностного слоя полимерного материала за счет образования полярных групп, содержащих кислород (гидроксильных, карбонильных, карбоксильных и др.). Такое воздействие приводит к увеличению адгезионных свойств материалов.

Помимо этого, гидрофилизация может быть произведена обработкой другими химическими процессами: сульфированием, хлорсульфированием, травлением в органических растворителях. При обработке

растворителем происходит разрыхление поверхностного слоя полимера посредством его набухания, приводящего к ослаблению межмолекулярных связей между цепями полимера в приповерхностном слое [30].

После достаточного разрыхления внешнего слоя имплантата начинается процесс клеточной деструкции под действием моноцитарных фагоцитов. Данные клетки после созревания в макрофаги могут концентрироваться на такой частично деградировавшей поверхности, трансформироваться в эпителиоидные клеточные гранулемы и коагулировать в клетки Пирогова–Лангханса [10].

Клетки Пирогова–Лангханса – это гигантские многоядерные клетки, образующиеся из эпителиоидных клеток при их слиянии или при пролиферации макрофагов. Данные клетки могут затягивать в свой внутренний объем достаточно крупные макромолекулы, обволакивать их клеточной мембраной и перерабатывать их за счет лизосом и митохондрий. Начало процесса клеточной деструкции и его динамика характеризуются размерами отщепленных фрагментов макромолекул, степенью неоднородности поверхности имплантата и размером выступающих разрыхленных фрагментов. Так, считается, что достаточным размером таких фрагментов для активного включения фагоцитарного ферментативного гидролиза является длина фрагментов 20–30 мкм. Фотодеструкция биоразлагаемых полимеров (например, в ходе предварительной обработки имплантата) может повысить степень кристалличности поверхности, что приведет к снижению начальной скорости ферментативной деструкции и уменьшению необходимой для ее начала длины фрагментов [32]. В другом исследовании [33] было показано, что на скорость разложения ПГБ ферментами значительно влияет молекулярная масса полимера и температура деструкции. Для температуры человеческого тела (37 °C) при молекулярной массе 150 кДа за 3 месяца потеря массы составила 12%, а для высокомолекулярного ПГБ (300–1000 кДа) лишь 2%. Следовательно, варьирование молекулярной массы полимерной матрицы также может значительно влиять на скорость биоразложения.

Продукты внутриклеточного распада в зависимости от их состава могут усваиваться данными клетками, либо выводиться в кровеносную систему.

При достаточном уровне биосовместимости полимера иммунный ответ через некоторое время (5–15 дней) ослабевает, в связи с чем приток макрофагов в месте локализации имплантата уменьшается. Фибробласты начинают образовывать тканевую капсулу. Рыхлая соединительная ткань внедряется в микротрещины имплантата, после чего следует этап васкуляризации матрицы и прорастание нервных окончаний.

¹ Белозёров М.Н. *Оценка остеопластических свойств различных биокomпозиционных материалов для заполнения дефектов челюстей*: дисс. ... канд. мед наук. М.; 2004. 125 с. [Belozorov M.N. *Otsenka osteoplasticheskikh svoistv razlichnykh biokompozitsionnykh materialov dlya zapolneniya defektov chelyuste* (Evaluation of the osteoplastic properties of various biocomposite materials for filling jaw defects). Cand. Sci. Thesis (Med.). Moscow; 2004. 125 p. (in Russ).]

Прорастание соединительной ткани зависит от морфологии полимера, его химического строения, пористости и степени деструкции поверхностного слоя. Клеточный этап начинается обычно спустя достаточно длительное время после введения имплантата (ближе к репаративной фазе заживления перелома, либо стадии ремоделирования), которое может сильно варьироваться в зависимости от типа полимера [7, 10].

Таким образом, последовательность этапов клеточной деструкции имплантата сводится к следующему:

- локализация макрофагов на имплантате;
- слияние макрофагов и их трансформация в клетки Пирогова–Ланхганса;
- активизация митохондрий клеток Пирогова–Ланхганса, контактирующих с полимерной матрицей;
- обволакивание отщепленных макромолекул полимера и его дальнейшая переработка под действием гидролиза и ферментации;
- ослабление иммунного ответа и начало прорастания соединительной ткани.

Еще одна проблема, проявляющаяся на более поздних этапах заживления костной ткани, связана с проявлением различных вторичных процессов, среди которых наиболее опасным является избыточная кальцификация поверхностного слоя имплантата. Отложение кальциевых солей (средние и основные фосфаты кальция с разным соотношением ионов) является неотъемлемой частью процесса интеграции имплантата, т.к. он непременно будет контактировать с кровью. Увеличенная адсорбция кальциевых солей вызывает образование микротрещин, ведущих к формированию рыхлой структуры во внешнем слое имплантата. Данный процесс – дистрофическая кальцификация – обычно возникает как ответ на любые повреждения мягких тканей. Кальцификация приводит к образованию значительно минерализованных участков, которые вызывают закупорку сосудов и могут являться причиной инсультов и сердечных приступов. В связи с этим снижение степени кальцификации является важной проблемой, требующей решения. В этом плане следует отметить исследования [34, 35], которые продемонстрировали влияние дексаметазона на трансформирующий фактор роста $\beta 1$, отвечающий за пролиферацию и дифференцировку клеток, и способность дексаметазона выступать в качестве ингибитора кальцификации. Дистрофическая кальцификация также может быть снижена путем модификации поверхности полимеров. Это же способствует улучшению остеоинтеграции и васкуляризации имплантата [10–12].

Поскольку образование фосфатов является неотъемлемой стадией деградации композита в организме, то необходимы обходные пути,

позволяющие снизить степень их адсорбции. Это возможно сделать путем модификации поверхности имплантата, например, введением в ПКМ гидрофильных наполнителей, формирующих слои на поверхности полимера, или изменением поверхностного заряда за счет различных лекарственных препаратов (гепарин, протаминсульфат и т.д.).

Авторами [36] были разработаны и исследованы экспериментальные пористые 3D-носители из поли-3-гидроксibuтирата, предназначенные для восстановления дефектов костной ткани. Способность разработанных 3D-носителей поддерживать адгезию, пролиферацию и направленную дифференцировку клеток в остеобластическом направлении исследована на примере культуры ММСК, выделенных из костного мозга и жировой ткани. По итогам работы подтверждено и измерено дифференцирование ММСК в остеобласты. Было выявлено увеличение экспрессии генов к остеокальцину, являющемуся наиболее информативным маркером формирования костной ткани. Его высвобождение и попадание в кровь происходит в процессе остеосинтеза из остеобластов.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К РАЗЛАГАЕМЫМ ПКМ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Для создания костных имплантатов необходимо разработать биodeградируемый материал, обладающий необходимыми деформационными свойствами, прочностью, способный выдерживать высокотемпературное воздействие в процессе 3D-моделирования имплантата [37] и его стерилизации. В то же время достижение оптимальной биологической реакции между имплантатом и клетками, развивающимися на его поверхности, реализуется в случае существования у имплантата микро- и макропористой структуры [38].

Поверхность пор от 40 мкм до 1 мм является основным фактором, обеспечивающим прорастание клеток [39, 40]. В условиях существования пористости, особенно внутренних сплошных пористых областей в полимерном материале, клетки организма могут легко закрепляться за внутреннюю поверхность пор и прорастать через весь имплантат, с образованием кровеносных сосудов [41, 42].

Кроме того, по нашему мнению, материал должен минимизировать возможную негативную реакцию тканей организма на инородное включение, не поддерживать или предотвращать рост бактерий на своей поверхности, не вызывать аллергическую реакцию или иммунный ответ организма. По механическим характеристикам, за исключением различных индивидуальных особенностей

поврежденного участка костной ткани и локализации травмы, материал должен обладать высокой прочностью на сдвиг и разрыв.

Для обеспечения параметров процесса биоразложения индивидуально настраиваемого материала для костной репарации в зависимости от возраста пациента, наличия или отсутствия инфекционного заражения, состояния тканей вблизи пораженного участка, а также типа и размера повреждения, необходима тонкая настройка условий разложения, позволяющих варьировать динамику изменения прочности материала, его массы, объема и размера с учетом кинетики заживления костной ткани.

Таким образом, роль структуры ПКМ для биомедицинского применения в костной хирургии должна быть рассмотрена с позиции трех аспектов:

- морфологический аспект (строение аморфных и кристаллических областей): размеры и форма кристаллитов полимерной матрицы, величина свободного объема в композите для пролиферации и дифференцировки клеток в остеобласты;

- порообразование (способность материала образовывать поры определенной структуры): параметры пористости, размеры и форма пор, наличие изолированных или объединенных пор и связи между ними;

- реакционная способность (параметры биодegradации материала): химическая деструкция, механическое разрушение композита за счет перенапряженных связей в макромолекулах и образование микротрещин, образование макротрещин за счет разрыва слоев материала прорастающими клетками.

Настройка оптимальных соотношений между данными аспектами позволит создать пригодный для костной имплантации биоразлагаемый полимерный композит. Условием данной настройки является такое соотношение между их вкладами, при котором скорость биодegradации имплантата и связанная с ней потеря прочности не превышает темпов увеличения прочности новообразующегося костного материала.

ОБЗОР ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ИМПЛАНТАЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ

На сегодняшний день для костных и зубных имплантатов созданы и используются синтетические и натуральные полимерные материалы, а также материалы на минеральной основе. Среди минеральных материалов, получивших широкое применение, следует отметить гидроксипатит (ГА), бета-трикальцийфосфат (β-ТКФ) и керамику,

среди органических – коллаген, среди природных биополимеров – полисахариды.

ГА является наиболее перспективным из минеральных компонентов, т.к. обеспечивает превосходную биосовместимость, может стимулировать остеогенез и является матрицей для формирования новой костной ткани. Нанокристаллический ГА способен более активно адсорбировать белки, необходимые для жизнедеятельности клеток [43], при этом согласно работе [44] его способность стимулировать репаративный остеогенез даже выше, чем у поликристаллического ГА.

В работе [45] разработан метод синтеза наноразмерного ГА, предложен способ его очистки, а также разработаны способы формирования пористых кальций-фосфатных композитов на основе ГА и коллагена. Методы, описанные в статье, позволяют изготавливать тканеинженерные конструкции с регулируемой архитектурой для решения различных биомедицинских задач.

Предполагается, что материалы на основе β-ТКФ являются достаточно перспективными [46] в силу их высокой степени дегradации, отличной биосовместимости и способности данного вещества создавать матрицу для прорастания остеобластов в процессе репаративного остеогенеза. Однако слишком быстрая дегradация материала приводит к значительному падению прочности материала на сжатие, вследствие чего данный материал не может обеспечить основу для формирования новой костной ткани [47].

Кальций-фосфатные керамические материалы характеризуются неоднородностью размеров частиц материала и пор [48], в связи с чем ведутся работы по нахождению более перспективных костноимплантационных материалов.

Коллаген — нитевидный белок, являющийся основным компонентом соединительной ткани. Примерно 30–35% всех белков в организме человека и большинства млекопитающих составляет именно коллаген. Из коллагена состоит большая часть суставов, сухожилий, кожных покровов, стенки кровеносных сосудов, также он входит в состав ногтей, зубов и костной ткани. При этом наиболее эффективным является коллаген, полученный из тканей крупного рогатого скота.

Среди полисахаридов широкое применение получили хитин, хитозан, альгинаты, крахмалы и др.

В современной медицинской науке рассматриваются технологии разработки материалов на основе различных полиолефинов, изучаются возможности их использования в замещающей имплантационной хирургии. Несмотря на создание синтетических материалов на основе полипропилена, отличающихся высокой степенью биосовместимости [49], их применение сопряжено

с рядом недостатков, таких как возникновение послеоперационных осложнений в связи с отторжением материала организмом. Например, в работе [50] была изучена воспалительная реакция организма на имплантацию изделия из полипропилена, в ходе которой было установлено, что через 6 месяцев после имплантации сформировалась плотно оформленная соединительная ткань вокруг материала, при этом лейкоцитарно-лимфоцитарная воспалительная реакция на чужеродное тело оставалась в течение всего срока. При этом вокруг материала образовалось значительно меньше клеток, участвующих в фагоцитозе, чем при разложении биополимерных материалов.

По сравнению с полиолефинами, материалы на основе биополимеров, получаемых посредством химического синтеза в живых организмах – растениях либо микробных системах [6] – обладают рядом преимуществ. Такие полимеры имеют более сложную и четко определенную структуру по сравнению с синтетическими полимерами и характеризуются высокой способностью к биоразложению и возобновляемостью.

Одним из наиболее многообещающих биополимеров является полимер на основе молочной кислоты – полилактид (ПЛА). ПЛА получают из природного сырья: риса, картофеля, кукурузы и т.д. Биоабсорбируемость ПЛА позволяет использовать его в качестве стентов, которые могут быть имплантированы в организм без необходимости повторного хирургического вмешательства вследствие их полного биоразложения в относительно короткий срок [7, 8]. При этом гемосовместимость данного полимера сопоставима с показателями других, используемых в качестве стентов, материалов, таких как нержавеющая сталь.

Композитные каркасы на основе ПЛА способны являться носителями для морфогенетических белков, стимулирующих образование костной ткани [51].

В исследовании [52] проведено сравнение ПЛА с другими биополимерами (поликапролактон, хитозан, ПГБ). Гистологические данные показали, что ПЛА обладает хорошими опорными функциями для соединительной и костной ткани, а также не вызывает выраженной воспалительной инфильтрации лимфоцитами, нейтрофилами и клетками Пирогова–Лангханса. Метаболиты распада ПЛА не оказывают негативного влияния на организм и на динамику остеогенеза в целом. Материалы из ПЛА по итогам работы признаны перспективными для использования в ветеринарной костной хирургии.

Помимо чистого ПЛА более часто используются сополимеры ПЛА и полигликолевой кислоты (ПЛА–ПГ). Такие сополимеры находят применение

в качестве хирургических разлагаемых винтов, штифтов, пинов и целых пластин для восстановления и ремоделирования костных дефектов, а также образования хрящевой ткани. Такие сополимеры не являются цитотоксичными, а скорость их разложения может регулироваться путем изменения соотношения компонентов.

Другой природный разлагаемый полимер – поли-3-гидроксibuтират (ПГБ, П-3-ГБ) – имеет микробиологическое происхождение. Несмотря на наличие значительных недостатков данного материала, ограничивающих его использование в чистом виде, к которым можно отнести термическую нестабильность и высокую хрупкость, ведется большое количество исследований по использованию ПГБ в композиционных материалах с введением в него широкого спектра различных наполнителей как природного происхождения (в т.ч. минеральных), так и синтетического [53–55], (в т.ч. являющихся модификаторами и пластификаторами).

Исследования по регенерации костных дефектов различных костей крыс с использованием ПГБ показали, что имплантация элемента из чистого ПГБ или наполненного минеральными компонентами ПГБ не ухудшает условия регенерации костной ткани и не вызывает воспалительную реакцию. Кроме того, материал обычно обладает высокой способностью к резорбции и способствует распространению фронта регенерации в сторону поврежденного участка от периферии к центру регенерата.

ВЛИЯНИЕ МОДИФИКАЦИИ ПКМ НА СТРУКТУРУ И БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МАТЕРИАЛА В БИОСРЕДАХ

Способность полимеров разлагаться и усваиваться микроорганизмами зависит от ряда параметров и структурных характеристик. Наиболее важными являются химическая природа полимера, разветвленность макромолекулы (наличие и природа боковых групп), молекулярная масса, надмолекулярная структура, строение кристаллических областей, конформация цепи в аморфной области [7, 10]. Природные и синтетические полимеры, содержащие связи, которые легко подвергаются гидролизу, обладают высокой способностью к биодеструкции. Присутствие заместителей в полимерной цепи часто способствует повышению биодеструкции. Последняя зависит также от степени замещения цепи, длины ее участков между функциональными группами и от гибкости макромолекул.

Таким образом, биоразрушаемые полимеры должны:

1) быть гетероцепными и содержать доступные для биоразложения связи: $R=CH_2$; $R=CH-R_1$; $R-CH_2-OH$; $R-CH(OH)-R$; $R-CO-H$; $R-CO-R_1$ и др.;

2) содержать фрагменты, которые включают подряд не более пяти групп CH_2 ;

3) иметь в составе объемные заместители: чем больше объем заместителя, тем быстрее разрушается полимер;

4) включать в макромолекулярную цепь естественные продукты – крахмал, целлюлозу, лактозу, мочевины, которые могут быть применены в качестве наполнителей, и тогда микроорганизмы поглощают их.

Полимеры с аморфной надмолекулярной структурой всегда менее стойки к биодеструкции, чем кристаллические. Это связано с тем, что компактное расположение структурных фрагментов полукристаллических и кристаллических полимеров ограничивает их набухание в воде и препятствует проникновению ферментов в полимерную матрицу, затрудняя воздействие ферментов не только на главную углеродную цепь полимера, но и на биоразрушаемые части цепи.

Важным фактором, который определяет стойкость полимера к биоразложению, является величина его молекул. В то время как мономеры или олигомеры могут быть поражены микроорганизмами и служат для них источником углерода, полимеры с большой молекулярной массой устойчивы к действию микроорганизмов.

Биодеструкцию большинства технических полимеров, как правило, инициируют процессами небиологического характера (термической, фотоокислительной, механической деградацией и т.п.). Упомянутые деградационные процессы приводят к снижению молекулярной массы полимера. При этом возникают низкомолекулярные биоассимилируемые фрагменты, имеющие на концах цепи гидроксильные, карбонильные или карбоксильные группы. Устойчивость полимерных материалов к действию микроорганизмов также зависит от входящих в их состав пластификаторов, наполнителей, стабилизаторов, других технологических добавок, а также от того, в какой мере эти вещества могут являться для микроорганизмов источником углерода и азота. Известно, что неорганические компоненты (силикаты, сульфаты, фосфаты, карбонаты) не поддерживают рост грибов.

При создании биodeградируемых материалов широкое распространение получил процесс модификации синтетических полимеров и композитов с использованием природных полимеров. Важное место в исследованиях занимает проблема придания свойств биоразложения хорошо освоенным многотоннажным промышленным полимерам:

полиэтилену, полипропилену, поливинилхлориду, полистиролу, полиэтилентерефталату, полиуретану. С этой целью активно разрабатываются три направления модификации [56]:

– введение в структуру синтетических полимеров молекул, содержащих в своем составе функциональные группы, такие как сложно эфирная, амидная, ангидридная, уретановая и др. Наличие таких групп способствует ускоренному фоторазложению полимера, обеспечивает способность к сорбции воды, гидролизу, в результате которого образуются растворимые в воде продукты;

– получение композиций многотоннажных полимеров с биоразлагаемыми природными добавками, способными в определенной степени инициировать распад основного полимера;

– направленный синтез биodeградируемых пластических масс на основе промышленно освоенных синтетических продуктов, при котором возможно изменять свойства материала посредством регулирования гидрофильных и гидрофобных свойств его поверхности.

Идеи создания композиции различных синтетических полимеров с крахмалом появились в 1970-х годах. Так, в статье [57] G.J. Griffin описал процесс разработки композитов с крахмалом на основе полиэтилена низкой плотности для создания биоразлагаемых пленочных материалов для упаковки. Добавление крахмала позволило материалу разлагаться без воздействия ультрафиолетового излучения и воды. Почвенные микроорганизмы способствуют набуханию и гидролизу крахмала, образованию молекул декстрина и глюкозы, увеличению площади поверхности композиционного материала и дальнейшей пероксидной деструкции полимера. Образованные низкомолекулярные фрагменты впоследствии ассимилируются почвенными микроорганизмами.

Важным научным направлением в создании нового класса биодеструктируемых материалов является создание модификаторов – сверхразветвленных поверхностно-активных веществ (ПАВ) на основе полиэфирполиолов. Синтезу таких ПАВ посвящены работы В.И. Гомзяка с соавторами [58]. ПАВ на основе сверхразветвленных биоразлагаемых полиэфирполиолов широко используются в качестве модификаторов полимерных материалов. Их активность зависит от степени разветвленности [59]. Полиэфирполиолы также используют в качестве основы при получении биоразлагаемых блок-сополиэфиров [60]. На сегодняшний день такие соединения применяют в медицине для изготовления контейнеров направленной доставки лекарственных веществ, что открывает широкие возможности регулирования выдачи лекарственного содержимого в живом организме.

Исследование роли модифицирующих добавок, введенных в материалы на основе ПГБ, ПЛА и др. полимеров, показали их значительное влияние на биологическую активность ПКМ в биосредах [61–65]. Эти добавки также имеют большое влияние на биосовместимость, прочность и пролиферацию клеток для материала скаффолда: временную механическую конструкцию, имитирующую внеклеточный матрикс костной ткани и служащую для создания оптимальной среды для репарации поврежденной кости. Чтобы заживление происходило с высокой скоростью и без осложнений, скаффолд не должен отторгаться мезенхимальными стволовыми клетками. Для успешного прохождения всех стадий заживления необходим высокий уровень адгезии между имплантатом и органическими тканями, который в отдельных ситуациях может быть достигнут введением стволовых клеток в месте установки скаффолда [61].

Эффективный скаффолд должен обеспечивать адекватную физическую поддержку, подобную реальной кости, для стимулирования регенерации костной ткани, обеспечивая при этом непрерывное снабжение питательными веществами и метаболитами тканей, образующихся на каркасе. В работе [63] демонстрируется влияние хорошо расслаивающейся органо-модифицированной монтмориллонитовой глины на матрицу ПГБ. Данная модификация повысила модуль упругости системы, что прослеживается по результатам трансмиссионной электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа. Чтобы понять влияние температуры на механические свойства каркаса, модуль упругости был исследован как при комнатной температуре, при которой происходит установка самого имплантата в организм, так и при 37 °С, что соответствует физиологической температуре человека. Было обнаружено, что при комнатной температуре модуль упругости увеличивается на величину от 40 до 90% при концентрациях наполнителя от 3 до 5%. При температуре человеческого тела эта же характеристика была на 25–50% больше исходных показателей. Так же данный наполнитель значительно повлиял на шероховатость поверхности. Более шероховатая топография имплантата способствует прикреплению и пролиферации клеток остеобластов к поверхности. Исследования показали, что значительная степень пролиферации на большой площади поверхности наблюдалась уже на четвертый день после культивирования клеток. Прикрепление остеобластов происходило путем разветвления микрофиламентов и образования ламеллиоподий и микрошипов на границе раздела фаз «кость–имплантат». При исследовании скорости разрастания ткани организма путем размножения клеток делением (пролиферации) на клетках остеобластов человека

при их окрашивании с помощью флуоресцентного красителя были получены положительные результаты через 7 дней инкубации. Термическая стабильность наногибридных материалов была улучшена с помощью нанокompозита с содержанием глины 5%. Структура ПКМ при низком содержании глины (до 1–2%) являлась гетерофазной, превалировало расслоенное состояние, но при повышении концентрации глины до 3–5% начинало превалировать интеркалированное состояние с небольшими отдельными фрагментами, на которых обнаруживалось расслоение. Таким образом, включение наноглины и подобных наполнителей на основе монтмориллонита позволяет увеличить жесткость композиционного материала и его термическую стабильность, при этом биосовместимость материала по сравнению с биосовместимостью чистого ПГБ не изменялась (рис. 4).

Что касается исследований материалов на основе ПГБ на предмет их разлагаемости в организме и ответной реакции организма на введенный инородный предмет, имеются исследования шовных материалов и нитей [64, 65]. Материалы из ПГБ и из сополимера ПГБ с гидроксисоединением (ПГБ-со-3ГВ) после внутримышечной имплантации подопытным животным не вызывали каких-либо острых заболеваний, сосудистой реакции в месте имплантации или любых побочных эффектов, таких как гнойное воспаление, некроз, кальциноз фиброзной капсулы или образование злокачественной опухоли в течение длительного периода (до 1 года) [64]. Испытанные монофиламентные швы из ПГБ и ПГБ-со-3ГВ продемонстрировали прочность, необходимую для заживления мышечно-фасциальных ран [64].

В статье [65] исследовали деградацию монофиламентной нити, изготовленной из ПГБ-со-3ГВ, как в растворе липазы, так и при имплантации в тергальные мышцы крысы. Результаты показали, что монофиламентная нить постепенно теряла прочность на разрыв, что сопровождалось уменьшением молекулярной массы. Имплантация крысе не показала заметных ответных реакций организма во время деградации *in vivo*. Реакции на инородное тело были намного слабее, чем у хромового кетгута, который является одним из наиболее часто используемых медицинских шовных изделий.

Было установлено, что введение хитина/хитозана в качестве жесткого наполнителя в матрицу ПГБ улучшает механические свойства [66]. Однако высокая стоимость и сложность изготовления подобной композиции является ограничивающим фактором их применения. Хитозан восприимчив к карбонизации при высокой температуре в смещении из расплавов, поэтому необходимо использование растворной или иной технологии [66]. По сравнению

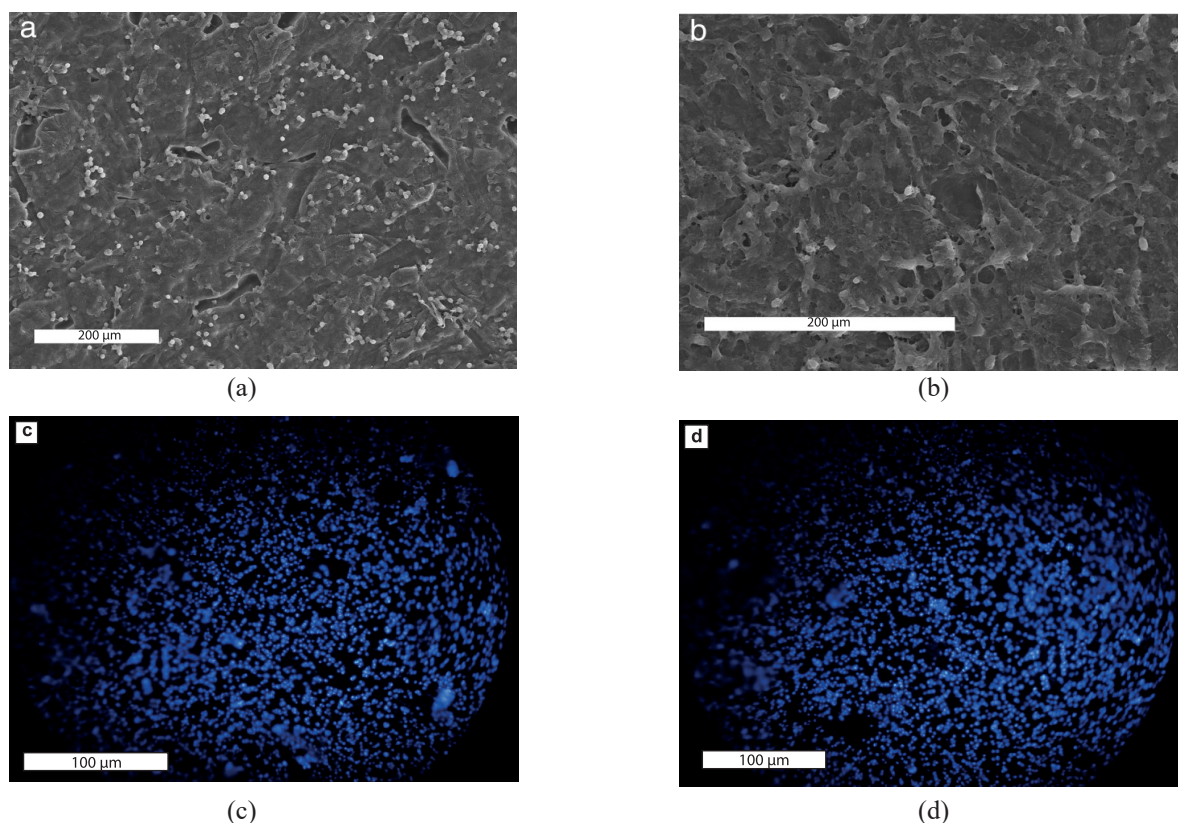


Рис. 4. СЭМ (300×) визуализация клеток остеобластов человека после 7 дней культивирования:

(а) на чистом ПГБ; (b) на ПГБ/5, мас. % глины.

Окрашивание клеток остеобластов человека 4',6-диамидино-2-фенилиндолом после 7 дней культивирования:

(с) на чистом ПГБ, (d) на ПГБ/5 мас. % глины [63].

Fig. 4. SEM (300×) visualization of human osteoblast cells after 7 days of cultivation:

(a) on pure PHB; (b) on PHB/5, wt % clay.

Staining of 4',6-diamidino-2-phenylindole cells of human osteoblasts after 7 days of cultivation:

(c) on pure PHB, (d) on PHB/5 wt % clay [63].

с чистыми хитозановыми пленками смесь ПГБ (30%)–хитозан (70%) показала более высокие прочность на разрыв и удлинение при разрыве на 40% и 60% соответственно. Кроме того, эти свойства в сочетании с пористой структурой пленок ПГБ–хитозан увеличивают вероятность применения этих композитов в тканевой инженерии.

При исследовании смеси ПГБ–хитин, приготовленной методом литья из раствора, авторы [67] установили образование межмолекулярной водородной связи между карбонильными группами ПГБ и аминогруппами хитина. При этом ускорялся процесс кристаллизации вследствие гетерогенного зародышеобразования на частицах хитина, которое способствовало быстрому росту кристаллов ПГБ. Однако при более высоких концентрациях хитина кристалличность снижалась, что можно объяснить снижением подвижности цепей ПГБ за счет межмолекулярных водородных связей между ПГБ и хитином.

В исследовании [25] была изучена структура и свойства биоразлагаемых композиций на основе

ПЛА, хитозана и этил-целлюлозы, полученных в смесителе типа «Брабендер». Было показано, что добавление низкомолекулярного полиэтиленгликоля приводит к увеличению удлинения жестких композиций ПЛА–этил-целлюлоза. При этом композиции обладают достаточным уровнем биоразлагаемости, оцененным по потере массы в условиях выдержки в почве.

В работе [68] была разработана и исследована полимерная композиция ПГБ–хитозан для пролонгированного транспорта биологически активных веществ. Показано, что соотношение компонентов позволяет варьировать сорбционную емкость носителя лекарственного препарата (рифампицина), а также профиль его высвобождения. В ходе разложения матрицы биополимера образуются объемные микротрещины, способствующие постепенному выходу заключенного внутрь препарата в биологическую среду. Такое постепенное высвобождение вещества может быть использовано иначе, например, включением в состав композиции факторов роста, способствующих пролиферации

(фактор роста эндотелия сосудов) и образованию костной ткани (морфогенетические белки).

В работе [69] были изучены термические свойства пористого ПЛА. Для приготовления пористой композиции использовались порофоры на основе карбоната аммония в растворе ацетона и сверхкритического CO_2 . Было показано, что порообразование приводит к разрушению кристаллических областей ПЛА, снижая теплоту плавления кристаллитов. Изменения кристаллической структуры матрицы также происходят под действием пластикации полимера, вызванной воздействием высокой температуры в совокупности с влиянием порообразующих газообразных реагентов. Внутреннее давление газов значительно нарушает структуру пор и меняет кинетику образования кристаллических структур при охлаждении полимера [69], следовательно, изменяет прочностные и эластические свойства.

В трехблочном сополимере ПГБ–ПЛА–поликапролактон обнаружено снижение вероятности формирования крупных кристаллитов за счет уменьшения длины олигомерных сегментов и ограничение подвижности цепи блоков ПГБ [70]. Данные факторы приводят к увеличению гибкости материала и положительно влияют на его биосовместимость.

ВЛИЯНИЕ ВЫТЯЖКИ И ТЕРМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ НА МОЛЕКУЛЯРНУЮ СТРУКТУРУ ПОЛИАЛКАНОАТОВ

Кристаллизация и размер кристаллитов имеют большое влияние на механические и термические свойства полимеров. Исключительная стереохимическая регулярность и низкая плотность зародышеобразования в полиалканатах, например, в ПГБ, способствует межсферолитному растрескиванию. Кроме того, вторичная кристаллизация ПГБ при термообработке происходит таким образом, что аморфные межкристаллические области обогащаются проходными цепями в предельно выпрямленной конформации, что снижает сегментарную подвижность, приводит к изменению толщины ламелей в структуре кристаллитов, вызывая охрупчивание полимера, и, следовательно, ухудшает механические характеристики ПГБ [71].

Улучшение деформационных свойств материала обычно происходит за счет снижения его прочности [72–74]. Оба данных параметра являются важными в случае изготовления костнозамещающих изделий, поэтому важно реализовать способы, позволяющие увеличить гибкость без значительного снижения прочности. В этом плане комбинация вытяжки, которая изменяет ориентацию молекулярных цепей вдоль направления вытяжки, термического отжига при повышенных температурах

и повторного старения при комнатной температуре может устранить вторичную кристаллизацию, улучшая общую ударную вязкость [23].

Смешивание ПГБ с хитозаном изменяет структуру кристаллических областей ПГБ при термообработке. Высокотемпературный отжиг композитов заключается в чередовании циклов плавления и кристаллизации в неизотермическом режиме. В работе [68] было показано, что взаимодействие компонентов приводит к более упорядоченной структуре хитозана и более высокой стабильности кристаллитов ПГБ, т.к. хитозан препятствует перекристаллизации ПГБ при отжиге. Помимо этого, установлено, что межмолекулярные водородные связи, образующиеся в композиции, являются фактором, влияющим на структуру кристаллитов ПГБ, при этом влияние зависит от локализации связей в аморфных областях композита.

Имеются результаты экспериментальных исследований по получению пленок из сверхвысокомолекулярного ПГБ (СВМ ПГБ) методом одноосной протяжки с отжигом при 160 °С, согласно которым прочностные характеристики таких материалов значительно улучшались. Так, в работе [75] данный метод позволил увеличить относительное удлинение при разрыве на 10–60% и предел прочности на 30% до 100 МПа. Результаты других работ показывают, что добавление СВМ ПГБ в небольших концентрациях также дает значительное улучшение механических характеристик полученной смеси благодаря эффекту зародышеобразования. При этом вытяжка и одновременный отжиг волокна позволяет совместить два несмешивающихся компонента, таких как ПГБ–СВМ ПГБ [75], или ПГБ–сополимер этилен-метил-акрилат-глицидилметакрилата [76].

В работе J.C.C. Yeо [53] были показаны ключевые направления исследований для увеличения прочности биоразлагаемых полимеров на примере ПГБ (рис. 5).

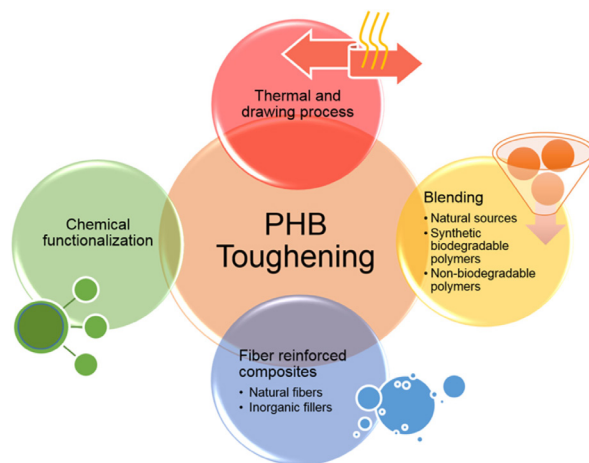


Рис. 5. Возможные методы упрочнения ПГБ [53].
Fig. 5. Possible ways for hardening of PHB [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка биоразлагаемого композиционного материала с превосходными механическими свойствами позволяет открыть новые возможности для применения полимерных материалов в костной имплантационной хирургии.

В обзоре рассмотрены подходы к достижению этой цели и выявлены требования к готовому изделию медицинского назначения, включающие в себя оптимизацию времени резорбции остеопластического матрикса, облегчение его рассасывания, синхронизацию времени рассасывания с процессом регенерации костного материала. Достижение данных требований возможно путем введения наполнителей, смешивания с материалами из природных источников, синтетическими биоразлагаемыми и небiorазлагаемыми полимерами, включения натуральных волокон или жестких наполнителей для образования армированных композитов, модификации путем химической функционализации, ориентационной вытяжки и термообработки.

На сегодняшний день различные полиалканоаты благодаря своим характеристикам биологической совместимости и полной биоразлагаемости на нетоксичные для организма фрагменты является наиболее перспективными материалами для дальнейшего изучения. Коллективные усилия исследовательских групп, работающих над материалами класса полиалканоатов, существенно увеличивают их популярность и распространение в промышленности.

Следует ожидать, что успех использования новых костных материалов на основе биodeградируемых полимеров может быть обусловлен более точным пониманием механизма действия различных компонентов и строгим соответствием нормативным требованиям.

Вклад авторов

П.А. Повернов – литературный обзор по теме исследования, написание текста статьи;

Л.С. Шибряева – идея исследования, составление плана исследования, помощь в написании текста;

Л.Р. Люсова – консультации по подбору материалов для костных имплантатов на основе пластиков и эластомеров;

А.А. Попов – консультации по вопросу создания композиционных материалов медицинского назначения.

Authors' contributions

P.A. Povernov – literary review on the topic of the study, writing the text of the article;

L.S. Shibryaeva – the research idea, drawing up the outline of the study, assistance in writing the text;

L.R. Lyusova – consulting on the selection of materials for bone implants based on plastics and elastomers;

A.A. Popov – consulting on the creation of composite materials for medical purposes.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bauer S., Schmuki P., von der Mark K., Park J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part I: Materials and surfaces. *Prog. Mater. Sci.* 2016;58(3):261–326. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2012.09.001>
2. Schwitalla A., Müller W.D. PEEK dental implants: A review of the literature. *J. Oral Implantol.* 2013;39(6):743–749. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00002>
3. Özkurt Z., Kazazoglu E. Clinical success of zirconia in dental applications. *J. Prosthodont.* 2010;19(1):64–68. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2009.00513.x>
4. Li Y., Brånemark R. Osseointegrated prostheses for rehabilitation following amputation. *Unfallchirurg.* 2017;120(4):285–292. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0331-4>
5. Verma M.L., Kumar S., Jeslin J., Dubey N.K. Microbial Production of Biopolymers with Potential Biotechnological Applications. In: *Biopolymer-Based Formulations*. Elsevier; 2020. P. 105–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816897-4.00005-9>

REFERENCES

1. Bauer S., Schmuki P., von der Mark K., Park J. Engineering biocompatible implant surfaces. Part I: Materials and surfaces. *Prog. Mater. Sci.* 2016;58(3):261–326. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2012.09.001>
2. Schwitalla A., Müller W.D. PEEK dental implants: A review of the literature. *J. Oral Implantol.* 2013;39(6):743–749. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00002>
3. Özkurt Z., Kazazoglu E. Clinical success of zirconia in dental applications. *J. Prosthodont.* 2010;19(1):64–68. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2009.00513.x>
4. Li Y., Brånemark R. Osseointegrated prostheses for rehabilitation following amputation. *Unfallchirurg.* 2017;120(4):285–292. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0331-4>
5. Verma M.L., Kumar S., Jeslin J., Dubey N.K. Microbial Production of Biopolymers with Potential Biotechnological Applications. In: *Biopolymer-Based Formulations*. Elsevier; 2020. P. 105–137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816897-4.00005-9>

6. Rebelo R., Vila N., Rana S., Figueiro R. Poly Lactic Acid Fibre Based Biodegradable Stents and Their Functionalization Techniques. In: Figueiro R., Rana S. (Eds.). *Natural Fibres: Advances in Science and Technology Towards Industrial Applications*. RILEM Bookseries. Dordrecht: Springer. 2017;12:331–342. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7515-1_25
7. Rebelo R., Fernandes M., Figueiro R. Biopolymers in medical implants: A brief review. *Procedia Eng.* 2017;200:236–243. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.07.034>
8. Лыкошин Д.Д., Зайцев В.В., Костромина М.А., Есипов Р.С. Остеопластические материалы нового поколения на основе биологических и синтетических матриц. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(1):36–54. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54>
9. Albrektsson T., Chrcanovic B., Östman P.-O., Sennerby L. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. *Periodontol. 2000*. 2017;73(1):41–50. <https://doi.org/10.1111/prd.12176>
10. Alghamdi H.S. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *J. Funct. Biomater.* 2018;9(1):7. <https://doi.org/10.3390/jfb9010007>
11. Li J., Lu X.L., Zheng Y.F. Effect of surface modified hydroxyapatite on the tensile property improvement of HA/PLA composite. *Appl. Surf. Sci.* 2008;255(2):494–497. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.06.067>
12. Wang J., et al. Fabrication and characterization of composites composed of a bioresorbable polyester matrix and surface modified calcium carbonate whisker for bone regeneration. *Polym. Adv. Technol.* 2017;28(12):1892–1901. <https://doi.org/10.1002/pat.4078>
13. Поройский С.В., Михальченко Д.В., Ярыгина Е.Н., Хвостов С.Н., Жидовинов А.В. К вопросу об остеointegrации дентальных имплантов и способах ее стимуляции. *Вестник ВолгГМУ*. 2015;3(33):6–9.
14. Мирсаева Ф.З., Убайдуллаев М.Б., Вяткина А.Б., Фаткуллина С.Ш. *Дентальная имплантология: уч. пособие*. Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России; 2015. 124 с. URL: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib624.pdf>
15. Alves E.G.L., de Faria Rezende C.M., Serakides R., et al. Orthopedic implant of a polyhydroxybutyrate (PHB) and hydroxyapatite composite in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13(8):546–552. <http://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.002>
16. Барыш А.Е., Дедух Н.В. Морфология кости вокруг имплантатов с керамическим покрытием и различной топографией поверхности. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009;(1):38–44.
17. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (Обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2014;(3):94–99.
18. Попков А.В. *Биоактивные имплантаты в травматологии и ортопедии*. Иркутск: РНЦ ВТО им. Г.А. Илизарова; 2012. 434 с. ISBN 978-5-98277-155-1
19. Mansourvar M.I., Maizatul A., Herawan T., Gopal R.R., Abdul K.S., Nasaruddin F.H. Automated Bone Age Assessment: Motivation, Taxonomies, and Challenges. *Comput. Math. Methods Med.* 2013;2013:391626. <https://doi.org/10.1155/2013/391626>
20. Narayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Mater.* 2008;85B(1):279–299. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30932>
6. Rebelo R., Vila N., Rana S., Figueiro R. Poly Lactic Acid Fibre Based Biodegradable Stents and Their Functionalization Techniques. In: Figueiro R., Rana S. (Eds.). *Natural Fibres: Advances in Science and Technology Towards Industrial Applications*. RILEM Bookseries. Dordrecht: Springer. 2017;12:331–342. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7515-1_25
7. Rebelo R., Fernandes M., Figueiro R. Biopolymers in medical implants: A brief review. *Procedia Eng.* 2017;200:236–243. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.07.034>
8. Lykoshin D.D., Zaitsev V.V., Kostromina M.A., Esipov R.S. New-generation osteoplastic materials based on biological and synthetic matrices. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(1):36–54 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-1-36-54>
9. Albrektsson T., Chrcanovic B., Östman P.-O., Sennerby L. Initial and long-term crestal bone responses to modern dental implants. *Periodontol. 2000*. 2017;73(1):41–50. <https://doi.org/10.1111/prd.12176>
10. Alghamdi H.S. Methods to Improve Osseointegration of Dental Implants in Low Quality (Type-IV) Bone: An Overview. *J. Funct. Biomater.* 2018;9(1):7. <https://doi.org/10.3390/jfb9010007>
11. Li J., Lu X.L., Zheng Y.F. Effect of surface modified hydroxyapatite on the tensile property improvement of HA/PLA composite. *Appl. Surf. Sci.* 2008;255(2):494–497. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2008.06.067>
12. Wang J., et al. Fabrication and characterization of composites composed of a bioresorbable polyester matrix and surface modified calcium carbonate whisker for bone regeneration. *Polym. Adv. Technol.* 2017;28(12):1892–1901. <https://doi.org/10.1002/pat.4078>
13. Poroytsky S.V., Mikhailchenko D.V., Yarigina E.N., Khvostov S.N., Zhidovinov A.V. On the osseointegration of dental implants and methods of its stimulation. *J. VolgSMU*. 2015;3(55):6–9 (in Russ.).
14. Mirsaeva F.Z., Ubaidullaev M.B., Vyatkina A.B., Fatkullina S.Sh. *Dental'naya implantologiya (Dental implantology): textbook*. Ufa: BG MU; 2015. 124 p. (in Russ.). URL: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib624.pdf>
15. Alves E.G.L., de Faria Rezende C.M., Serakides R., et al. Orthopedic implant of a polyhydroxybutyrate (PHB) and hydroxyapatite composite in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011;13(8):546–552. <http://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.002>
16. Barysh A.E., Dedukh N.V. Bone morphology around ceramic-coated implants with different surface topography. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye = Orthopedics, Traumatology and Prosthetics*. 2009;(1):38–44 (in Russ.).
17. Popkov A.V. Biocompatible implants in traumatology and orthopaedics (A review of literature). *Genii ortopedii = Orthopaedic Genius*. 2014;(3):94–99 (in Russ.).
18. Popkov A.V. *Bioaktivnye implantaty v travmatologii i ortopedii (Bioactive implants in traumatology and orthopaedics)*. Irkutsk: Elizarov Center; 2012. 434 p. (in Russ.). ISBN 978-5-98277-155-1
19. Mansourvar M.I., Maizatul A., Herawan T., Gopal R.R., Abdul K.S., Nasaruddin F.H. Automated Bone Age Assessment: Motivation, Taxonomies, and Challenges. *Comput. Math. Methods Med.* 2013;2013:391626. <https://doi.org/10.1155/2013/391626>
20. Narayanan R., Seshadri S.K., Kwon T.Y., Kim K.H. Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Mater.* 2008;85B(1):279–299. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30932>

21. Kurusu R.S., Demarquette N.R., Gauthier C., Chenal J.M. Effect of ageing and annealing on the mechanical behaviour and biodegradability of a poly(3-hydroxybutyrate) and poly(ethylene-co-methyl-acrylate-co-glycidyl-methacrylate)blend. *Polym. Int.* 2014;63(6):1085–1093. <https://doi.org/10.1002/pi.4616>
22. Sun J., Wang J., Yeo J.C.C., Yuan D., Li H., Stubbs L.P., He C. Lignin epoxy composites: preparation, morphology, and mechanical properties. *Macromol. Mater. Eng.* 2016;301(3):328–336. <https://doi.org/10.1002/mame.201500310>
23. Schenk R.K., Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17(1):22–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1998.tb00120.x>
24. Freier T., Kunze C., Nischan C., et al. *In vitro* and *in vivo* degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials.* 2002;23(13):2649–2657. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00405-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00405-7)
25. Rogovina S., Aleksanyan K., Grachev A., Gorenberg A. Investigation of Structure and Properties of Biodegradable Compositions of Polylactide with Ethyl Cellulose and Chitosan Plasticized by Poly(Ethylene Glycol). *Science Journal of Volgograd State University. Technology and innovations.* 2014;6(15):73–85. <https://doi.org/10.15688/jvolsu10.2014.6.7>
26. Shibryaeva L.S., Shatalova O.V., Krivandin A.V., et al. Specific structural features of crystalline regions in biodegradable composites of poly-3-hydroxybutyrate with chitosan. *Russ. J. Appl. Chem.* 2017;90(9):1443–1453. <https://doi.org/10.1134/S1070427217090117>
27. Тертышная Ю.В., Шибряева Л.С. Деструкция поли-3-гидроксибутирата и смесей на его основе под действием ультрафиолета и воды. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2013;55(3):363–368. <https://doi.org/10.7868/S0507547513030124>
28. Богатова И.Б. Получение биосинтетических полимерных упаковочных материалов – решение проблемы полимерного мусора. *Вестник Волжского университета имени В.Н. Татищева.* 2015;23(1):95–100.
29. Мураев А.А., Иванов С.Ю., Артифексова А.А., Рябова В.М., Володина Е.В., Полякова И.Н. Изучение биологических свойств нового остеопластического материала на основе недеминерализованного коллагена, содержащего фактор роста эндотелия сосудов при замещении костных дефектов. *Современные технологии в медицине.* 2012;(1):21–26.
30. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu.N., Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Popov V.O. Hydrophilicity impact upon physical properties of the environmentally friendly poly(3-hydroxybutyrate) blends: modification via blending. *Macromolecular Symposia. Special Issue: Fillers, Filled Polymers and Polymer Blends.* 2006;233(1):108–116. <https://doi.org/10.1002/masy.200690005>
31. Lique-Agudo V., Hierro-Oliva M., Gallardo-Moreno M., Gonzalez-Martin Ml. Effect of plasma treatment on the surface properties of polylactic acid films. *Polymer Testing.* 2021;96:107097. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107097>
32. Sadi R.K., Fechine G.J.M., Demarquette N.R. Photodegradation of poly (3-hydroxybutyrate). *Polym. Degrad. Stab.* 2010;95(12):2318–2327. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.09.003>
21. Kurusu R.S., Demarquette N.R., Gauthier C., Chenal J.M. Effect of ageing and annealing on the mechanical behaviour and biodegradability of a poly(3-hydroxybutyrate) and poly(ethylene-co-methyl-acrylate-co-glycidyl-methacrylate)blend. *Polym. Int.* 2014;63(6):1085–1093. <https://doi.org/10.1002/pi.4616>
22. Sun J., Wang J., Yeo J.C.C., Yuan D., Li H., Stubbs L.P., He C. Lignin epoxy composites: preparation, morphology, and mechanical properties. *Macromol. Mater. Eng.* 2016;301(3):328–336. <https://doi.org/10.1002/mame.201500310>
23. Schenk R.K., Buser D. Osseointegration: a reality. *Periodontology* 2000. 1998;17(1):22–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1998.tb00120.x>
24. Freier T., Kunze C., Nischan C., et al. *In vitro* and *in vivo* degradation studies for development of a biodegradable patch based on poly(3-hydroxybutyrate). *Biomaterials.* 2002;23(13):2649–2657. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00405-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00405-7)
25. Rogovina S., Aleksanyan K., Grachev A., Gorenberg A. Investigation of Structure and Properties of Biodegradable Compositions of Polylactide with Ethyl Cellulose and Chitosan Plasticized by Poly(Ethylene Glycol). *Science Journal of Volgograd State University. Technology and innovations.* 2014;6(15):73–85. <https://doi.org/10.15688/jvolsu10.2014.6.7>
26. Shibryaeva L.S., Shatalova O.V., Krivandin A.V., et al. Specific structural features of crystalline regions in biodegradable composites of poly-3-hydroxybutyrate with chitosan. *Russ. J. Appl. Chem.* 2017;90(9):1443–1453. <https://doi.org/10.1134/S1070427217090117>
27. Tertyshnaya Yu.V., Shibryaeva L.S. Degradation of poly(3-hydroxybutyrate) and its blends during treatment with UV light and water. *Polymer Science. Series B.* 2013;55(3–4):164–168. <https://doi.org/10.1134/S1560090413030068>
[Original Russian Text: Tertyshnaya Yu.V., Shibryaeva L.S. Degradation of poly(3-hydroxybutyrate) and its blends during treatment with UV light and water. *Высокомолекулярные Соединения. Сер. Б.* 2013;55(3):363–368. (in Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0507547513030124>]
28. Bogatova I.B. Obtaining biosynthetic polymer packaging materials is a solution to the problem of polymer waste. *Vestnik Volzhskogo universiteta im. V.N. Tatishcheva = Vestnik of V.N. Tatischev Volzhsky University.* 2015;23(1):95–100 (in Russ.).
29. Muraev A.A., Ivanov S.Yu., Artifeksova A.A., Ryabova V.M., Volodina E.V., Polyakova I.N. Biological properties study of a new osteoplastic nondemineralized collagen-based material containing vascular endothelial growth factor in bone defect replacement. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine.* 2012;(1):21–26 (in Russ). <http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2012/1/847/pdf>
30. Iordanskii A.L., Ol'khov A.A., Pankova Yu.N., Bonartsev A.P., Bonartseva G.A., Popov V.O. Hydrophilicity impact upon physical properties of the environmentally friendly poly(3-hydroxybutyrate) blends: modification via blending. *Macromolecular Symposia. Special Issue: Fillers, Filled Polymers and Polymer Blends.* 2006;233(1):108–116. <https://doi.org/10.1002/masy.200690005>
31. Lique-Agudo V., Hierro-Oliva M., Gallardo-Moreno M., Gonzalez-Martin Ml. Effect of plasma treatment on the surface properties of polylactic acid films. *Polymer Testing.* 2021;96:107097. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107097>

33. Artsis M.I., Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., *et al.* Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-hydroxybutyrate). *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2012;555(1):232–262. <https://doi.org/10.1080/15421406.2012.635549>
34. Zhu B., Bailey S.R., Mauli A.C. Calcification of primary human osteoblast cultures under flow conditions using polycaprolactone scaffolds for intravascular applications. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2012;6(9):687–695. <https://doi.org/10.1002/term.472>
35. Yu H., Wooley P.H., Yang S.Y. Biocompatibility of Poly-ε-caprolactone-hydroxyapatite composite on mouse bone marrow-derived osteoblasts and endothelial cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 2009;4:5. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-4-5>
36. Шумилова А.А., Николаева Е.Д. Дифференцировка ММСК в остеобласты на пористых 3d-носителях из поли-3-гидроксибутирата. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология.* 2016;9(1):53–62.
37. Ji S., Guvendiren M. Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:23. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00023>
38. Gurkan U.A., El Assal R., Yildiz S.E., Sung Y., Trachtenberg A.J., Kuo W.P., Demirci U. Engineering Anisotropic Biomimetic Fibrocartilage Microenvironment by Bioprinting Mesenchymal Stem Cells in Nanoliter Gel Droplets. *Mol. Pharmaceutics.* 2014;11(7):2151–2159. <https://doi.org/10.1021/mp400573g>
39. Повернов П.А., Шибряева Л.С. Научные подходы к разработке материалов на основе композиций из поли-3-гидроксибутирата и полилактида для костных имплантатов. *Инновации в создании материалов и методов для современной медицины: материалы региональной конференции.* 2020:173–179.
40. Puppi D., Mota C., Gazzarri M. Additive manufacturing of wet-spun polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed. Microdevices.* 2012;14(6):1115–1127. <https://doi.org/10.1007/s10544-012-9677-0>
41. Zhang H., Mao X., Zhao D. Three dimensional printed polylactic acid-hydroxyapatite composite scaffolds for prefabricating vascularized tissue engineered bone: An *in vivo* bioreactor model. *Sci. Rep.* 2017;7(1):15255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14923-7>
42. Cui H., Zhu W., Holmes B., Zhang L.G. Biologically Inspired Smart Release System Based on 3D Bioprinted Perfused Scaffold for Vascularized Tissue Regeneration. *Adv. Sci.* 2016;3(8):1600058. <https://doi.org/10.1002/adv.201600058>
43. Иванов С.Ю., Мухаметшин Р.Ф., Мураев А.А., Бонарцев А.П., Рябова В.М. Синтетические материалы, используемые в стоматологии для замещения дефектов костной ткани. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;(1):60.
44. Крутько В.К., Кулак А.И., Лесникович Л.А., Трофимова И.В., Мусская О.Н., Жавнерко Г.К., Парибок И.В. Влияние способа дегидратации геля гидроксиапатита на физико-химические свойства нанокристаллического ксерогеля. *Журн. общей химии.* 2007;77(3):366–373.
45. Горшенёв В.Н., Зиангирова М.Ю., Колесов В.В., Краснопольская Л.М., Просвирин А.А., Телешев А.Т. Новые аддитивные технологии формирования сложных костных структур для медико-биологических применений. *Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии (РЭНСИТ).* 2019;11(3):369–390. <https://doi.org/10.17725/rensit.2019.11.369>
32. Sadi R.K., Fachine G.J.M., Demarquette N.R. Photodegradation of poly (3-hydroxybutyrate). *Polym. Degrad. Stab.* 2010;95(12):2318–2327. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2010.09.003>
33. Artsis M.I., Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., *et al.* Biodegradation and Medical Application of Microbial Poly (3-hydroxybutyrate). *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2012;555(1):232–262. <https://doi.org/10.1080/15421406.2012.635549>
34. Zhu B., Bailey S.R., Mauli A.C. Calcification of primary human osteoblast cultures under flow conditions using polycaprolactone scaffolds for intravascular applications. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2012;6(9):687–695. <https://doi.org/10.1002/term.472>
35. Yu H., Wooley P.H., Yang S.Y. Biocompatibility of Poly-ε-caprolactone-hydroxyapatite composite on mouse bone marrow-derived osteoblasts and endothelial cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 2009;4:5. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-4-5>
36. Shumilova A.A., Nikolaeva E.D. Differentiation of MMSCs into osteoblasts on porous 3d-carriers from poly-3-hydroxybutyrate. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Seriya: Biologiya = Journal of the Siberian Federal University. Biology.* 2016;9(1):53–62 (in Russ.).
37. Ji S., Guvendiren M. Recent Advances in Bioink Design for 3D Bioprinting of Tissues and Organs. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:23. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00023>
38. Gurkan U.A., El Assal R., Yildiz S.E., Sung Y., Trachtenberg A.J., Kuo W.P., Demirci U. Engineering Anisotropic Biomimetic Fibrocartilage Microenvironment by Bioprinting Mesenchymal Stem Cells in Nanoliter Gel Droplets. *Mol. Pharmaceutics.* 2014;11(7):2151–2159. <https://doi.org/10.1021/mp400573g>
39. Povernov P.A., Shibryaeva L.S. Scientific approaches to the development of materials based on compositions of poly-3-hydroxybutyrate and polylactide for bone implants. *Innovatsii v sozdanii materialov i metodov dlya sovremennoi meditsiny (Innovations in the Creation of Materials and Methods for Modern Medicine): Proceedings of the regional conference.* 2020;173–179 (in Russ.).
40. Puppi D., Mota C., Gazzarri M. Additive manufacturing of wet-spun polymeric scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed. Microdevices.* 2012;14(6):1115–1127. <https://doi.org/10.1007/s10544-012-9677-0>
41. Zhang H., Mao X., Zhao D. Three dimensional printed polylactic acid-hydroxyapatite composite scaffolds for prefabricating vascularized tissue engineered bone: An *in vivo* bioreactor model. *Sci. Rep.* 2017;7(1):15255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14923-7>
42. Cui H., Zhu W., Holmes B., Zhang L.G. Biologically Inspired Smart Release System Based on 3D Bioprinted Perfused Scaffold for Vascularized Tissue Regeneration. *Adv. Sci.* 2016;3(8):1600058. <https://doi.org/10.1002/adv.201600058>
43. Ivanov S.Yu., Mukhametshin R.F., Muraev A.A., Bonartsev A.P., Ryabova V.M. Synthetic materials used in dentistry to fill bone defects. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2013;(1):60 (in Russ.).
44. Krut'ko V.K., Kulak A.I., Lesnikovich L.A., Trofimova I.V., Musskaya O.N., Zhavnerko G.K., Paribok I.V. Influence of the dehydration procedure on the physicochemical properties of nanocrystalline hydroxylapatite xerogel. *Russ. J. Gen. Chem.* 2007;77(3):336–342. <https://doi.org/10.1134/S1070363207030036>

46. Chappard D., Guillaume B., Mallet R., Pascaretti-Grizon F., Baslé M.F., Libouban H. Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies. *Micron*. 2010;41(4):321–326. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2009.12.005>
47. Shigeishi H., Takechi M., Nishimura M., Takamoto M., Minami M., Ohta K., Kamata N. Clinical evaluation of novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics (IP-CHA) in a maxillary sinus floor augmentation procedure. *Dent. Mater. J.* 2012;31(1):54–60. <https://doi.org/10.4012/dmj.2011-089>
48. Ebrahimi M., Pripatnanont P., Monmaturapoj N., Suttapreyasri S. Fabrication and characterization of novel nano hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate scaffolds in three different composition ratios. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2012;100(9):2260–2268. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34160>
49. Суковатых Б.С., Полевой Ю.Ю., Нетьяга А.А., Блинков Ю.Ю., Жуковский В.А. Сравнительное экспериментальное исследование легких и легких усиленных эндопротезов для герниопластики. *Новости хирургии*. 2018;26(4):402–411.
50. Эйзенх И.А., Бакарев М.А., Лапий Г.А., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Изучение воспалительной реакции на имплантацию биodeградируемого полимера в сравнении с полипропиленом в эксперименте на животных. *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(3):13–20. <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10022>
51. Chang P., Liu B., Liu C., Chou H., Ho M., Liu H. Bone tissue engineering with novel rhBMP2-PLLA composite scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2007;81(4):771–780. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31031>
52. Ольхов А.А., Мураев А.А., Волков А.В., Ивашкевич С.Г., Ким Э.В., Поздняков М.С., Староверова О.В., Иорданский А.Л., Горшенев В.Н. Структура и свойства биорезорбируемых материалов на основе полилактида для регенеративной медицины. *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2021;(1):7–15.
53. Yeo J.C.C., Muiruri J.K., Thitsartam W., Li Z., He C. Recent advances in the development of biodegradable PHB-based toughening materials: Approaches, advantages and applications. *Mate. Sci. Eng.: C*. 2018;92:1092–1116. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.006>
54. Sadat-Shojai M., Khorasani M.-T., Jamshidi A. A new strategy for fabrication of bone scaffolds using electrospun nano-HAp/PHB fibers and protein hydrogels. *Chem. Eng. J.* 2016;289:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.12.079>
55. Gumel A.M., Aris M.H., Annuar M.S.M. Modification of Polyhydroxyalkanoates (PHAs). In: *Polyhydroxyalkanoate (PHA) Based Blends. Composites and Nanocomposites*. (Eds.). Ipsita R., Visakh P.M. 2016. P. 141–182. <https://doi.org/10.1039/9781782622314-00141>
56. Крутько Э.Т., Прокопчук Н.Р., Глоба А.И. *Технология биоразлагаемых полимерных материалов*. Минск: БГТУ; 2014. 105 p. ISBN 978-985-530-354-2.
57. Griffin G.J.L. Starch polymer blends. *Polymer Degradation and Stability*. 1994;45(2):241–247. [https://doi.org/10.1016/0141-3910\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0141-3910(94)90141-4)
58. Гомзяк В.И., Пучков А.А., Артамонова Н.Е., Поляков Д.К., Симакова Г.А., Грицкова И.А., Чвалун С.Н. Физико-химические свойства нового биодеструктируемого гиперразветвленного полиэфирполиола на основе 2,2-бис(метилпропионовой кислоты). *Тонкие химические технологии*. 2018;13(4):67–73. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73>
- [Original Russian Text: Krut'ko V.K., Kulak A.I., Lesnikov L.A., Trofimova I.V., Musskaya O.N., Zhavnerko G.K., Paribok I.V. Influence of the dehydration procedure on the physicochemical properties of nanocrystalline hydroxylapatite xerogel. *Zhurnal obshchei khimii*. 2007;77(3):366–373 (in Russ).]
45. Gorshenev V.N., Ziangirova M.Yu., Kolesov V.V., Krasnopol'skaya L.M., Prosvirin A.A., Teleshev A.T. New additive technologies for forming complex bone structures for medical and biological applications. *Radioelektronika. Nanosistemy. Informatsionnye tekhnologii = Radioelectronics. Nanosystems. Information Technologies*. 2019;11(3):369–390. <https://doi.org/10.17725/rensit.2019.11.369>
46. Chappard D., Guillaume B., Mallet R., Pascaretti-Grizon F., Baslé M.F., Libouban H. Sinus lift augmentation and beta-TCP: a microCT and histologic analysis on human bone biopsies. *Micron*. 2010;41(4):321–326. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2009.12.005>
47. Shigeishi H., Takechi M., Nishimura M., Takamoto M., Minami M., Ohta K., Kamata N. Clinical evaluation of novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics (IP-CHA) in a maxillary sinus floor augmentation procedure. *Dent. Mater. J.* 2012;31(1):54–60. <https://doi.org/10.4012/dmj.2011-089>
48. Ebrahimi M., Pripatnanont P., Monmaturapoj N., Suttapreyasri S. Fabrication and characterization of novel nano hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate scaffolds in three different composition ratios. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2012;100(9):2260–2268. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34160>
49. Sukovatykh B.S., Polevoy Yu.Yu., Netyaga A.A., Blinkov Yu.Yu., Zhukovskiy V.A. Comparative experimental-morphological research of light and light strengthened endoprosthesis for hernioplasty. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(4):402–411 (in Russ).
50. Eisenakh I.A., Bakarev M.A., Lapiy G.A., Moses V.G., Moses K.B. Study of tissue inflammatory response to implantation of a biodegradable polymer compared to polypropylene in an animals experiment. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2020;19(3):13–20 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2687-0053-2020-10022>
51. Chang P., Liu B., Liu C., Chou H., Ho M., Liu H. Bone tissue engineering with novel rhBMP2-PLLA composite scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2007;81(4):771–780. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31031>
52. Ol'hov A.A., Muraev A.A., Volkov A.V., Ivashkevich S.G., Kim E.V., Pozdnyakov M.S., Staroverova O.V., Iordanskij A.L., Gorshenev V.N. Structure and properties of bioresorbed materials based on polylactide for regenerative medicine. *Vse Materialy. Entsiklopedicheskii Spravochnik = All materials. Encyclopaedic Reference Manual*. 2021;(1):7–15 (in Russ.).
53. Yeo J.C.C., Muiruri J.K., Thitsartam W., Li Z., He C. Recent advances in the development of biodegradable PHB-based toughening materials: Approaches, advantages and applications. *Mate. Sci. Eng.: C*. 2018;92:1092–1116. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.006>
54. Sadat-Shojai M., Khorasani M.-T., Jamshidi A. A new strategy for fabrication of bone scaffolds using electrospun nano-HAp/PHB fibers and protein hydrogels. *Chem. Eng. J.* 2016;289:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.12.079>
55. Gumel A.M., Aris M.H., Annuar M.S.M. Modification of Polyhydroxyalkanoates (PHAs). In: Ipsita R., Visakh P.M. (Eds.). *Polyhydroxyalkanoate (PHA) Based Blends. Composites and Nanocomposites*. 2016. P. 141–182. <https://doi.org/10.1039/9781782622314-00141>

59. Гомзяк В.И., Артамонова Н.Е., Ковтун И.Д., Камышинский Р.А., Грицкова И.А., Чвалун С.Н. Гетерофазная полимеризация стирола в присутствии полиэфирполиола boltorn. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2020;62(1):26–34. <https://doi.org/10.31857/S2308113919050048>
60. Седуш Н.Г., Кадина Ю.А., Разуваева Е.В., Пучков А.А., Широкова Е.М., Гомзяк В.И., Калинин К.Т., Кулебякина А.И., Чвалун С.Н. Наносомальные лекарственные формы на основе биоразлагаемых сополимеров лактида с различной молекулярной структурой и архитектурой. *Российские нанотехнологии.* 2021;16(4):462–481. <https://doi.org/10.1134/S1992722321040117>
61. Гомзяк В.И., Седуш Н.Г., Пучков А.А., Поляков Д.К., Чвалун С.Н. Линейные и разветвленные полимеры лактида для систем направленной доставки лекарственных средств. *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.* 2021;63(3):190–206. <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062>
62. Becker S.T., Douglas T., Acil Y., Seitz H., Sivananthan S., Wiltfang J., Warnke P.H. Biocompatibility of individually designed scaffolds with human periosteum for use in tissue engineering. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2010;21(4):1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3878-y>
63. Panayotidou E., Kroustalli A., Baklavaridis A., Zuburtikudis I., Achilias D.S., Deligianni D. Biopolyester-based nanocomposites: structural, thermo-mechanical and biocompatibility characteristics of poly(3-hydroxybutyrate)/montmorillonite clay nanohybrids. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(11):41628. <https://doi.org/10.1002/app.41628>
64. Volova T., Shishatskaya E., Sevastianov V., Efremov S., Mogilnaya O. Results of biomedical investigations of PHB and PHB/PHV fibers. *Biochem. Eng. J.* 2003;16(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s1369-703x\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s1369-703x(03)00038-x)
65. Chen X., Yang X., Pan J., Wang L., Xu K. Degradation Behaviors of Bioabsorbable P3/4HB Monofilament Suture, *in Vitro* and *in Vivo*. *J. Biomed. Mater. Res. B.: Appl. Biomater.* 2010;92B:447–455. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31534>
66. Cao W., Wang A., Jing D., Gong Y., Zhao N., Zhang X. Novel biodegradable films and scaffolds of chitosan blended with poly (3-hydroxybutyrate). *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2005;16(11):1379–1394. <https://doi.org/10.1163/156856205774472308>
67. Raghunatha K., Sato H., Takahashi I. Intermolecular hydrogen bondings in the poly(3-hydroxybutyrate) and chitin blends: their effects on the crystallization behavior and crystal structure of poly(3-hydroxybutyrate). *Polymer.* 2015;75:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.08.011>
68. Иванцова Е.Л., Иорданский А.Л., Косенко Р.Ю., Роговина С.З., Грачев А.В., Прут Э.В. Новая биоразлагаемая композиция поли(3-гидроксibuтират)хитозан для пролонгированного транспорта биологически активных веществ. *Хим.-фарм. журн.* 2011;45(1):39–44.
69. Shibryaeva L.S., Gorshenev V.N., Krashennikov V.G. Thermal properties of porous polylactide. *Polym. Sci. Ser. A.* 2019;61(2):162–174. <https://doi.org/10.1134/S0965545X19020123>
70. Wu L., Chen S., Li Z., Xu K., Chen G.-Q. Synthesis, characterization and biocompatibility of novel biodegradable poly[[(R)-3-hydroxybutyrate)-*block*-(D,L-lactide)-*block*-(ϵ -caprolactone)] triblock copolymers. *Polym. Int.* 2008;57(7):939–949. <https://doi.org/10.1002/pi.2431>
71. Di Lorenzo M.L., Righetti M.C. Evolution of crystal and amorphous fractions of poly[(R)-3-hydroxybutyrate] upon storage. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013;112(3):1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2734-3>
56. Krut'ko E.T., Prokopchuk N.R., Globa A.I. *Tekhnologiya biorazлагаemykh polimernykh materialov (Technology of Biodegradable Polymer Materials)*. Minsk: BSTU; 2014. 105 p. (in Russ.). ISBN 978-985-530-354-2.
57. Griffin G.J.L. Starch polymer blends. *Polymer Degradation and Stability.* 1994;45(2):241–247. [https://doi.org/10.1016/0141-3910\(94\)90141-4](https://doi.org/10.1016/0141-3910(94)90141-4)
58. Gomzyak V.I., Puchkov A.A., Artamonova N.E., Polyakov D.K., Simakova G.A., Gritskova I.A., Chvalun S.N. Physico-chemical properties of biodegradable hyperbranched polyester polyol based on 2,2-bis(methylol)propionic acids. *Tonk. Khim. Technol. = Fine Chem. Technol.* 2018;13(4):67–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-4-67-73>
59. Gomzyak V.I., Kamyshinsky R.A., Chvalun S.N., Artamonova N.E., Kovtun I.D. Gritskova I.A. Heterophase polymerization of styrene in the presence of boltorn polyester polyol. *Polym. Sci. Ser. B.* 2020;62(1):22–29. <https://doi.org/10.1134/S156009041905004X>
[Original Russian Text: Gomzyak V.I., Artamonova N.E., Kovtun I.D. Kamyshinsky R.A., Gritskova I.A. Chvalun S.N. Heterophase polymerization of styrene in the presence of boltorn polyester polyol. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. B.* 2020;62(1):26–34. (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S2308113919050048>]
60. Sedush, N.G., Kadina, Y.A., Razuvaeva, E.V. *et al.* Nanoformulations of Drugs Based on Biodegradable Lactide Copolymers with Various Molecular Structures and Architectures. *Nanotechnol. Russia.* 2021;16(4):421–438. <https://doi.org/10.1134/S2635167621040121>
[Original Russian Text: Sedush N.G., Kadina Yu.A., Razuvaeva E.V., Puchkov A.A., Shirokova E.M., Gomzyak V.I., Kalinin K.T., Kulebyakina A.I., Chvalun S.N. Nanoformulations of Drugs Based on Biodegradable Lactide Copolymers with Various Molecular Structures and Architectures. *Rossiiskie nanotekhnologii.* 2021;16(4):462–481 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S1992722321040117>]
61. Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems. *Polym. Sci. Ser. B.* 2021;63(3):257–271. <https://doi.org/10.1134/S1560090421030064>
[Original Russian Text: Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. Linear and branched lactide polymers for targeted drug delivery systems. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya. Ser. B.* 2021;63(3):190–206. (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S2308113921030062>]
62. Becker S.T., Douglas T., Acil Y., Seitz H., Sivananthan S., Wiltfang J., Warnke P.H. Biocompatibility of individually designed scaffolds with human periosteum for use in tissue engineering. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 2010;21(4):1255–1262. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3878-y>
63. Panayotidou E., Kroustalli A., Baklavaridis A., Zuburtikudis I., Achilias D.S., Deligianni D. Biopolyester-based nanocomposites: structural, thermo-mechanical and biocompatibility characteristics of poly(3-hydroxybutyrate)/montmorillonite clay nanohybrids. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(11):41628. <https://doi.org/10.1002/app.41628>
64. Volova T., Shishatskaya E., Sevastianov V., Efremov S., Mogilnaya O. Results of biomedical investigations of PHB and PHB/PHV fibers. *Biochem. Eng. J.* 2003;16(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s1369-703x\(03\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s1369-703x(03)00038-x)
65. Chen X., Yang X., Pan J., Wang L., Xu K. Degradation Behaviors of Bioabsorbable P3/4HB Monofilament Suture, *in Vitro* and *in Vivo*. *J. Biomed. Mater. Res. B.: Appl. Biomater.* 2010;92B:447–455. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31534>

72. Sun Y., Yang L., Lu X., He C. Biodegradable and renewable poly(lactide)–lignin composites: synthesis, interface and toughening mechanism. *J. Mater. Chem. A*. 2015;3(7):3699–3709 <https://doi.org/10.1039/C4TA05991C>
73. Muiruri J.K., Liu S., Teo W.S., Kong J., He C. Highly biodegradable and tough polylactic acid–cellulose nanocrystal composite. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017;5(5):3929–3937. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b03123>
74. Crétois R., Chernal J.-M., Sheibat-Othman N., Monnier A., Martin C., Astruz O., Kurusu R., Demarquette N.R. Physical explanations about the improvement of polyhydroxybutyrate ductility: hidden effect of plasticizer on physical ageing. *Polymer*. 2016;102:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.09.017>
75. Kabe T., Tsuge T., Kasuya K., Takemura A., Hikima T., Takata M., Iwata T. Physical and Structural Effects of Adding Ultrahigh-Molecular-Weight Poly[(R)-3-hydroxybutyrate] to Wild-Type Poly[(R)-3-hydroxybutyrate]. *Macromolecules*. 2012;45(4):1858–1865. <https://doi.org/10.1021/ma202285c>
76. Kabe T., Hongo C., Tanaka T., Hikima T., Takata M., Iwata T. High tensile strength fiber of poly[(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] processed by two-step drawing with intermediate annealing. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(2):41258. <https://doi.org/10.1002/app.41258>
66. Cao W., Wang A., Jing D., Gong Y., Zhao N., Zhang X. Novel biodegradable films and scaffolds of chitosan blended with poly(3-hydroxybutyrate). *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2005;16(11):1379–1394. <https://doi.org/10.1163/156856205774472308>
67. Raghunatha K., Sato H., Takahashi I. Intermolecular hydrogen bondings in the poly(3-hydroxybutyrate) and chitin blends: their effects on the crystallization behavior and crystal structure of poly(3-hydroxybutyrate). *Polymer*. 2015;75:141–150. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.08.011>
68. Ivantsova E.L., Iordanskii A.L., Kosenko R.Y., et al. Poly(3-hydroxybutyrate)–chitosan: a new biodegradable composition for prolonged delivery of biologically active substances. *Pharm. Chem. J.* 2011;45(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0559-1>
[Original Russian Text: Ivantsova E.L., Iordanskii A.L., Kosenko R.Y., et al. Poly(3-hydroxybutyrate)–chitosan: a new biodegradable composition for prolonged delivery of biologically active substances. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2011;45(1):39–44.]
69. Shibryaeva L.S., Gorshenev V.N., Krashennikov V.G. Thermal properties of porous polylactide. *Polym. Sci. Ser. A*. 2019;61(2):162–174. <https://doi.org/10.1134/S0965545X19020123>
70. Wu L., Chen S., Li Z., Xu K., Chen G.-Q. Synthesis, characterization and biocompatibility of novel biodegradable poly[[(R)-3-hydroxybutyrate]-block-(D,L-lactide)-block-(ε-caprolactone)] triblock copolymers. *Polym. Int.* 2008;57(7):939–949. <https://doi.org/10.1002/pi.2431>
71. Di Lorenzo M.L., Righetti M.C. Evolution of crystal and amorphous fractions of poly[(R)-3-hydroxybutyrate] upon storage. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013;112(3):1439–1446. <https://doi.org/10.1007/s10973-012-2734-3>
72. Sun Y., Yang L., Lu X., He C. Biodegradable and renewable poly(lactide)–lignin composites: synthesis, interface and toughening mechanism. *J. Mater. Chem. A*. 2015;3(7):3699–3709. <https://doi.org/10.1039/C4TA05991C>
73. Muiruri J.K., Liu S., Teo W.S., Kong J., He C. Highly biodegradable and tough polylactic acid–cellulose nanocrystal composite. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017;5(5):3929–3937. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b03123>
74. Crétois R., Chernal J.-M., Sheibat-Othman N., Monnier A., Martin C., Astruz O., Kurusu R., Demarquette N.R. Physical explanations about the improvement of polyhydroxybutyrate ductility: hidden effect of plasticizer on physical ageing. *Polymer*. 2016;102:176–182. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.09.017>
75. Kabe T., Tsuge T., Kasuya K., Takemura A., Hikima T., Takata M., Iwata T. Physical and Structural Effects of Adding Ultrahigh-Molecular-Weight Poly[(R)-3-hydroxybutyrate] to Wild-Type Poly[(R)-3-hydroxybutyrate]. *Macromolecules*. 2012;45(4):1858–1865. <https://doi.org/10.1021/ma202285c>
76. Kabe T., Hongo C., Tanaka T., Hikima T., Takata M., Iwata T. High tensile strength fiber of poly[(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] processed by two-step drawing with intermediate annealing. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015;132(2):41258. <https://doi.org/10.1002/app.41258>

Об авторах:

Повернов Павел Алексеевич, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории Физико-химии композиций природных и синтетических полимеров, ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (199334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д.4). E-mail: pav3444@yandex.ru. Scopus Author ID 57210264564, ResearcherID ABC-5732-2021, SPIN-код РИНЦ 1408-2867, <https://orcid.org/0000-0003-3017-4397>

Шибряева Людмила Сергеевна, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории Физико-химии композиций природных и синтетических полимеров, ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (199334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4); профессор кафедры Химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru. Scopus Author ID 7003539026, ResearcherID A-7634-2014, SPIN-код РИНЦ 3664-7997, <https://orcid.org/0000-0001-6805-4492>

Люсова Людмила Ромуальдовна, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой Химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: luslr@mail.ru. Scopus Author ID 6508196636, ResearcherID ABC-7835-2021, SPIN-код РИНЦ 6390-2313, <https://orcid.org/0000-0001-9515-6347>

Попов Анатолий Анатольевич, д.х.н., профессор, заведующий лабораторией Физико-химии композиций природных и синтетических полимеров, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (199334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4). E-mail: popov@sky.chph.ras.ru. Scopus Author ID 7402986626, ResearcherID I-9835-2014, SPIN-код РИНЦ 5556-7816, <https://orcid.org/0000-0002-8006-6215>

About the authors:

Pavel A. Povernov, Postgraduate Student, Junior Researcher, Laboratory of Physico-Chemistry of Compositions of Synthetic and Natural Polymers, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia). E-mail: pav3444@yandex.ru. Scopus Author ID 57210264564, ResearcherID ABC-5732-2021, RSCI SPIN-code 1408-2867, <https://orcid.org/0000-0003-3017-4397>

Lyudmila S. Shibryaeva, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Physico-Chemistry of Compositions of Synthetic and Natural Polymers, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia); Professor, F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Processing of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: lyudmila.shibryaeva@yandex.ru. Scopus Author ID 7003539026, ResearcherID A-7634-2014, RSCI SPIN-code 3664-7997, <https://orcid.org/0000-0001-6805-4492>

Liudmila R. Lyusova, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the F.F. Koshelev Department of Chemistry and Technology of Processing of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: luslr@mail.ru. Scopus Author ID 6508196636, ResearcherID ABC-7835-2021, RSCI SPIN-code 6390-2313, <https://orcid.org/0000-0001-9515-6347>

Anatoliy A. Popov, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Laboratory of Physico-Chemistry of Compositions of Synthetic and Natural Polymers, Deputy Director for Scientific and Educational Work, N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia). E-mail: popov@sky.chph.ras.ru. Scopus Author ID 7402986626, ResearcherID I-9835-2014, SPIN-код РИНЦ 5556-7816, <https://orcid.org/0000-0002-8006-6215>

Поступила: 25.01.2022; получена после доработки: 28.04.2022; принята к опубликованию: 28.11.2022.
The article was submitted: January 25, 2022; approved after reviewing: April 28, 2022; accepted for publication: November 28, 2022.

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете.

119454, РФ, Москва, пр-т Вернадского, д. 78.

Подписано в печать 30.12.2022.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 10.5.

Тираж 100 экз. Заказ № 1015.

Printed in MIREA – Russian Technological University.

78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.

Signed to print on December 30, 2022.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 10.5.

100 copies. Order no. 1015.

Подписку на печатную версию журнала
Тонкие химические технологии = *Fine Chemical Technologies*
можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис»,
www.akc.ru.

Подписной индекс: 36924.

Subscription to the
Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = *Fine Chemical Technologies*
printed version can be made through the *Kniga-Servis* Agency,
www.akc.ru.

Subscription index: 36924.

