

ISSN 2410-6593

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Fine Chemical Technologies

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



2017

ТОМ
XII

finechemtech.mirea.ru

Главный редактор:

Проф. А.К. Фролкова

Заместитель главного редактора:

Проф. В.В. Фомичев

Редакционная коллегия:

Чл.-корр. НАН РК З.С. Абишева (Казахстан)

Проф. С.П. Веревкин (Германия)

Проф. Д.В. Дробот (Россия)

Чл.-корр. К.Ю. Жижин (Россия)

Чл.-корр. РАН В.К. Иванов (Россия)

Проф. И.В. Иванов (Россия)

Проф. К.А. Кардона (Колумбия)

Чл.-корр. РАН О.И. Койфман (Россия)

Проф. В.Ф. Корнюшко (Россия)

Проф. Э.Т. Крутько (Беларусь)

Акад. РАН А.И. Мирошников (Россия)

Проф. Ю.П. Мирошников (Россия)

Акад. РАН А.М. Музафаров (Россия)

Акад. РАН И.А. Новаков (Россия)

Чл.-корр. РАН А.Н. Озерин (Россия)

Проф. Т. Пакканен (Финляндия)

Проф. А. Помбейро (Португалия)

Проф. Л.А. Серафимов (Россия)

Акад. РАН А.С. Сигов (Россия)

Проф. В.А. Тверской (Россия)

Проф. А.М. Тойкка (Россия)

Проф. А. Трохимчук (Польша)

Акад. РАН А.Ю. Цивадзе (Россия)

Акад. РАН В.И. Швец (Россия)

Ответственный секретарь:

Доц. О.В. Есипова

Редакция:

Т.М. Буслаева

А.В. Марков

Л.Г. Семерня

Г.Д. Середина

Адрес редакции:

119571, г. Москва,

пр. Вернадского, 86, оф. Л-119

тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)

e-mail: vestnik@mitht.ru

Учредитель и издатель:

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«Московский технологический университет»

Издается с февраля 2006 года

(прежнее название «Вестник МИТХТ»).

Выходит один раз в два месяца.

Editor-in-Chief:

Prof. A.K. Frolkova

Deputy Editor-in-Chief:

Prof. V.V. Fomichev

Editorial Board:

Corr. Member of NAS RK Z.S. Abisheva (Kazakhstan)

Prof. S.P. Verevkin (Germany)

Prof. D.V. Drobot (Russia)

Corr. Member of RAS K.Yu. Zhizhin (Russia)

Corr. Member of RAS V.K. Ivanov (Russia)

Prof. I.V. Ivanov (Russia)

Prof. C.A. Cardona (Columbia)

Corr. Member of RAS O.I. Koifman (Russia)

Prof. V.F. Korniyushko (Russia)

Prof. E.T. Krut'ko (Belarus)

Acad. of RAS A.I. Miroshnikov (Russia)

Prof. Yu.P. Miroshnikov (Russia)

Acad. of RAS A.M. Muzafarov (Russia)

Acad. of RAS I.A. Novakov (Russia)

Corr. Member of RAS A.N. Ozerin (Russia)

Prof. T. Pakkanen (Finland)

Prof. A. Pombeiro (Portugal)

Prof. L.A. Serafimov (Russia)

Acad. of RAS A.S. Sigov (Russia)

Prof. V.A. Tverskoy (Russia)

Prof. A.M. Toikka (Russia)

Prof. A. Trochimczuk (Poland)

Acad. of RAS A.Yu. Tsivadze (Russia)

Acad. of RAS V.I. Shvets (Russia)

Executive Editor:

O.V. Esipova

Editorial:

T.M. Buslaeva

A.V. Markov

L.G. Semernya

G.D. Seredina

Address:

Vernadskogo pr., 86,

Moscow, 119571 Russia

phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)

e-mail: vestnik@mitht.ru

Founder and Publisher:

Federal State Budget
Educational Institution
of Higher Education

«Moscow Technological University»

Published from February 2006

(former name is «Vestnik MITHT»)

six times per year.

ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Научно-технический журнал

СОДЕРЖАНИЕ

Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Швец В.И., [Сорокоумова Г.М.], Лютик А.И.,
Пшеничникова А.Б., Прохоров Д.И., Рукосуева Н.В.,
Яковенко А.Г., Хорт А.М., Чвалун С.Н.,
Краснопольский Ю.М., Балабаньян В.Ю.,
Северин Е.С., Кубатиев А.А.

Научная школа академика В.И. Швеца:
бионанофармацевтические технологии
инновационных лекарственных препаратов
направленного действия и подготовка кадров
Кульченко Я.Ю., Дейнека В.И., Дейнека Л.А.,
Блинова И.П.

Получение разноцветных инкапсулированных
форм антоцианов краснокочанной капусты
методом лиофильной сушки

Чабан Н.Г., Путин А.Ю., Рапопорт Л.М.,
Буслаева Т.М.

Фитопрепараты в профилактике и лечении
уратного нефролитиаза

Теоретические основы химической технологии

Анохина Е.А., Тимошенко А.В.
Синтез схем ректификации со связанными
тепловыми и материальными потоками

Химия и технология органических веществ

Ибрагимова Д.А., Камилъ О.М., Янькова Т.В.,
Яштупов Н.А., Зайцев Н.К.

Влияние поверхностно активных веществ
на хемилюминесцентную реакцию
люминол–пероксид водорода

CONTENTS

Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

Shvets V.I., [Sorokoumova G.M.], Lyutik A.I.,
Pshenichnikova A.B., Prokhorov D.I.,
Rukosueva N.V., Yakovenko A.G., Khort A.M.,
Chvalun S.N., Krasnopsky Yu.M.,

5 Balabanyan V.Yu., Severin E.S., Kubatiev A.A.

Scientific school of academician Vitaliy I. Shvets:
Bionanopharmaceutical technologies of innovative
directed-action medicinal preparations
and manpower training

32 Kulchenko Ya.Yu., Deineka V.I., Deineka L.A.,
Blinova I.P.

Obtaining red cabbage anthocyanin colored
encapsulated forms by the method of freeze-drying

39 Chaban N.G., Putin A.Yu., Rapoport L.M.,
Buslaeva T.M.

Phytopreparations in the prevention
and treatment of urate nephrolithiasis

Theoretical Bases of Chemical Technology

46 Anokhina E.A., Timoshenko A.V.
Synthesis of distillation sequences
with coupled thermal and material flows

Chemistry and Technology of Organic Substances

71 Ibragimova D.A., Kamil' O.M., Yan'kova T.V.,
Yashtulov N.A., Zaitsev N.K.

The effect of surfactants on the chemiluminescent
reaction of luminol with hydrogen peroxide

Сафронов С.П., Красных Е.Л., Леванова С.В.
Закономерности этерификации
глицеринсодержащих отходов производства
биодизеля для получения пластифицирующих
композиций

Химия и технология неорганических материалов

*Ионов А.М., Кобрин М.Р., Можчи́ль Р.Н.,
Сигов А.С., Сыров Ю.В., Фомичев В.В.*
Синтез и исследование дисульфида рения(IV)

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

Раев К.В., Черноусова Н.В.
Модификация композитных смесей
для изготовления корабельных кабельных изделий

Страницы истории

Бодрова Е.В., Красивская В.Н.
К вопросу о причинах топливного кризиса
в Российской империи в начале XX века

Safronov S.P., Krasnykh E.L., Levanova S.V.
Aspects of esterification of glycerol-containing
waste from biodiesel production for obtaining
plasticizing compositions

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

*Ionov A.M., Kobrin M.R., Mozhchil' R.N.,
Sigov A.S., Syrov Yu.V., Fomichev V.V.*
Synthesis and study of rhenium (IV) disulphide

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

Raev K.V., Chernousova N.V.
Modification of composite mixtures
for manufacturing ship cableware materials

History Notes

Bodrova E.V., Krasivskaya V.N.
To the question of the reasons of the fuel crisis
in the Russian Empire at the beginning
of the 20th century

**НАУЧНАЯ ШКОЛА АКАДЕМИКА В.И. ШВЕЦА:
БИОНАНОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИННОВАЦИОННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ
И ПОДГОТОВКА КАДРОВ**

**В.И. Шве́ц^{1,*}, Г.М. Сорокоумова¹, А.И. Лютик¹, А.Б. Пшеничникова¹,
Д.И. Прохоров¹, Н.В. Рукосуева¹, А.Г. Яковенко¹, А.М. Хорт¹, С.Н. Чвалун¹,
Ю.М. Краснополский², В.Ю. Балабаньян³, Е.С. Северин⁴, А.А. Кубатиев⁵**

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

²Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Харьков 61002, Украина

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва 119991, Россия

⁴ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения», Москва 117638, Россия

⁵Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАН, Москва 125315, Россия

* Автор для переписки, e-mail: shvetsviiv@gmail.com

Сообщается о результатах многолетней научно-исследовательской работы в области физико-химической биологии и важнейшего ее направления – липидологии, проводимой ведущей научной школой под руководством академика РАН В.И. Швеца по созданию синтетических, биотехнологических методов получения липидов, с возможностью практического их использования путем конструирования на этой основе эффективных диагностических и лекарственных препаратов и применения в медицине. Описано дальнейшее развитие и использование методов бионанотехнологии для создания современных лекарственных средств направленного действия на базе повышения эффективности классических препаратов включением их в наноконтейнеры. Сообщается о разработке технологий получения наноразмерных форм лекарственных препаратов, исследовании их фармакологических свойств и использовании в медицинской практике. Приводятся сведения о получении на основе предложенных технологий, изучении свойств и применении в лечебных целях липосомальных противоопухолевых, гепатопротекторных, противотуберкулезных, кардиологических препаратов. Созданы технологии получения и проведены биологические исследования наноформ на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот противоопухолевых, противоинсультных, антибактериальных и ряда других препаратов. Показано, что использование наноразмерных лекарств может приводить к значительному увеличению фармакологического эффекта за счет разных факторов. Так, отмечается, что в процессе конструирования препарата для лечения болезни Паркинсона содержащее липосом, нагруженных дофамином, проходит через гематоэнцефалический барьер практически в 100 раз лучше, чем отдельные молекулы дофамина. Нахождение субстанции в наночастицах снижает ее токсичность прежде всего вследствие эффекта «пассивного нацеливания». Обсуждается пролонгированное действие лекарственных субстанций, заключенных в наночастицы, за счет их постепенного высвобождения. Отмечено, что адресная доставка наночастиц позволяет на порядок увеличить эффективность действия лекарств. Сообщается о технологии направленного транспорта лекарственных препаратов (drug-delivery) в области онкологии и об использовании метода избирательной доставки цитостатиков в опухолевые ткани с использованием рецептор-опосредованного эндоцитоза. Проводятся биологические и фармакологические исследования на основе нанопористого кремния по созданию липосомальных лекарственных препаратов для

лечения рака, кардиологических патологий, туберкулеза. Приведены данные о работе научно-образовательного центра по подготовке специалистов в области биотехнологии и фармации.

Ключевые слова: научная школа, биотехнология, липиды, наночастицы, лекарственные препараты, диагностические препараты, вакцинные препараты, направленный транспорт лекарств, подготовка кадров.

SCIENTIFIC SCHOOL OF ACADEMICIAN VITALY I. SHVETS: BIONANOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES OF INNOVATIVE DIRECTED-ACTION MEDICINAL PREPARATIONS AND MANPOWER TRAINING

V.I. Shvets^{1,*}, G.M. Sorokoumova¹, A.I. Lyutik¹, A.B. Pshenichnikova¹,
D.I. Prokhorov¹, N.V. Rukosueva¹, A.G. Yakovenko¹, A.M. Khort¹,
S.N. Chvalun¹, Yu.M. Krasnopolsky², V.Yu. Balabanyan³, E.S. Severin⁴,
A.A. Kubatiev⁵

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

²National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkov 61002, Ukraine

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

⁴OJSC «All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment»,
Moscow 117638, Russia

⁵Research Institute of General Pathology and Pathophysiology RAS, Moscow 125315, Russia

*Corresponding author: shvetsviiv@gmail.com

The results of many years of scientific research in the field of physico-chemical biology and its most important direction - lipidology, conducted by the leading scientific school under the leadership of Academician RAS Vitaly I. Shvets, are reported. On the creation of synthetic, biotechnological methods for obtaining lipids, with the possibility of their practical use by designing on this basis effective diagnostic and medicinal products and application in practical medicine. The further development and use of methods of bionanotechnology for the development of modern medicines for directed action on the basis of increasing the effectiveness of classical drugs by their incorporation into nanocontainers is described. It is reported on the development of technologies for obtaining nanoscale forms of drugs, the study of their pharmacological properties and use in medical practice. Information is provided on the preparation of liposomal antitumor, hepatoprotective, anti-tuberculosis, cardiac preparations based on the proposed technologies, the study of properties and the use for therapeutic purposes. The technologies for obtaining and conducting biological studies of nanoforms based on copolymers of lactic and glycolic acids of antineoplastic, anti-inflammatory, antibacterial and a number of other drugs have been developed: It has been shown that the use of nanosized drugs can lead to a significant increase in the pharmacological effect due to various factors. It was noted that during the construction of the drug for the treatment of Parkinson's disease, the contents of liposomes loaded with dopamine pass through the blood-brain barrier almost 100 times better than individual dopamine molecules. Finding a substance in nanoparticles reduces its toxicity primarily due to the effect of "passive targeting". The prolonged action of medicinal substances enclosed in nanoparticles is discussed, due to their gradual release. It is noted that the targeted delivery of nanoparticles makes it possible to increase the effectiveness of the drugs by an order of magnitude. It is reported on the drug-delivery technology in the field of oncology and the use of the method of selective delivery of cytostatics to tumor tissues using the receptor-mediated endocytosis. Biological and pharmacological studies based on nanoporous silicon on the creation of liposomal drugs for the treatment of cancer, cardiological pathologies, tuberculosis are carried out. Data on the work of the scientific and educational center for training specialists in the field of biotechnology and pharmacy are given.

Keywords: scientific school, academician Vitaly I. Shvets, biotechnology, lipids, nanoparticles, medicinal preparations, diagnostic preparations, vaccine preparations, drug-delivery, manpower training.

В шестидесятые годы прошлого столетия усилиями академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Героя Социалистического Труда профессора Н.А. Преображенского в Советском Союзе было создано перспективное направление исследований в области живых систем – физико-химическая биология, одним из основных разделов которого была биоорганическая химия (в настоящее время дополненная такими дисциплинами, как биотехнология и бионанотехнология), посвященная изучению биологически активных веществ, в том числе для использования их в практической медицине. Среди классов основных природных биологически активных веществ, которые активно исследовались многочисленными научными и технологическими коллективами в Советском Союзе, были липиды. Эти работы касались изучения химических, физических, биологических физиологических и фармакологических свойств липидов, создания синтетических, биотехнологических методов их получения с возможностью практического использования путем конструирования на этой основе эффективных диагностических и лекарственных препаратов и их дальнейшего применения в медицине [1–4].

Фосфолипиды: химическое и биотехнологическое получение, изучение строения и свойств

Виталий Иванович Шве́ц – известный советский и российский ученый в области липидологии, чьи работы признаны отечественной и мировой научной общественностью. В.И. Шве́ц первым в Советском Союзе начал исследования по синтезу фосфолипидных соединений [5]. Работать в этом направлении он начал в 1958 году вначале как исполнитель, а затем как создатель и руководитель ведущей научной школы на базе кафедры химии и технологии тонких органических соединений Московского института тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ), а затем с 1985 года – кафедры биотехнологии и бионанотехнологии, которую он организовал одной из первых в РФ. Участниками научной школы были студенты, аспиранты, преподаватели, сотрудники этих кафедр. Так как по образованию В.И. Шве́ц – химик-биоорганик, то основным направлением этих исследований был химический и биотехнологический синтез липидов. Был осуществлен синтез основных представителей фосфолипидов и гликолипидов, причем как природной, так и модифицированной структуры, которые использовались как инструменты при исследовании строения и биологических и фармакологических свойств природных липид-связанных систем, которое проводилось в содружестве с биологическими и медицинскими организациями [1–4]. В их числе следует

назвать 1,2-диглицериды (основные вещества для получения фосфолипидов), фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, кардиолипин, фосфоинозитиды, гликозилфосфатидилинозит, гликозилдиглицериды. Были исследованы такие ключевые реакции в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, как фосфорилирование, гликозилирование, ацилирование, методы выделения и очистки целевых липидных соединений. Наиболее значимыми следует признать проведенные впервые в мире, о чем упоминают многие зарубежные исследователи, работы по разделению на энантиомеры рацематов асимметрично замещенных производных мио-инозита и глицерина, что явилось основой для реализации синтеза ряда фосфолипидов [1, 2, 5–22]. Однако синтез представляется очень трудоемкой операцией, и он не мог иметь препаративного значения для наработки этих веществ в сравнении с другими методами, которые осваивались параллельно с ним. Задача препаративного масштабного получения фосфолипидов различного строения была решена выделением их химическими и биотехнологическими приемами из различных микробиологических, растительных и животных источников [3, 22–28].

Проведение этих работ характеризовалось высоким фундаментальным и прикладным уровнем, что было признано в Советском Союзе и за рубежом [29–36]. Одним из подтверждений признания отмеченных работ было присуждение в 1985 году коллективу, представляющему несколько научных школ, работающих в СССР в различных направлениях липидной тематики, Государственной премии СССР за цикл работ «Структура и функции липидов», опубликованных в 1965–1983 годах¹. Коллектив, награжденный этой премией, состоял из представителей научных школ Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (акад. РАН Е.М. Крепс, Н.Ф. Аврова), Института биоорганической химии РАН им. акад. М.М. Шемякина (чл.-корр. РАН Л.Д. Бергельсон, Э.В. Дятловицкая, Ю.Г. Молотковский), Московского института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (акад. РАН и РАМН В.И. Шве́ц, член-корр. РАН Р.П. Евстигнеева, Е.Н. Звонкова, Г.А. Серебренникова).

Технологические разработки научной школы В.И. Шве́ца в области липидов были использованы для получения на Харьковском предприятии «Биолек» (в настоящее время дочерняя структура российского концерна «Фармстандарт») фосфолипидов практически всех классов выделением из природных источников (Ю.М. Краснопольский, Г.А. Сенников). Наиболее значимым из них является получение фос-

¹Постановление Центрального Комитета КПСС и Совета Министров СССР от 31 октября 1985 года о присуждении Государственной премии СССР в области науки и техники за цикл работ «Структура и функции липидов», опубликованных в 1965–1983 годах.

фатидилхолина из яичных желтков и кардиолипина из бычьих сердец [37–42]. Эти технологии легли в основу создания целого ряда диагностических систем, среди которых следует отметить кардиолипиновый антиген, использовавшийся в масштабах СССР для диагностики сифилиса [1, 2, 21, 22, 43, 44].

Липосомальные лекарственные препараты на основе фосфолипидов

После присуждения Государственной премии СССР коллектив ведущей научной школы академика РАН и РАМН В.И. Швеца активно и успешно продолжал работы по данной тематике в 80–90 годы прошлого столетия [1, 2, 21, 22, 45–48]. Главные достижения сотрудников в области научно-технологических работ в этот период были связаны с получением с помощью химического и биотехнологического синтеза, а также выделением из природных источников биологически активных соединений различных классов, с дальнейшим созданием и технологическим оформлением на их основе лекарственных и диагностических средств.

Одним из главных направлений научной деятельности школы является конструирование препаратов направленного действия за счет включения биологически активных веществ в такие наноносители, как липосомы и другие наночастицы.

Работа всегда носила комплексный характер с привлечением целого ряда биологических, медицинских, технологических организаций РАН, РАМН. Среди них следует особо выделить Институт общей патологии и патофизиологии РАМН (НИОПП) под руководством академика РАН и РАМН А.А. Кубатиева, научного консультанта и участника исследований института в области медицинской нанобиотехнологии. В составе НИОПП В.И. Швеца руководит инновационным отделом и лабораторией фармакологии и физиологии биологически активных соединений, тематика работ которой относится к этому направлению.

Проведенные исследования явились основой для создания В.И. Швецом и В.П. Торчиным в 1990 году программы нанобиотехнологического конструирования эффективных лекарственных препаратов путем загрузки в липосомы, приготовленные с использованием фосфолипидов, классических препаратов для лечения социально значимых болезней [49]. В.П. Торчин – известный советский специалист мирового класса в области медицинской липидной нанотехнологии, в девяностые годы заведовал лабораторией в Кардиологическом Научном Центре РАМН, лауреат Ленинской премии СССР. В настоящее время Владимир Петрович Торчин – профессор Центра фармацевтической биотехнологии и нанотехнологии университета Northwestern (США, Бостон). Эта программа в конце 1990-х годов начала

реализовываться на Харьковском предприятии «Биолек». Были созданы технологии получения лекарственных липосомальных препаратов, исследованы их фармакологические свойства и получено разрешение на их практическое использование [3, 21, 22]. Результаты научной деятельности в области липидологии на кафедре биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ, руководимой академиком В.И. Швецом, нашли отражение в развитии методов химического и биосинтетического получения фосфолипидов различного строения и реализации методов их выделения из природного сырья, в изучении химических, биологических, фармакологических свойств этих соединений, использовании их для создания наноконтейнеров для загрузки классическими лекарственными средствами при разработке препаратов нового поколения. Была предложена успешная методология подготовки специалистов в данном направлении с привлечением студентов МИТХТ и некоторых вузов г. Харькова. Также была поставлена и решена задача получения некоторых липосомальных лекарственных препаратов на Харьковском предприятии «Биолек» для их последующего использования в практической медицине. Особо следует отметить роль в реализации этих процессов профессора Ю.М. Краснопольского, который в то время был заместителем генерального директора предприятия «Биолек» по технологии и качеству иммунобиологических препаратов.

Были внедрены после 2005 г. и появились в аптеках следующие препараты: липодокс (липосомальный доксорубин, противоопухолевый препарат) [50], липин (липосомальный фосфатидилхолин, антигипоксический препарат) [51, 52], лиолив (липосомальный антраль, гепатопротекторный препарат) [53], липофлавон (липосомальный кверцитин, кардиологический препарат, в виде капель – офтальмологический препарат) [54]. Разработка других препаратов находилась на стадии успешных доклинических и клинических испытаний: липосомальные фторурацил, цисплатин, доцетаксел [55–57] (противоопухолевые препараты), липосомальный фосфатидилхолин (аналог известного гепатопротекторного препарата эссенциале) [58].

На различных стадиях разработки находились и другие липосомальные препараты, среди которых можно упомянуть: цереброзидсульфат [59], глюкозаминглюкан, дексаметазон (офтальмологические препараты) [60, 61], липосомальный яичный фосфатидилхолин (препарат для коррекции геморрагического шока) [62], липосомальный хлорофиллипт (антибактериальный препарат) [63], липосомальная антиангиогенная фармацевтическая композиция на основе доксорубина [64], дофамин (для лечения болезни Паркинсона) [65–67], рифампицин, изониазид, рифабутин (противотуберкулезные препараты) [68, 69], липоевая кислота – препарат с антиагрегационной и антиоксидантной активностью [70], антихламидийный препарат с ресвератролом [71].

Следует отметить и другие результаты, полученные в области создания лекарственных липосомальных препаратов: противоопухолевый антибиотик гелиомицин [72], семакс – противоинсультный препарат [73], цефтриаксон – препарат для заживления ран [74], гонадотропин – препарат для лечения нарушения стероидогенеза [75], водорастворимые тетрапиррольные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии [76], десферал – противохламидийный препарат [77], карбамазепин – препарат для лечения эпилепсии [78], цитохром С – кардиологический препарат [79].

Продолжались и другие биотехнологические работы. Были предложены технологии инкапсулирования лекарственных субстанций и проведены первые биологические испытания наноконтейнеров на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот. Это противоопухолевые препараты доксорубицин, паклитаксел, даунорубицин, темозоламид, фосфоротиоатные олигонуклеотиды; силибин, урсодезоксихолевая кислота (гепатопротекторы); семакс, низкосалярированный эритропоэтин, мозговой нейротрофический фактор, фактор роста нервов (противоинсультные препараты); стрептомицин – антибактериальный препарат, ДОФА – препарат для лечения болезни Паркинсона [23–26, 28, 80, 81].

Основой создания всех перечисленных препаратов, помимо разработки технологий получения, были их комплексные биологические, физиологические, иммунологические, фармакологические исследования, реализованные в сотрудничестве с целым рядом организаций биологического и медицинского профиля. Эти программные исследования связаны с высокоэффективным скринингом, основанном на изучении структуры мишени, на которую направлено действие предполагаемых лекарств. В этом направлении следует отметить проведенные научной школой В.И. Швеца исследования по использованию меченных стабильными изотопами метаболитов и мембранных белков для определения трехмерной структуры мишени, что может стать основой для конструирования будущих лекарств [82].

На предприятии «Биолек» с 1980 по 1995 гг. производился выпуск фосфолипидов – фосфатидилхолина и кардиолипина, эмульгаторов для биологически активных эмульсий: для парентерального питания, производства кровезаменителей, антигенов для диагностики инфекционных заболеваний, липосомальных лекарственных препаратов (липидов, липодокс, лиолив, липофлавон для кардиологии и офтальмологии). Общий объем выпуска препаратов в денежном эквиваленте составлял более 8 млн. \$. С 1988 по 1992 гг. предприятием производился также выпуск липидов (фосфатидилинозита, сфингомиелина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, ганглиозидов и др.) на общую

сумму более 400 тыс. рублей².

К сожалению, после распада СССР производство фосфолипидных и липосомальных препаратов на Харьковском предприятии «Биолек» практически прекратило свое существование.

В то же время ведущая научная школа В.И. Швеца успешно продолжала исследования в данном направлении. Как уже отмечалось, уровень научной работы школы был высоко оценен научной общественностью, в том числе в течение ряда лет: в 2006 г. (НШ-5799.2006.4), 2008 г. (НШ-903.2008.4), 2010 г. (НШ-3468.2010.4), 2012 г. (НШ-4169.2012.4), а также в 2016 г. (НШ-7946.2016.11) коллектив становился победителем конкурса грантов Президента РФ «Ведущая научная школа». В 2016 году оценку уровня названной ведущей школы дали иностранные эксперты. В 2007 году в рейтинговом списке среди 255 победителей этого конкурса по всем отраслям знаний коллектив, возглавляемый В.И. Швецом, был пятым в компании выдающихся российских ученых, в числе которых следует упомянуть Нобелевского лауреата Ж.И. Алфёрова, а среди двадцати «Ведущих научных школ» по приоритетному направлению «Живые системы» – вторым [83]³.

Технологии получения нанопрепаратов на основе полимерных наночастиц, сферических аморфных наночастиц из тритерпеноидов бересты, нанопористого кремния

К настоящему времени коллективом научной школы В.И. Швеца получен ряд принципиально новых результатов в области нанотехнологических приемов создания новых лекарственных препаратов. Прежде всего, найдены новые эффективные наносистемы для использования в этой области: полимерные наночастицы (полиалкилцианоакрилаты, полилактиды [23–28, 48, 49, 80, 81, 84], сферические аморфные наночастицы из тритерпеноидов бересты [23–28, 85–89].

Особенно интересны следующие результаты, полученные в период 1995–2012 гг. [21–28].

Показано, что использование лекарств в виде нанопрепаратов может приводить к значительному увеличению фармакологического эффекта за счет разных факторов. Это, прежде всего, преодоление гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с помощью наноча-

²Письмо Вице-президента по науке и качеству ООО «Биолек» Ю.М. Краснопольского от 18 июля 2007 г.

³Список организаций, получивших право на заключение государственных контрактов по конкурсу ФЦНТП для научных школ в 2006 г. (всего 255): 1. акад. Пономарев-Степной Н.Н. – результат экспертизы 398 баллов; 2. акад. Алферов Ж.И. – 397 баллов; 3. акад. Чупахин О.Н. – 397 баллов; 4. акад. Месяц Г.А. – 396 баллов; 5. акад. РАМН Шве́ц В.И. – 395 баллов (последний в списке 255-ти, получивших право на заключение контракта – 345 баллов).

стиц, что особенно важно при доставке препаратов в мозг. Так, в процессе конструирования препарата для лечения болезни Паркинсона было показано, что содержащее липосом, нагруженных дофамином, проходит через ГЭБ практически в 100 раз лучше, чем отдельные молекулы дофамина.

Другим важным наблюдением является уменьшение токсичности лекарственных средств в составе наночастиц. Нахождение субстанции в наночастицах снижает ее токсичность прежде всего вследствие эффекта «пассивного нацеливания». Так, полимерные наносферы с доксорубицином не проникают в сердце и, таким образом, кардиотоксичность, характерная для данной субстанции, значительно уменьшается.

Следует отметить еще одно важное наблюдение: лекарственная субстанция, заключенная в наночастицы, защищена от преждевременной деградации и высвобождается постепенно, что приводит к пролонгированию ее действия. Так, липосомальный баларпан в два раза быстрее заживляет повреждение роговицы, чем баларпан в виде раствора. Данный эффект вносит существенный вклад в увеличение эффективности действия наноформы дофамина по сравнению с классическим препаратом – введение дофамина в наночастицы увеличивает время действия препарата в 23 раза.

Одна из самых острых проблем современной фармакологии – плохая растворимость лекарственных субстанций при физиологических условиях. В то же время для увеличения биодоступности (преодоления мембранных барьеров) вещество должно быть довольно гидрофобным и, следовательно, плохо растворимым в водных средах. Наночастицы существенным образом увеличивают концентрацию субстанции в растворе за счет образования с ней растворимых комплексов. Так, нам удалось увеличить концентрацию бетулиновой кислоты на два порядка путем включения ее в липосомы и в 1500 раз путем введения ее в наночастицы из тритерпеноидов из бересты и фосфатидилхолина.

Другим важным моментом в исследовании возможности эффективного использования наноформ лекарственных субстанций, изучением которого активно занимаются в коллективе В.И. Швеца, является адресная доставка наночастиц [24, 25, 27, 28]. Данный подход предполагает присоединение к наночастице «молекулярного адреса», имеющего сродство к макромолекулам на поверхности клеток-мишеней.

Адресная доставка внутри клетки – следующая задача, решение которой может на порядок увеличить эффективность действия лекарств. Проблемы, которые необходимо для этого исследовать – это свойства pH-чувствительных наносфер и термочувствительных липосом, технология создания кото-

рых также разработана в коллективе, возглавляемом В.И. Швецом [21–28, 85–88].

Особое место в исследованиях научного коллектива В.И. Швеца занимает тематика направленного транспорта лекарственных препаратов (drug-delivery) в области онкологии. Успешное применение различных цитостатиков для лечения опухолевых заболеваний ограничено в связи с их высокой токсичностью и выработкой после определенного времени их применения резистентности к ним. Появление резистентности определяется функционированием в опухолевых клетках MDR-насоса, который эффективно удаляет цитостатики из опухолевых тканей. Нами предложен метод избирательной доставки цитостатиков в опухолевые ткани с использованием рецептор-опосредованного эндоцитоза. Было установлено, что на поверхности опухолевых клеток присутствуют рецепторы α -фетопротейна (AFP), которые активно осуществляют эндоцитоз присутствующих белковых молекул AFP. При ковалентном присоединении цитостатиков к AFP удается осуществить эффективную доставку ковалентного конъюгата цитостатика с AFP в опухолевые ткани посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза и тем самым избежать действия MDR-насоса. Для более эффективной реализации указанного подхода были использованы наночастицы на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот. Значительные количества цитостатика заключались в наночастицу, на поверхности которой находились свободные карбоксильные группы. Далее с помощью дициклогексилкарбодиимида данная наночастица, содержащая значительные количества цитостатика, присоединялась к аминогруппам AFP, полученного с помощью масштабного метода на основе генно-инженерной технологии, и образовавшийся конъюгат с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза доставлялся в опухолевые ткани. Таким образом, использование избирательной доставки (target delivery) лекарственных противоопухолевых препаратов с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза через рецептор AFP и белковый фактор (AFP) позволит значительно уменьшить токсичность цитостатиков, используемых для лечения онкологических заболеваний, поскольку нормальные (неопухолевые) клетки не содержат рецепторов AFP и указанные конъюгаты не взаимодействуют с нормальными клетками. Биотехнологические исследования подтвердили, что данный метод может быть использован как новый подход для лечения онкологических заболеваний. Проведены успешные доклинические испытания противоопухолевой активности при направленной белково-векторной доставке актиномицина D *in vivo* для лечения солидной модели колоректальной карциномы человека HCT 116 и получено разрешение на реализацию соответствующих клинических исследований. В настоящее

время создана технологическая группа для масштабирования метода и проведения клинических исследований получаемых препаратов [90–92].

Кроме того, проводились систематические исследования методов химического и оригинального биохимического синтеза наночастиц металлов, среди которых наибольшее значение имеют наночастицы серебра. Изучено действие этих частиц на биологические объекты разного уровня – от микроорганизмов до млекопитающих – и определены перспективы этого направления в медицинской бионанотехнологии [93, 94].

В 2012 г. показано, что липосомальный кардиолипин подавляет рост и вызывает гибель клеток *M. tuberculosis*, что открывает перспективы в создании нового перспективного противотуберкулезного препарата на этой основе [28, 95, 96].

Из других результатов этого направления следует отметить разработки по нахождению альтернативных типов наночастиц – в частности, чрезвычайно доступных сферических аморфных наночастиц из бересты [23–28, 85–89], которым не присущи многие отрицательные свойства липосом. Эти наночастицы нетоксичны, их размер находится в интервале 20–200 нм, т.е. они пригодны для внутривенного введения. Их свойства не меняются при хранении, по крайней мере, в течение года. Было показано, что в них можно инкорпорировать гидрофобные субстанции (доксорубин, рифампицин, диэтилстильбэстрол, силимарин, диклофенак и др.). В дальнейшем эти результаты можно будет использовать для создания технологических методов получения наносомальных препаратов с нагрузкой указанными субстанциями. Кроме того, в экспериментах на мышах была продемонстрирована их активность как иммунохимических адъювантов на сплит-вакцинах против гриппа H5N1 и гепатита В (на основе поверхностного антигена этого вируса HbsAg), что, естественно, может найти широкое применение при конструировании и внедрении лекарственных препаратов и вакцин на их основе [97]. Очень важным положительным моментом при изучении этих наночастиц является разрешительная документация для использования в медицине исходных соединений для их получения – тритерпеноидов из бересты.

Все отмеченные разработки представляют значительный вклад в фундаментальные и прикладные исследования по использованию достижений бионанотехнологии для создания современных лекарственных, диагностических и вакцинных препаратов на базе повышения эффективности применяемых классических препаратов включением их в наноконтейнеры.

Еще одним интересным наноконтейнером для загрузки лекарственных препаратов оказался нанопористый кремний с радиальным размером каналов пор от 5 до 25 нм и с достаточно высокой сте-

пенью пористости (>50%). Эти работы проводились совместно с химиками кафедры материаловедения и технологии функциональных материалов и структур МИТХТ [98–103]. Указанный размер пор позволяет включать крупные органические молекулы, которыми являются лекарства, а большая удельная поверхность и возможность придания включаемому материалу как гидрофобных, так и гидрофильных свойств обеспечивает высокую адсорбционную емкость для различных органических веществ. Процедура получения таких наноструктур в технологическом отношении достаточно проста. Важным фактором является способность этих контейнеров подвергаться гидролизу уже при слабощелочных (pH ~ 7.5) средах, что делает возможными их биodeградацию в живых организмах и использование таким образом для создания лекарственных наносредств. В настоящее время проводятся биологические и фармакологические исследования в данном направлении по созданию липосомальных лекарственных препаратов для лечения рака, кардиологических патологий, туберкулеза [98–103].

Организационные принципы работ по созданию и внедрению в практическую медицину лекарственных нанопрепаратов

Как уже отмечалось, производство липидов, необходимых для получения лекарственных наночастиц и липосомальных лекарственных препаратов, на Харьковском предприятии «Биолек» практически остановлено. В связи с этим В.И. Шве́ц неоднократно пытался реанимировать харьковские промышленные технологии на территории РФ. Однако в течение длительного времени эти попытки были безрезультатными. Только в 2011 г. удалось сдвинуть эту проблему с мертвой точки. Был заключен контракт с Минпромторгом РФ на работу «Создание технологической платформы по разработке и производству инновационных лекарственных препаратов на основе липосомальной системы доставки» для внедрения в производство липосомальных лекарственных препаратов для лечения рака, туберкулеза, получения кардиопротекторов⁴. Работа проводилась сотрудниками ООО «Технология лекарств», МИТХТ, а также бывшими сотрудниками предприятия «Биолек», которые ранее работали на предприятии и занимались исследованием и внедрением липосомальных лекарственных препаратов. При реализации этого проекта создана технологическая установка по производству

⁴Государственный контракт № 11411.100700.13.097 с Минпромторгом РФ от 13.09.2011 г. на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Создание технологической платформы по разработке и производству инновационных лекарственных препаратов на основе липосомальной системы доставки». Шифр «2.4 Липосомы 2011».

липосомальных препаратов. Были созданы, реализованы и масштабированы технологии следующих противораковых, кардиологических, противотуберкулезных липосомальных препаратов: кверцетина, цитохрома С, рифабутина, оксалиплатина, доцетаксела, иринотекана [104–114]. Подготовлена вся необходимая производственная и разрешительная документация для производства, масштабирования указанных препаратов, они прошли успешные доклинические исследования, в том числе исследования общетоксического действия, специфической токсичности и фармакокинетики. По заключению первичной экспертизы Минздрава РФ, результаты оценки эффективности этих препаратов позволили рекомендовать их для проведения клинических исследований, на что получены соответствующие разрешения. Для проведения клинических исследований, которые в настоящее время реализуются, по результатам комплексной оценки по ряду установленных критериев выбраны липосомальные препараты на базе доцетаксела, рифабутина, кверцетина, цитохрома С. При получении рекомендательных выводов этих исследований планируется масштабирование указанных разработок на заводе ЗАО «Р-фарм» в Ярославле. Эти препараты создаются в плане реализации программы «Фарма-2020» и предназначены для лечения социально значимых заболеваний, что имеет огромное значение для развития современной фарминдустрии и импортозамещения зарубежных препаратов российскими. Работа отмечена как научное достижение в области фундаментальных работ РАН в 2016 г.⁵ Предварительные соображения по поводу потенциальных продаж всех 6 липосомальных препаратов после их внедрения и подтверждения клинической эффективности и безопасности говорят о возможности получения около 35 млрд. руб. [104–110].

В то же время усилиями В.И.Швеца и его школы в 2012 г. на Санкт-Петербургском предприятии по производству вакцин и сывороток реализовано производство сырьевой основы для получения липосомальных препаратов: фосфатидилхолина из яичных желтков, кардиолипина из сердечной мышцы и кардиолипинового антигена для серодиагностики сифилиса и определены новые планы создания на этих предприятиях производства липосомальных лекарственных препаратов⁶.

В 2012 году работа научной школы В.И. Швеца на тему «Технологическое производство фосфолипидов и получение на их основе лекарственных и диагностических препаратов средствами нанобиотехно-

логии» представлялась на соискание международной премии в области нанотехнологий Rusnanoprize 2012 по направлению «Медицина, фармакология и биотехнология» и по результатам экспертизы российских и зарубежных экспертов оказалась среди четырех основных номинантов – из России (два представителя, в том числе представленная работа лаборатории В.И. Швеца) и США (два представителя, в том числе работы лаборатории В.П. Торчилина) на получение премии, имея самый высокий балл оценочной экспертизы специалистов из России⁷.

В 2013 году представленная школой В.И. Швеца совместная заявка вместе с В.П. Торчилиным была признана победителем конкурса на получение мегагранта поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (В.П. Торчилин)⁸, по направлению «Медицинские биотехнологии» на работу по теме «Мультифункциональные самоорганизующиеся нанопрепараты для комбинированной диагностики и терапии лекарственно-устойчивых форм рака» [115]. По техническим причинам этот грант не был реализован.

Из других результатов следует назвать выбор биополимерных композиций для использования в различных отраслях медицины [116].

Всего на разных стадиях исследования и внедрения в настоящее время находится 62 препарата. Мы эти исследования начали параллельно с ведущими фирмами, работающими в данном направлении, и сейчас нами разработаны технологии получения ряда липосомальных препаратов, 12 из них прошли все необходимые технологические исследования, успешные доклинические испытания, получили разрешительную документацию на внедрение, 5 были лицензированы [21, 22, 24, 25, 104–114].

Принципы подготовки кадров для современной фарминдустрии

Организационной основой функционирования ведущей научной школы академика В.И. Швеца является Научно-образовательный центр (НОЦ) «Биофармацевтические технологии»⁹, в состав которого входят МИТХТ, Институт молекулярной генетики РАН, НИИОПП РАМН, а также Опытное биотехнологическое производство ИБХ

⁷Шорт-лист номинантов международной премии в области нанотехнологий Rusnanoprize 2012.

⁸Победители Третьего открытого конкурса на получение грантов, проведенного в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2010 года № 220 // Газета «Поиск». № 17 (1247). 25 апреля 2013 г. С. 7.

⁹Договор о создании научно-образовательного центра в рамках делового сотрудничества МИТХТ–ИМГ РАН–НИИОПП РАМН в области биотехнологии, бионанотехнологии, биофармацевтических технологий (НОЦ МИТХТ–ИМГ РАН–НИИОПП РАМН «Биофармацевтические технологии») от 24 декабря 2008 г.

⁵Результаты научно-исследовательской и инновационной деятельности РАН в 2016 году. Москва. С. 103–159.

⁶Каталог продукции ФГУП Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов ФМБА Минздравсоцразвития РФ. 2011. С. 31.

РАН, Гематологический научный центр РАМН, ЗАО «Биокад», ООО «Технология лекарств», НПО «Микроген», Санкт-Петербургское предприятие по производству вакцин и сывороток, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова. НОЦ является участником технологических платформ «Медицина будущего» и «Биотех-2030». В составе НОЦ работают в среднем каждый год 15-20 докторов наук (3 академика РАН, 2 члена-корреспондента РАН), 15-20 кандидатов наук (7 доцентов), 20-25 бакалавров, магистров, специалистов, аспирантов, докторантов.

После 2000 года на кафедре биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ, возглавляемой В.И. Швецом, было подготовлено 1011 инженеров, бакалавров, магистров. В течение всей своей производственной деятельности он являлся руководителем 115 кандидатских диссертаций, консультантом 36 докторских диссертаций. Учениками В.И. Швеца являются академик РАН А.И. Мирошников – декан биотехнологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, генеральный директор Пущинского научного центра РАН; ныне покойный член-корреспондент РАН С.Е. Северин и многие другие известные специалисты в области бионанотехнологии.

Выпускники кафедры биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ успешно работают в научно-исследовательских и технологических организациях РАН, фармацевтических фирмах, организационных структурах РАН, Минобрнауки РФ, Минздравсоцразвития РФ, Минпромторга РФ, а также во многих других организациях подобного направления в РФ и за рубежом (США, Канада, Великобритания, Германия, Голландия, Израиль) и др. Результаты деятельности научной школы В.И. Швеца характеризуются следующими показателями за весь срок ее деятельности: это свыше 2300 публикаций (300 из них процитировано в международных информационных системах Web of Science, Scopus), свыше 30 монографий, учебных пособий и обзоров по тематике исследований, 105 российских и международных патентов.

В процессе деятельности НОЦ постоянно ведется учебная, методическая, организационная работа по подготовке бакалавров, магистров, специалистов, кандидатов и докторов наук, послевузовской подготовке и переподготовке кадров в области биотехнологии, бионанотехнологии, биофармацевтической технологии. Подготовленные кадры активно участвуют в описан-

ных фундаментальных и технологических исследованиях по конструированию и созданию лекарственных нанопрепаратов. Образовательная деятельность научной школы В.И. Швеца высоко оценена присуждением в 2007 г. премии Правительства РФ в области образовательной деятельности по бионанотехнологии¹⁰. Деятельность НОЦ была поддержана грантом программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы¹¹.

В процессе деятельности НОЦ создана и в настоящее время внедряется система непрерывной подготовки, начиная со средней школы, научных и педагогических кадров для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области биомедицины и биотехнологии (бионанотехнологии) и специалистов в области биотехнологической и биофармацевтической промышленности. Основой образовательной деятельности научной школы В.И. Швеца является положение, выдвинутое его учителем профессором Н.А. Преображенским в 60-е годы прошлого столетия, что уровень научно-исследовательской и технологической работы в образовательном учреждении определяет эффективность подготовки кадров в этом учреждении [117]. Данная образовательная система была поддержана грантом Минобрнауки РФ «Разработка образовательных программ и образовательных модулей по направлению развития фармацевтической промышленности «Биотехнология»¹².

Пик интенсивности развития биотехнологической отрасли в России и стран ближнего зарубежья, а следовательно и потребности в квалифицированных специалистах, приходится на 70-80-е годы XX века. В этот период были открыты кафедры, готовящие специалистов-биотехнологов, в различных вузах, прежде всего в химико-технологических (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, КХТУ и др.). В МИТХТ им. М.В. Ломоносова в 1985 году была создана кафедра биотехнологии (в 2009 г. переименована в кафедру биотехнологии и бионанотехнологии), которую возглавил профессор Виталий Иванович Швец.

Основным научным направлением работы кафедры биотехнологии МИТХТ с момента ее образо-

¹⁰Постановлением Правительства РФ № 497 от 2 августа 2007 г. Швец Виталий Иванович и коллектив авторов удостоены премии Правительства РФ в области образования за создание научно-практической разработки «Российский инновационный учебно-научный комплекс для подготовки кадров в области биотехнологии для образовательных учреждений высшего профессионального образования».

¹¹Научно-исследовательская работа в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. по теме: «Инновационные технологии получения новых биологически активных субстанций с повышенной эффективностью терапевтического и диагностического действия и наноразмерных лекарственных форм созданных субстанций и известных медицинских препаратов».

¹²Государственный контракт от 25 июня 2012 г. № 05.РМ.11.001 Минобрнауки РФ по теме «Разработка образовательных программ и образовательных модулей для профильных высших и средних специальных заведений по направлению развития фармацевтической промышленности «Биотехнология» для федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

вания было исследование фундаментальных основ организации и функционирования биологических мембран. Разработка первой образовательной программы подготовки квалифицированных биотехнологических кадров базировалась на ГОС по специальности «Биотехнология» и на опыте родственных кафедр – кафедры молекулярной биотехнологии СПбГТИ (ТУ), кафедры биотехнологии КХТУ, кафедры биотехнологии РХТУ им. Д.И. Менделеева [118–120]. Первый учебный план включал дисциплины: «Химия и технология биологически активных соединений», «Методы получения биологически активных соединений», «Общая микробиология и биотехнология», «Методы выделения и исследования биологически активных соединений». Для преподавания таких, важнейших с точки зрения модели специалиста-биотехнолога дисциплин, как «Биотехнология белков», «Прикладная молекулярная биотехнология», «Оборудование и основы проектирования биотехнологических производств», были приглашены ведущие специалисты в области фундаментальной и прикладной биотехнологии, которые совместно с преподавателями кафедры разработали учебные и рабочие программы соответствующих дисциплин на современном методическом и научном уровнях. В дальнейшем преподавание этих дисциплин перешло к преподавателям кафедры биотехнологии.

Для формирования компетенций, необходимых выпускникам для работы на биотехнологических предприятиях, в 1996–98 гг. в рамках действующего учебного плана был создан оригинальный учебный план, в котором был предусмотрен межкафедральный комплекс дисциплин. В его создании участвовали преподаватели кафедр процессов и аппаратов химической технологии, систем управления и автоматизации химико-технологических процессов, общей химической технологии, биотехнологии МИТХТ. Инженерный блок состоял из дисциплин «Биоинженерия», «Контроль и управление биотехнологическими процессами», «Компьютерное конструирование биотехнологических процессов», «Технологический менеджмент в биотехнологии» и первоначально преподавался в ходе производственной практики студентам 5 курса на фармацевтических предприятиях, затем, после введения подготовки бакалавров и магистров, эти дисциплины были интегрированы в учебный план подготовки инженеров-биотехнологов. Объединенный коллектив преподавателей вышеперечисленных кафедр создал учебник «Инженерные основы биотехнологии», который выдержал два переиздания и активно используется и сегодня в учебном процессе [121]. Сейчас создан современный вариант этого учебника, который готовится к изданию.

Реализация разработанной образовательной

программы показала, что в химико-технологическом вузе подготовка инженеров-биотехнологов имеет некоторые особенности. Несмотря на требования ФГОС включать в базовую часть естественнонаучного цикла такие дисциплины, как «Общая биология и микробиология» и «Биохимия и прикладная молекулярная биология», действующий в то время общеплановый учебный план не позволял выполнить это требование, которое решалось в основном при реализации специальных дисциплин. Как известно, основные образовательные программы (ООП) подготовки специалистов предусматривают изучение следующих циклов учебных дисциплин: гуманитарных и социально-экономических, математических и естественнонаучных, профессиональных дисциплин. Каждый цикл учебных дисциплин имеет обязательную (базовую) часть и вариативную (профильную) часть, устанавливаемую вузом. Вариативная (профильная) часть должна предоставлять студентам возможность расширения или углубления знаний, умений и навыков, определяемых содержанием базовых дисциплин, и получения дополнительных знаний и навыков для успешной профессиональной деятельности. Каждой группе компетенций соответствует свой модуль (группа дисциплин) содержания программы определенной трудоемкости, а методическая составляющая стандарта нацелена на формирование и развитие компетенций обучающихся.

В 1992/93 учебном году МИТХТ им. М.В. Ломоносова принял участие в начале эксперимента по переходу на многоуровневую систему подготовки кадров и практическим опытом работы доказал ее высокую эффективность, реализуя двухуровневую систему подготовки бакалавров (4 года) и магистров (2 года после окончания бакалавриата) по направлению «Химические технологии и биотехнология» (квалификация выпускников – бакалавр или магистр техники и технологии). Кафедра биотехнологии МИТХТ одной из первых в России создала свой проект учебного плана подготовки бакалавров [119]. Для бакалавриата были разработаны программы дисциплин вариативной части учебного плана: «Основы биохимии», «Основы биотехнологии», «Современные методы исследования биологически активных соединений», «Химия и технология биологически активных соединений», «Промышленная биотехнология». В системе подготовки бакалавров также успешно используются возможности уникального Учебно-научного центра ИБХ РАН и нашего учебно-научного комплекса. Включение в план бакалавриата научно-исследовательской практической работы студентов в рамках практикумов и квалификационной работы бакалавра в сочетании с фундаментальными знаниями позволяет сформировать у выпускников бакалавриата компетенции, необходимые для работы

на предприятиях отрасли, в научно-исследовательских институтах или для продолжения обучения в магистратуре.

На второй ступени ВПО в магистратуре подготовка кадров с 1996 г. и поныне осуществляется по магистерской программе «Молекулярная и клеточная биотехнология» [118–120, 122–130]. Она создана и реализована с целью подготовки научных кадров в области современной биотехнологии, молекулярной биологии, генетической и клеточной инженерии. Основным отличием магистратуры по программе «Молекулярная и клеточная биотехнология» является нацеленность на научные исследования для медицины, получение диагностических и лекарственных препаратов. Учебный план, обеспечивающий получение таких компетенций магистрам, включает следующие основные дисциплины: «Молекулярные основы биотехнологии», «Структура и функции белков и нуклеиновых кислот», «Структура и функции биологических мембран», «Общая микробиология», «Белковая инженерия», «Регуляция клеточной активности», «Биоинженерия (промышленная биотехнология)», «Методы выделения и исследования биологически активных соединений», «Синтетические методы в биотехнологии и биоорганической химии», «Информационные технологии в биотехнологии», «Конструирование лекарственных и диагностических препаратов». Для качества подготовки особое значение имеет интеграция учебного процесса и научных исследований. Магистерские диссертации выполняются как в МИТХТ, так и на базовых кафедрах в ИБХ РАН и Институте молекулярной генетики РАН, а также в других институтах РАН и РАМН и ряде производственных организаций биофармацевтического профиля. Магистры биотехнологии, выполнившие и защитившие магистерскую диссертацию (эта диссертация может быть основой следующей квалификационной работы – диссертации на соискание ученой степени кандидата химических или биологических наук), являются специалистами, способными самостоятельно решать научные задачи в области молекулярной и клеточной биотехнологии.

На кафедре биотехнологии и бионанотехнологии, а с 2015 года – объединенной кафедре биотехнологии и промышленной фармации МИТХТ – впервые в России ведется подготовка и в прикладной магистратуре по программе «Технология биофармацевтических препаратов» [118], нацеленной на подготовку высококвалифицированных кадров для биофармацевтической отрасли. Учебный план этой магистерской программы включает следующие дисциплины: «Методы создания активных фармацевтических субстанций в биофармтехнологии», «Системы управления биофармпроизводствами», «Асептическое производство готовых лекарствен-

ных форм», «Технологии производства активных фармацевтических субстанций», «Исследование физико-химических свойств активных фармацевтических субстанций», «Конструирование лекарственных и диагностических препаратов». Потенциальные работодатели – ведущие биофармацевтические компании – участвуют в разработке учебных планов магистратуры и организации и проведении учебного процесса, проведении практик, выполнении магистерских диссертаций. Среди них нижеследующие: ЗАО «Генериум» (Владимирская область), Научно-производственное объединение «Микроген» МЗ РФ (г. Москва), ООО «Технология лекарств» (г. Москва), ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи (производство, г. Москва), Гематологический научный центр РАМН (г. Москва), ЗАО «Мастерклон» (г. Москва), ОАО «Биосинтез» (г. Пенза), АВК «Славич» (г. Переславль-Залесский), ООО «Технолог» (г. Переславль-Залесский), ОАО «Биохимик» (г. Саранск), ООО «Самсон-Мед» (г. Санкт-Петербург), ЗАО «Фармцентр-ВИЛАР» (г. Москва), Центр высоких технологий ХимРар (г. Химки), Опытное производство ИБХ РАН (г. Москва), ЗАО «Биокад» (г. Москва, г. Санкт-Петербург), «Предприятие по производству иммунобиологических препаратов им. Чумакова РАН» (г. Москва), «Предприятие по производству вакцин и сывороток» (г. Санкт-Петербург), а также предприятия ближнего и дальнего зарубежья (всего более 10).

За прошедшее время была создана система подготовки высококвалифицированных биотехнологических кадров, включающая методическую базу для перехода на многоуровневую систему образования в соответствии с ФГОС третьего поколения, разработку и внедрение Федеральных образовательных стандартов по биотехнологии для подготовки бакалавров и магистров, разработку и апробацию образовательных программ подготовки биотехнологических кадров разного уровня. Большая работа была проведена в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (Фарма-2020). Были разработаны и апробированы следующие образовательные программы и модули [118–120, 122–130]:

- программы среднего профессионального образования по новым профилям «Производство биофармацевтических препаратов» и «Менеджмент качества производства лекарственных средств»;
- программы бакалавриата по новым профилям «Фармацевтическая биотехнология» и «Бионанотехнология»;
- программа магистратуры «Фармацевтическая биотехнология»;
- 4 образовательные программы повышения квалификации для специалистов биофармацевтической

отрасли объемом 72 ч;

- образовательная программа переподготовки специалистов «Технологии биофармацевтических препаратов» в объеме свыше 500 часов (расширение квалификации);

- программа подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре с направленностью (профилем) «Бионанотехнология» в рамках направления подготовки «Биологические науки»;

- практико-ориентированный образовательный модуль «Технология создания наноструктурированных лекарственных препаратов» для реализации в рамках укрупненных групп направлений подготовки «Химическая технология», «Промышленная экология и биотехнологии» и в рамках программ дополнительного профессионального образования.

Сейчас в МИТХТ, который в 2016 году вошел в структуру Московского технологического университета, ведется подготовка высококвалифицированных кадров по биотехнологии в бакалавриате (65 бюджетных мест) и в магистратуре по разработанным нами в соответствии с требованиями ФГОС и профессиональных стандартов программам: «Технология биофармацевтических препаратов» (15 бюджетных мест); «Молекулярная и клеточная биотехнология» (25 бюджетных мест); «Фармацевтический инжиниринг» (10 бюджетных мест) с возможностью дальнейшего расширения.

Имея такой большой опыт научно-методических разработок, хотелось бы представить свое видение основных тенденций развития биотехнологического образования.

На этапе разработки образовательных программ существенным фактором является точка зрения работодателей на квалификационные требования, уровень и профиль подготовки специалистов. Общеизвестно, что современные требования работодателей к подготовке специалистов отражены, прежде всего, в профессиональных стандартах. Приказами Минтруда России недавно (в декабре 2015 года) утверждены первые три профессиональных стандарта в области биотехнологии: «Специалист-технолог в области природоохранных (экологических) биотехнологий», «Специалист-технолог по производству моющих и чистящих средств биотехнологическим методом», «Специалист по организации производства в сфере биоэнергетики и биотоплива». Эти стандарты находятся на утверждении в Минюсте РФ. В дальнейшем будут сформулированы квалификационные характеристики и других специалистов в области биотехнологии. Положения соответствующих профессиональных стандартов должны учитываться при формировании федеральных государственных образовательных стандартов профессионального образования. Таким образом, должна решиться появив-

шаяся в последние годы проблема, когда выпускник учебного заведения обладает одними профессиональными компетенциями, а работодателю требуются совсем другие. Более того, требования профессиональных стандартов должны учитываться при разработке основных образовательных программ [118–120, 122–130].

Опережающая подготовка и переподготовка таких специалистов может осуществляться на базе учебно-производственных Центров, которые существуют или могут быть созданы в ближайшее время. Эти Центры на базе ведущих вузов, в том числе и у нас, включают фармацевтические компании, академические институты и отраслевые НИИ [123].

С целью создания принципиально новой системы непрерывной подготовки высококвалифицированных научных кадров для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области биомедицины и биотехнологии и специалистов для биотехнологической и фармацевтической промышленности нами был создан, как уже было сказано ранее, инновационный научно-образовательный комплекс. Участниками комплекса являются ведущие ВУЗы и институты РАН (МГУ им. М.В. Ломоносова, МФТИ, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, СПХФА, НОЦ ИБХ РАН и др.), участвующие в разработке инновационной системы подготовки кадров для биотехнологии, а также представители наукоемкого бизнеса – участники апробации разработанной системы подготовки кадров (биофармацевтический кластер «Северный» на базе МФТИ, Московский биофармацевтический кластер, научно-образовательные центры (НОЦ) на базе указанных организаций, Калужский фармацевтический кластер, Центр высоких технологий «ХимРар», ФГУП НПО «Микроген», ООО «ИнтерЛабСервис», РТ-Биотехпром (Госкорпорация Ростехнологии) [123–129].

Как разработать образовательную программу, чтобы ее реализация позволяла подготовить выпускников, обладающих компетенциями, востребованными работодателями?

Разработка образовательных программ для опережающей подготовки высококвалифицированных биотехнологических кадров должна базироваться на современном научно-образовательном подходе, в том числе на новейших достижениях в области биотехнологии, бионанотехнологии, научных исследованиях в области живых систем и инновационных педагогических технологиях и эффективных методах организации учебного процесса [125–127].

Проведенный анализ потребности в биотехнологических кадрах различного уровня на предприятиях в настоящее время и на ближайшую перспективу показывает, что на наукоемких и

высокотехнологичных производствах (генно-инженерные белки, вакцины и т.д.) работодателям требуются в основном (до 80%) высококвалифицированные специалисты (магистры и кандидаты наук), бакалавры и специалисты среднего профессионального образования также являются востребованными, причем техники-технологи со средним профессиональным образованием востребованы больше бакалавров.

При проектировании магистерских программ в соответствии с ФГОС ВО «Биотехнология» предполагается современный «компетентностный подход», предполагающий максимальную ориентацию на требуемые компетенции специалиста, как результат обучения по образовательной программе [118–120, 122–131].

Модульная технология разработки компетентно-ориентированных основных образовательных программ включает следующие этапы:

Основные этапы модульной технологии разработки компетентно - ориентированных ООП



Для образовательных программ и модулей могут использоваться все известные виды учебных занятий: лекции, лабораторные и практические занятия, индивидуальные и групповые проекты, практики, консультации и т.д. Однако, учитывая требуемый высокий уровень углубленной подготовки выпускников к самостоятельной и ответственной профессиональной деятельности, в том числе к исследовательской работе и инновационной инженерной практике, наиболее предпочтительны наукоемкие индивидуальные и групповые исследовательские проекты, позволяющие выпускникам приобрести профессиональные (предметно-специализированные) и личностные (универсальные) компетенции, соответствующие запланированным результатам обучения и целям программы. Максимальное использование в рамках ФГОС ВПО наиболее эффективных технологий инновационного образования требует разработки соответствующего методического обеспечения учебного процесса, в особенности для организации самостоятельной работы студентов [118].

Теоретическое обучение должно быть интерактивным и включать: Проблемное обучение; Учебно-научные дискуссии; Контекстное обучение; Метод проектов; Мини-конференции; Электронное обучение и другие формы.

Практическая работа, особенно магистров и аспирантов, должна включать следующие этапы [118–120, 121–130]: 1) Постановка задач исследова-

ния. Литературный поиск. Анализ проблемы. Планирование работы. Создание малой группы. 2) Выбор и освоение методов научного исследования. Презентация результатов в форме реферата. Научная дискуссия. 3) Получение и анализ экспериментальных данных. Презентация результатов в форме научного доклада. 4) Оформление и представление результатов научного исследования в различных формах. 5) Защита интеллектуальной собственности. 6) Предложения о внедрении результатов НИР в промышленность и учебный процесс.

Реализованная нами технология методического обеспечения подготовки кадров в области биофармацевтических технологий (среднее образование, вузовская подготовка, аспирантура, докторантура, система повышения квалификации) была неоднократно согласована и одобрена и часто используется кафедрами биотехнологии, фармацевтических технологий и др. в существующих классических университетах, технологических и медицинских вузах России, ближнего и дальнего зарубежья – в общей сложности мы имеем около 60 реализованных рабочих связей в указанном методическом направлении.

В.И. Швец и члены его методической команды известны в России как лидеры этого направления. Можно привести следующие примеры его участия и организации такой методической работы: ежегодный

международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (2004–2017 гг.) – член оргкомитета, председатель методической секции, председатель конкурсной комиссии молодых ученых; организатор международного симпозиума «Биофарма: от науки к производству» (технологическая, образовательная секции) – 2009 г. (Анталья, Турция); 2010 г. (Ереван, Армения); 2011 г. (Тель-Авив, Израиль); 2013 г. (Будва, Черногория).

Список литературы:

1. Евстигнеева Р.П., Звонкова Е.Н., Серебренникова Г.А., Швеца В.И. Химия липидов. М.: Химия, 1963. 296 с.
2. Швеца В.И., Степанов А.Е., Крылова В.Н., Гулак П.В. Мио-инозит и фосфоинозитиды. М.: Наука, 1987. 247 с.
3. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Швеца В.И. Физиологически активные липиды. М.: Наука, 1991. 135 с.
4. Швеца В.И. Гликозиды 1,2-диглицеридов // Успехи биол. химии. 1974. Т. 15. № 1. С. 166–194.
5. Швеца В.И. Синтетические исследования в области фосфолипидных соединений: дис. канд. хим. наук. Москва, 1962. 290 с.
6. Stepanov A.E., Shvets V.I. Formation of phosphodiester bonds in phosphoglyceride synthesis // Chem. Phys. Lipids. 1986. V. 41. № 1. P. 1–6.
7. Швеца В.И. Успехи в области синтеза сложноэфирных глицеринфосфатидов // Успехи химии. 1971. Т. 40. Вып. 4. С. 625–653.
8. Bashkatova A.I., Evstigneeva R.P., Shvets V.I. Synthetic studies of glycosylglycerides // Chem. Phys. Lipids. 1973. V. 10. № 4. P. 267–275.
9. Klyashchitskii B.A., Zhelvakova E.G., Shvets V.I., Evstigneeva R.P., Preobrazhenskii N.A. Synthesis optically active pentabenzyl-*myo*-inositols. Full synthesis of a phosphatidylinositol of natural structure // Tetrahedron Lett. 1970. № 8. P. 587–590.
10. Stepanov A.E., Shvets V.I. Synthesis of inositol-containing glycerophospholipids with natural and modified structure // ACS Symp. Ser., 718. Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications. Ed. Karol S. Bruzik. Am. Chem. Soc., Washington. 1999. P. 244–254.
11. Богомолов О.В., Каплун А.П., Швеца В.И. Современные методы получения модифицированных глицерофосфолипидов // Успехи химии. 1988. Т. 57. С. 684–710.
12. Kaplun A.P., Bogomolov O.V., Yakunina N.B., Kuzmina Yu.V., Shvets V.I. General route to glycerophospholipids modified in the hydrophobic region // Chem. Phys. Lipids. 1998. V. 94. № 3. P. 193–208.
13. Sukhanov V.A., Zhdanov R.I., Shvets V.I. Biologically active stable radicals. XI. Synthesis of

Разработанная нами научно-методическая база и методология подготовки может быть положена в основу обеспечения отечественной биотехнологической отрасли высококвалифицированными кадрами.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ РФ («НШ-7946», договор № 14.Z57.16.7946-НШ от 05.05.2016).

References:

1. Evstigneeva R.P., Zvonkova E.N., Serebrennikova G.A., Shvets V.I. Chemistry of lipids. Moscow: Khimiya Publ., 1963. 296 p. (in Russ.).
2. Shvets V.I., Stepanov A.E., Krylova V.N. Gulak P.V. Mioinositol and phosphoinositides Moscow: Nauka Publ., 1987. 247 p. (in Russ.).
3. Stepanov A.E., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I. Physiologically active lipids. Moscow: Nauka Publ., 1991. 135 p. (in Russ.).
4. Shvets V.I. Glycosides of 1,2-diglycerides // Uspekhi biol. khimii (Advances in Biological Chemistry). 1974. V. 15. № 1. P. 166–194. (in Russ.).
5. Shvets V.I. Synthetic studies in the field of phospholipid compounds // : dissertation ... Ph.D. (Chemistry). Moscow, 1962. 290 p. (in Russ.).
6. Stepanov A.E., Shvets V.I. Formation of phosphorester bonds in phosphoglyceride synthesis // Chem. Phys. Lipids. 1986. V. 41. № 1. P. 1–41.
7. Shvets V.I. Advances in the synthesis of ester glycerol phosphatides // Uspekhi Khimii (Russian Chemical Reviews). 1971. V. 40. № 4. P. 625–653. (in Russ.).
8. Bashkatova A.I., Evstigneeva R.P., Shvets V.I. Synthetic studies of glycosylglycerides // Chem. Phys. Lipids. 1973. V. 10. № 4. P. 267–275.
9. Klyashchitskii B.A., Zhelvakova E.G., Shvets V.I., Evstigneeva R.P., Preobrazhenskii N.A. Synthesis optically active pentabenzyl-*myo*-inositols. Full synthesis of a phosphatidylinositol of natural structure // Tetrahedron Lett. 1970. № 8. P. 587–590.
10. Stepanov A.E., Shvets V.I. Synthesis of inositol-containing glycerophospholipids with natural and modified structure // ACS Sym. Ser. 718. Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications. Ed. Karol S. Bruzik. Am. Chem. Soc., Washington. 1999. P. 244–254.
11. Bogomolov O.V., Kaplun A.P., Shvets V.I. Modern methods of obtaining modified glycerophospholipids // Uspekhi Khimii (Russ. Chem. Rev.). 1988. V. 57. P. 684–710. (in Russ.).
12. Kaplun A.P., Bogomolov O.V., Yakunina N.B., Kuzmina Yu.V., Shvets V.I. General route to glycerophospholipids modified in the hydrophobic region // Chem. Phys. Lipids. 1998. V. 94. № 3. P. 193–208.

spin-labeled phosphatidylethanolamine // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 23. № 3. P. 155–162.

14. Shvets V.I., Sukhanov V.A., Okhanov V.V., Zhdanov R.I. Spin-labeled monophosphoinositides, synthesis and properties // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 23. № 3. P. 163–172.

15. Shvets V.I., Zhdanov R.J. *Bioactive Spin Labels*. Berlin, Heidelberg, N-Y.: Springer-Verlag, 1992. 635 p.

16. Stepanov A.E., Shvets V.I. Synthetic studies of phosphoinositides // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 25. № 3. P. 247–267.

17. Oskolkova O.V., Hermetler A., Paltauf F., Shvets V.I. Synthesis and intermembrane transfer of pyrene-labelled liponucleotides: ceramide phosphothymidines // *Chem. Phys. Lipids*. 1999. V. 99. № 1. P. 73–86.

18. Shvets V.I., Klyashchitskii B.A., Stepanov A.E., Evstigneeva R.P. Resolution of symmetrically substituted myo-inositols into optical antipodes // *Tetrahedron*. 1973. V. 29. P. 331–345.

19. Shvets V.I., Stepanov A.E., Schmitt L., Spiess P., Schlever G. Synthesis and complexation properties of inositol phosphates // *ACS Symp. Ser.* 463. *Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential*. Am. Chem. Soc., Washington, DC, 1991. P. 155–171.

20. Stepanov A.E., Runova O.B., Schlever G., Spiess P., Shvets V.I. Total synthesis of chiral *sn*-inositol-1,4,5-tris-phosphate and its enantiomers // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. P. 5125–5128.

21. Дудниченко А.С., Краснополяский Ю.М., Шве́ц В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. Харьков: Издательская группа «РА-Каравелла», 2001. 143 с.

22. Шве́ц В.И., Краснополяский Ю.М., Сорокоу́мова Г.М. Липосомальные формы препаратов: технологические особенности получения и применение в клинике. М.: Ремедиум, 2017. 200 с.

23. Шве́ц В.И. Наноструктуры – перспективные лекарственные формы // Сб. материалов XIX (82) сессии Общего собрания РАМН «Научные основы и перспективы развития онкологии» и «Нанотехнологии и наноматериалы в медицине» 20–21 декабря 2007 г. М.: Медицина, 2008. С. 159–179.

24. Шве́ц В.И., Каплун А.П., Краснополяский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии 21 века // *Российские нанотехнологии*. 2008. Т. 3. № 11–12. С. 52–67.

25. Шве́ц В.И. Фосфолипиды в биотехнологиях // *Вестник МИТХТ*. 2009. Т. 4. № 4. С. 4–25.

26. Гельперина С.Э., Шве́ц В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц // *Биотехнология*. 2009. № 3. С. 8–24.

27. Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Shvets V.I. Rational design of nano- and micro-size medicinal forms of biotechnologically active substances // *Appl.*

13. Sukhanov V.A., Zhdanov R.I., Shvets V.I. Biologically active stable radicals. XI. Synthesis of spin-labeled phosphatidylethanolamine // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 23. № 3. P. 155–162.

14. Shvets V.I., Sukhanov V.A., Okhanov V.V., Zhdanov R.I. Spin-labeled monophosphoinositides, synthesis and properties // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 23. № 3. P. 163–172.

15. Shvets V.I., Zhdanov R.J. *Bioactive Spin Labels*. Berlin, Heidelberg, N-Y.: Springer-Verlag, 1992. 635 p.

16. Stepanov A.E., Shvets V.I. Synthetic studies of phosphoinositides // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 25. № 3. P. 247–267.

17. Oskolkova O.V., Hermetler A., Paltauf F., Shvets V.I. Synthesis and intermembrane transfer of pyrene-labelled liponucleotides: ceramide phosphothymidines // *Chem. Phys. Lipids*. 1999. V. 99. № 1. P. 73–86.

18. Shvets V.I., Klyashchitskii B.A., Stepanov A.E., Evstigneeva R.P. Resolution of symmetrically substituted myo-inositols into optical antipodes // *Tetrahedron*. 1973. V. 29. P. 331–345.

19. Shvets V.I., Stepanov A.E., Schmitt L., Spiess P., Schlever G. Synthesis and complexation properties of inositol phosphates // *ACS Symp. Ser.* 463. *Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential*. Am. Chem. Soc., Washington, DC, 1991. P. 155–171.

20. Stepanov A.E., Runova O.B., Schlever G., Spiess P., Shvets V.I. Total synthesis of chiral *sn*-inositol-1,4,5-tris-phosphate and its enantiomers // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. P. 5125–5128.

21. Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I. *Liposomal drugs in the experiment and clinic*. Kharkov: Publ. group «RA-Caravel», 2001. 143 p. (in Russ.).

22. Shvets V.I., Krasnopolsky Yu.M., Sorokoumova G.M. *Liposomal forms of preparations: technological features of reception and application in the clinic*. Moscow: Publ. House «Remedium», 2017. 200 p. (in Russ.).

23. Shvets V.I. Nanostructures - promising dosage forms // Collection of materials XIX (82) session of the General Assembly of the Russian Academy of Medical Sciences «Scientific foundations and prospects for the development of oncology» and «Nanotechnologies and nanomaterials in medicine» December 20–21, 2007. Moscow: Medicina Publ., 2008. P.159–179. (in Russ.).

24. Shvets V.I., Kaplun A.P., Krasnopolsky Yu.M., Stepanov A.E., Chekhonin V.P. From the liposomes of the seventies to the nanobiotechnology of the 21st century // *Rossiyskie nanotekhnologii* (Russian Nanotechnologies). 2008. T. 3. № 11–12. P. 52–67. (in Russ.).

25. Shvets V.I. Phospholipids in biotechnologies // *Vestnik MITHT* (Fine Chemical Technologies). 2009. T. 4. № 4. P. 4–25. (in Russ.).

26. Gelperina S.E., Shvets V.I. Drug delivery systems based on polymeric nanoparticles // *Biotechnologiya*

Biochem. Microbiol. 2011. V. 47. № 8. P. 711–717.

28. Шве́ц В.И., Куба́тиев А.А., Шобо́лов Д.Л., Балаба́нрян В.Ю. Биофармацевтические технологии на основе фосфолипидов (химия, биохимия, биофизика, биотехнология, физиология, иммунология, фармакология, технологии получения лекарственных и диагностических препаратов, в том числе нанодиапазона) // Обзорный журнал по химии. 2013. Т. 3. № 3. С. 1–29.

29. General organic chemistry. The synthesis and reactions of organic compounds. V. 1. Oxygen Compounds: Pergamon Press, Oxford, New York, 1985. P. 23 (N. 19), P. 132 (N. 414).

30. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975. 322 с.

31. Бергельсон Л.Д., Дятловицкая Э.В., Молотковский Ю.Г. Препаративная биохимия липидов. М.: Наука, 1981. 259 с.

32. Parthasarathy R., Eisenberg J.V. Biochemistry, Stereochemistry, and Nomenclature of Inositol Phosphates // ACS Symp. Ser. 463. Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential. Am. Chem. Soc., Washington, DC, 1991. P. 1–19.

33. Kaufmann F., Massy D.J., Pirson W., Wyss P. Synthesis and biological evaluation of inositol derivatives as inhibitors of phospholipase C // ACS Symp. Ser. 463. Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential. Am. Chem. Soc., Washington, DC, 1991. P. 202–213.

34. Ward J.G., Young R. Synthesis and biological evaluation of inositol phospholipid analogues // ACS Symp. Ser. 463. Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential. Am. Chem. Soc. Washington, DC, 1991. P. 214–228.

35. Kubiak R., Yue X., Bruzik K. Stereospecific syntheses of inositol phospholipids and their phosphorothioate analogs // ACS Symp. Ser. 718. Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications. Am. Chem. Soc. Washington, DC, 1998. P. 180–196.

36. Schlever G., Guedat P., Ballerean S., Schmitt L., Spiess P. Inositol phosphates. Intramolecular physicochemical studies: Correlation with binding properties // ACS Symp., Ser. 718. Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications. Am. Chem. Soc. Washington, 1998. P. 255–270.

37. Сенникова И.Г., Орлова Г.Л., Темиров Ю.П., Иванова Н.Н., Краснополяский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения лецитина: пат. № 2058787 Рос. Федерация. 1996.

38. Сенников Г.А., Гольбец И.И., Орлова Г.Л., Краснополяский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения кардиолипина: а. с. СССР № 740740. 1980.

39. Мензелева Г.К., Мензеев Р.Ф., Сенников

(Biotechnology). 2009. № 3. P. 8–24. (in Russ.).

27. Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Shvets V.I. Rational design of nano- and micro-size medicinal forms of biotechnologically active substances // Appl. Biochem. and Microbiol. 2011. V. 47. № 8. P. 711–717.

28. Shvets V.I., Kubatiev A.A., Shobolov D.L., Balabanyan V.Yu. Biopharmaceutical technologies based on phospholipids (chemistry, biochemistry, biophysics, biotechnology, physiology, immunology, pharmacology, technologies for obtaining medicinal and diagnostic drugs, including nano-range) // Obzornyy zhurnal po khimii (Journal of Review in Chemistry). 2013. V. 3. № 3. P. 1–29. (in Russ.).

29. General organic chemistry. The synthesis and reactions of organic compounds. V. 1. Oxygen Compounds: Pergamon Press, Oxford, New York, 1985. P. 23 (N. 19), P. 132 (N. 414).

30. Cates M. Lipidology Technique. Moscow: Mir Publ., 1975. 322 p. (in Russ.).

31. Bergelson L. D., Dyatlovitskaya E. V., Molotkovsky Yu. G. Preparative biochemistry of lipids. Moscow: Nauka Publ., 1981. 259 p. (in Russ.).

32. Parthasarathy R., Eisenberg J.V. Biochemistry, Stereochemistry, and Nomenclature of Inositol Phosphates // ACS Symp. Ser. 463. Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential. Washington, DC: Am. Chem. Soc. Publ., 1991. P. 1–19.

33. Kaufmann F., Massy D.J., Pirson W., Wyss P. Synthesis and biological evaluation of inositol derivatives as inhibitors of phospholipase C // ACS Symp. Ser. 463. Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential. Washington, DC: Am. Chem. Soc. Publ., 1991. P. 202–213.

34. Ward J.G. and Young R. Synthesis and biological evaluation of inositol phospholipid analogues // ACS Symp. Ser. 463. Inositol Phosphates and Derivatives. Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential. Washington, DC: Am. Chem. Soc. Publ., 1991. P. 214–228.

35. Kubiak R., Yue X., Bruzik K. Stereospecific syntheses of inositol phospholipids and their phosphorothioate analogs // ACS Symp. Ser. 718. Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications. Washington: Am. Chem. Soc. Publ., 1998. P. 180–196.

36. Schlever G., Guedat P., Ballerean S., Schmitt L., Spiess P. Inositol phosphates. Intramolecular physicochemical studies: Correlation with binding properties // ACS Symp. Ser. 718. Phosphoinositides. Chemistry, Biochemistry and Biomedical Applications. Washington: Am. Chem. Soc. Publ., 1998. P. 255–270.

37. Sennikova I.G., Orlova G.L., Temirov Yu.P., Ivanova N.N., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I. Method for obtaining lecithin: pat. Ros.Federatsiya (Patent RF)

- Г.А., Петров В.И., Гольбец И.И., Шве́ц В.И. Способ получения фосфатидилэтанолamina: пат. № 1219. Украина. 1995.
40. Мензелева Г.К., Мензеев Р.Ф., Темиров Ю.П., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения фосфатидилсерина: а. с. СССР № 1558215. 1991.
41. Пинчук А.Н., Сенников Г.А., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ получения сфингомиелина: а. с. СССР № 1624741. 1990; пат. № 1220. Украина. 1995.
42. Межова И.В., Клящицкий Б.А., Шемякова Е.А., Мирошников А.И., Сенников Г.А., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Способ выделения анионных фосфолипидов: а. с. СССР № 1284981. 1987.; пат. № 1221. Украина. 1995.
43. Сенников Г.А., Гольбец И.И., Орлова Г.Л., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Кардиолипиновый антиген: а. с. СССР № 62927. 1978.
44. Краснопольский Ю.М., Гольбец И.И., Орлова Г.Л., Сенников Г.А., Шве́ц В.И. Способ получения антигена из микобактерий: а. с. СССР № 1218523. 1985.
45. Степанов А.Е., Шве́ц В.И. Маннозиды микобактерий и родственных микроорганизмов: строение и свойства // Успехи биол. химии. 1979. Т. 20. С. 152–157.
46. Жданов Р.И., Комаров П.Г., Артемова Л.Г., Ритов В.Б., Шве́ц В.И. Участие спин-меченых жирнокислотных остатков фосфолипидов в белок-липидных взаимодействиях / В кн.: Биомакромолекулы в методе спиновых меток и зондов. М.: Наука, 1988. С. 108–127.
47. Zamyatina A.Yu., Shvets V.I. The synthesis of 1-O-(2-N-stearoyl-D-erythro-sphinganine-1-phosphoryl)-2-O-(α -D-mannopyranosyl)-D-myoinositol: a fragment of naturally occurring inositol-containing glycerophosphosphingolipids // Chem. Phys. Lipids. 1995. V. 76. № 3. P. 225–270.
48. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вопросы мед. химии. 1999. Т. 45. № 1. С. 3–12.
49. Всесоюзная программа «Липосомы и их применение в биологии и медицине» (научная и научно-практическая часть программы) // Вестник академии медицинских наук СССР. 1990. № 6. С. 4–6.
50. Шве́ц В.И., Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Сенникова И.Г. Способ получения противоопухолевого антибиотика: пат. № 6700. Украина. 1995; № 10187. Украина. 1997; № 64591А. Украина. 2003.
51. Стефанов А.В., Темиров Ю.П., Краснопольский Ю.М. Способ получения липосомального препарата: пат. № 5654. Украина. 1994.
52. Дубовик Е.А., Безруков Д.А., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Способ получения липосом: пат. № 2058787 C1. 1996. (in Russ.).
38. Sennikov G.A., Golbets I.I., Orlova G.L., Krasnopol'sky Yu.M., Shvets V.I. Method for obtaining cardiolipin: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 740740. 1980. (in Russ.).
39. Menzeleeva G.K., Menzeleyov R.F., Sennikov G.A., Petrov V.I., Golbets I.I., Shvets V.I. Method for producing phosphatidylethanolamine: pat. Ukraine (pat. Ukraine) 1219. 1995. (in Russ.).
40. Menzeleeva G.K., Menzeleev R.F., Temirov Yu.P., Krasnopol'sky Yu.M., Shvets V.I. Method for obtaining phosphatidylserine: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 1558215. 1991. (in Russ.).
41. Pinchuk AN, Sennikov GA, Krasnopol'sky Yu.M., Shvets V.I. Method for obtaining sphingomyelin: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 1624741. 1990; pat. Ukraine (pat. Ukraine) 1220. 1995. (in Russ.).
42. Mezheva I.V., Klyashchitsky B.A., Shemyakova E.A., Miroshnikov A.I., Sennikov G.A., Krasnopol'sky Yu.M., Shvets V.I. Method for the isolation of anionic phospholipids: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 1284981. 1987; pat. Ukraine (pat. Ukraine) 1221. 1995. (in Russ.).
43. Sennikov G.A., Golbets I.I., Orlova G.L., Krasnopol'sky Yu.M., Shvets V.I. Cardiolipin antigen: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 62927. 1978. (in Russ.).
44. Krasnopol'sky Yu.M., Golbets I.I., Orlova G.L., Sennikov G.A., Shvets V.I. Method for obtaining antigen from mycobacteria: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 1218523. 1985. (in Russ.).
45. Stepanov A.E., Shvets V.I. Mannosides of mycobacteria and related microorganisms: structure and properties. // Uspekhi biologicheskoy khimii (Adv. Biol. Chem.). 1979. V.20. P. 152–157. (in Russ.).
46. Zhdanov R.I., Komarov P.G., Artemova L.G., Ritov V.B., Shvets V.I. Participation of spin-labeled fatty acid residues of phospholipids in protein-lipid interactions. Biomacromolecules in the method of spin labels and probes. Moscow.: Nauka Publ., 1988. P. 108–127. (in Russ.).
47. Zamyatina A.Yu., Shvets V.I. The synthesis of 1-O-(2-N-stearoyl-D-erythro-sphinganine-1-phosphoryl)-2-O-(α -D-mannopyranosyl)-D-myoinositol: a fragment of naturally occurring inositol-containing glycerophosphosphingolipids // Chem. Phys. Lipids. 1995. V. 76. № 3. P. 225–270.
48. Kaplun A.P., Le Bang Sean, Krasnopol'sky Yu.M., Shvets V.I. Liposomes and other nanoparticles as a means of drug delivery // Voprosi med. khimii (Questions Med. Chem.). 1999. T. 45. № 1. P. 3–12. (in Russ.).
49. All-Union program «Liposomes and their application in biology and medicine» (scientific and scientific-practical part of the program) // Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR (Bull. Acad. Med.

25423967. Рос. Федерация. 2011.

53. Григорьева А.С., Конахович Н.Ф., Стефанов А.В., Краснопольский Ю.М., Темиров Ю.П. Способ получения гепатопротекторного средства: пат. № 46528. Украина. 2003.

54. Стефанов А.В., Григорьева А.С., Соловьев А.Н., Хромов А.С., Конахович Н.Ф., Краснопольский Ю.М. Способ получения липосомального препарата, содержащего кверцетин: пат. № 76393. Украина. 2006.

55. Дудниченко А.С., Швеца В.И., Темиров Ю.П., Краснопольский Ю.М. Способ получения липосомальной формы противоопухолевого цитостатика: пат. № 10187. Украина. 1997.

56. Швеца В.И., Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Темиров Ю.П. Способ получения липосомальной формы противоопухолевого препарата (цисплатин): пат. № 66633А. Украина. 2003.

57. Krasnopolsky Y.M., Balabanyan V.Y., Shobolov D.L., Shvets V.I. Prospective clinical applications of nanosized drugs // *Rus J. General Chem.* 2013. V. 83. № 12. P. 2524–2540.

58. Григорьева А.С., Конахович Н.Ф., Краснопольский Ю.М., Темиров Ю.П., Прохоров В.В., Швеца В.И. Гепатопротекторный препарат на основе природных фосфолипидов: Положительное решение от 16.01.2007 г. о выдаче патента Украины по заявке № а2006-01498.

59. Иванова Н.Н., Петров Г.И., Сенников Г.А., Каплун А.П., Швеца В.И. Способ получения фосфолипидного комплекса: а.с. № 1104707. СССР. 1984.

60. Каплун А.П., Багров С.Н., Новиков С.В., Лозинская О.Л., Швеца В.И. Препарат для лечения заболеваний и повреждений роговицы: пат. № 2172061. Рос. Федерация. 2002.

61. Лекарская Н.А., Сорокоумова Г.М., Сычева Ю.В., Хорошилова-Маслова И.П., Каплун А.П., Киреев И.И., Гундорова Р.А., Нероев В.В., Швеца В.И. Липосомы, содержащие дексаметазон: получение, характеристика и использование в офтальмологии // *Вестник МИТХТ.* 2011. Т. 6. № 2. С. 37–42.

62. Лескова Г.Ф., Крыжановский Г.Н., Архипенко Ю.В., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Швеца В.И. Способ применения липосом для коррекции геморрагического шока: пат. № 2191583. Рос. Федерация. 2002.

63. Швеца В.И., Темиров Ю.П., Краснопольский Ю.М., Сенникова И.Г. Способ получения липосомального антибактериологического препарата: пат. № 69303А. Украина. 2003.

64. Быков В.А., Безруков Д.А., Дигтярь А.В., Каплун А.П., Красильникова В.В., Луценко Е.В., Луценко С.В., Фельдман Н.Б., Швеца В.И. Ингибитор ангиогенеза, антиангиогенная фармацевтическая композиция на его основе и способ лечения злокачественных новообразований: пат. № 2287341. Рос.

Sc. of the USSR). 1990. № 6. P. 4–6. (in Russ.).

50. Shvets V.I., Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M., Sennikova I.G., Method of producing the antitumor antibiotic: pat. Ukraine (pat. Ukraine). 6700. 1995; 10187. 1997; 64591 A. 2003. (in Russ.).

51. Stephanov, A.C., Temirov, J.P., Krasnopolsky Yu.M. Method of obtaining a liposomal preparation: pat. Ukraine (pat. Ukraine) 5654. 1994. (in Russ.).

52. Dubovik E. A., Bezrukov D. A., Kaplun A. P., Shvets V. I. The method of producing liposomes: pat. Ros. Federatsiya (Patent RF). 25423967. 2011. (in Russ.).

53. Grigorieva A. S., Konakhovich N. F., Stefanov A. V., Krasnopolsky Y. M., Temirov J. P. The method of obtaining hepatoprotective agent: pat. Ukraine (pat. Ukraine). 46528. 2003. (in Russ.).

54. Stefanov V. A., Grigorieva A. S., Soloviev A. N., Khromov, A. S., Konakhovich N. F., Krasnopolsky Yu. M. Method of obtaining a liposomal preparation containing quercetin: pat. Ukraine (pat. Ukraine).76393. 2006. (in Russ.).

55. Dudnichenko A. S., Shvets V. I., Temirov, J. P., Krasnopolsky Yu. M. Method of obtaining liposomal forms of anticancer cytostatics: pat. Ukraine (pat. Ukraine). 10187. 1997. (in Russ.).

56. Shvets V.I., Dudnichenko A.S., Krasnopolsky Yu.M., Temirov Yu.P. Method for obtaining a liposomal form of an antitumor drug (cisplatin): pat. Ukraine (pat. Ukraine). 66633 A. 2003. (in Russ.).

57. Krasnopolsky Y.M., Balabanyan V.Y., Shobolov D.L., Shvets V.I. Prospective clinical applications of nanosized drugs // *Rus. J. General Chem.* 2013. V. 83. № 12. P. 2524–2540.

58. Grigorieva A.S., Konakhovich N.F., Krasnopolsky Yu.M., Temirov Yu.P., Prokhorov V.V., Shvets V.I. Hepatoprotective drug based on natural phospholipids: Polozhitelnoe resheniye ot 16.01.2007, zayavka № а2006-01498. (Positive decision of 16.01.2007, application No. 2006-01498). (in Russ.).

59. Ivanova N.N., Petrov G.I., Sennikov G.A., Kaplun A.P., Shvets V.I. Method for obtaining the phospholipid complex: a.s. SSSR (author certificate of the USSR) 1104707. 1984. (in Russ.).

60. Kaplun A.P., Bagrov S.N., Novikov S.V., Lozinskaya O.L., Shvets V.I. The drug for the treatment of diseases and injuries of the cornea: pat. Ros. Federatsiya (Patent RF). 2172061. 2002. (in Russ.).

61. Lekarskaya N.A., Sorokoumova G.M., Sycheva Yu.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Kaplun A.P., Kireev I.I., Gundorova R.A., Neroev V.V., Shvets V.I. Liposomes containing dexamethasone: reception, characterization and use in ophthalmology // *Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies).* 2011. Т. 6. № 2. P. 37–42. (in Russ.).

62. Leskova G.F., Kryzhanovskii G.N., Arkhipenko Yu.V., Kaplun A.P., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I. The way liposomes are used to correct hemorrhagic shock: pat.

Федерация. 2006.

65. Юрасов В.В., Подгорный Г.Н., Кучеряну В.Г., Кудрин В.С., Никулин В.Е., Жигальцев И.В., Сандалов Ю.Г., Каплун А.П., Крыжановский Г.Н., Шве́ц В.И. Влияние липосомальной формы L-DOPA на содержание дофамина, его метаболитов и обмен фосфолипидов в стриатуме мышей с экспериментальным синдромом Паркинсона // Бюл. exper. биологии и медицины. 1996. Т. 122. № 2. С. 614–617.

66. Юрасов В.В., Кучеряну В.Г., Кудрин В.С., Жигальцев И.В., Никулин В.Е., Сандалов Ю.Г., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Влияние парентерального введения липосом и L-DOPA, заключенного в липосомы, на обмен дофамина и его метаболитов в стриатуме у мышей с экспериментальным паркинсоническим синдромом // Бюл. exper. биологии и медицины. 1997. Т. 123. № 2. С. 150–153.

67. Жигальцев И.В., Коломейчук С.Н., Каплун А.П., Юрасов В.В., Шве́ц В.И. Концентрирование дофамина в липосомах с помощью трансмембранного градиента концентрации сульфата аммония // Биоган. химия. 1999. Т. 25. № 5. С. 40–48.

68. Селищева А.А., Сорокоумова Г.М., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы изониазида: пат. № 2429841. Рос. Федерация. 2011.

69. Селищева А.А., Сорокоумова Г.М., Шве́ц В.И. Способ получения капсулированной формы противотуберкулезных препаратов рифампицинового ряда: пат. № 2420287. Рос. Федерация. 2011.

70. Щелконогов В.А., Сорокоумова Г.М., Баранова О.М., Чеканов А.В., Клочкова А.В., Казаринов К.Д., Соловьева Э.Ю., Федин А.И., Шве́ц В.И. Липосомальная форма липоевой кислоты: получение и определение антиагрегационной и антиоксидантной активности // Биомед. химия. 2016. Т. 62. Вып. 5. С. 577–583.

71. Рукосуева Н.В., Каплун А.П., Зигангирова Н.А., Капотина Л.Н., Шве́ц В.И. Антихламидийная активность липосом с ресвератролом // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. 2014. Т. 12. № 6. С. 47–51.

72. Подольская С.В., Сорокоумова Г.М., Каплун А.П., Лютик А.И., Исакова Е.Б., Шве́ц В.И. Создание липосомных препаратов антибиотика гелиомицина и их противоопухолевая активность // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. 2004. № 3. С. 33–35.

73. Шевченко К.В., Храпко А.П., Мясо́дов Н.Ф., Шве́ц В.И. Использование фосфолипидных наночастиц для повышения устойчивости семакса в различных биологических средах, обладающих протеолитической активностью // ДАН. 2009. Т. 429. № 4. С. 554–557.

74. Курилко Н.А., Киямов А.К., Иванова М.А., Пашков Е.П., Александров М.Т., Сорокоумова Г.М., Шве́ц В.И. Действие липосом и липосомной формы цефтриаксона на заживление кожной раны крыс // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 5. С. 25–30.

Ros. Federatsiya (Patent RF) 2191583. 2002. (in Russ.).

63. Shvets V.I., Temirov Yu.P., Krasnopol'sky Yu.M., Sennikova I.G. Method for obtaining a liposomal antibacterial drug: pat. Ukraine (pat. Ukraine). 69303 A. 2003. (in Russ.).

64. Bykov V.A., Bezrukov D.A., Digtyar A.V., Kaplun A.P., Krasilnikova V.V., Lutsenko E.V., Lutsenko S.V., Feldman N.B., Shvets V.I. Angiogenesis inhibitor, anti-angiogenic pharmaceutical composition based on it and a method of treating malignant neoplasms: pat. Ros. Federatsiya (Patent RF). RU 2287341. 2006. (in Russ.).

65. Yurasov V.V., Podgorny G.N., Kucherianu V.G., Kudrin V.S., Nikulin V.E., Zhigaltsev I.V., Sandalov Yu.G., Kaplun A.P., Kryzhanovsky G.N., Shvets V.I. Effect of liposomal form of L-DOPA on the content of dopamine, its metabolites and metabolism of phospholipids in the striatum of mice with experimental Parkinson's syndrome // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsini (Bull. Exp. Biol. and Med.). 1996. V. 122. № 2. P. 614–617. (in Russ.).

66. Yurasov V.V., Kucherianu V.G., Kudrin V.S., Zhigaltsev I.V., Nikulin V.E., Sandalov Yu.G., Kaplun A.P., Shvets V.I. Effect of parenteral administration of liposomes and L-DOPA, encapsulated in liposomes, on the exchange of dopamine and its metabolites in the striatum in mice with experimental Parkinson syndrome // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsini (Bull. Exp. Biol. Med.). 1997. V. 123. № 2. P. 150–153. (in Russ.).

67. Zhigaltsev I.V., Kolomeichuk S.N., Kaplun A.P., Yurasov V.V., Shvets V.I. Concentration of dopamine in liposomes using a transmembrane gradient of ammonium sulfate concentration // Bioorganicheskaya khimiya (Russ. J. Bioorg. Chem.). 1999. V. 25. № 5. P. 40–48. (in Russ.).

68. Selischeva A.A., Sorokoumova G.M., Shvets V.I. Method for obtaining the liposomal form of isoniazid: pat. Ros. Federatsiya (Patent RF). 2429841. 2011. (in Russ.).

69. Selishcheva A.A., Sorokoumova G.M., Shvets V.I. The method of obtaining a capsular form of anti-tuberculosis drugs rifampicin series: pat. Ros. Federatsiya (Patent RF). 2420287. 2011. (in Russ.).

70. Shchelkonogov V.A., Sorokoumova G.M., Baranova O.M., Chekanov A.V., Klochкова A.V., Kazarinov K.D., Solovyova E.Yu., Fedin A.I., Shvets V.I. Liposomal form of lipoic acid: obtaining and determining antiplatelet and antioxidant activity // Biomeditsinskaya khimiya (Biomed. Khim.). 2016. V. 62. Iss. 5. P. 577–583. (in Russ.).

71. Rukosueva N.V., Kaplun A.P., Ziganigirova N.A., Kapotina L.N., Shvets V.I. Antichlamydia activity of liposomes with resveratrol // Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii (Questions of Biol. Med and Pharm. Chem.). 2014. V. 12. № 6. P. 47–51. (in Russ.).

75. Мензелеев Р.Ф., Швеца В.И., Тихонов О.И. Изучение зависимости биологической активности гонадотропина от состава используемых липосом // Фармацевтический журнал. 1992. № 2. С. 60–63.
76. Решетников А.В., Жигальцев И.В., Коломейчук С.Н., Каплун А.П., Швеца В.И., Жукова О.С., Карменян А.В., Иванов А.В., Пономарев Г.В. Получение и некоторые свойства липосомного препарата 2,4-ди(1-метил-3-гидроксибутил)дейтеропорфирина-IX // Биоорг. химия. 1999. Т. 25. № 10. С. 782–790.
77. Рукосуева Н.В., Захарова Д.А., Безруков Д.А., Каплун А.П., Швеца В.И., Зигангирова Н.А., Гинцбург А.А. Липосомальная форма десферала как эффективный противохламидийный агент // Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7. № 6. С. 22–26.
78. Прохоров Д.И., Антясова М.Н., Капица И.Г., Абаймов Д.А., Сейфулла Р.Д., Швеца В.И. Разработка и исследование свойств эмульсионной формы противозипелитического препарата // Биофарм. журн. 2015. Т. 7, № 2. С. 9–12.
79. Мальковская Г.М., Викторов А.В., Василенко И.А., Миронов А.Ф., Швеца В.И., Евстигнеева Р.П., Образцов В.В., Тараховский Ю.С., Боровягин В.Л., Петров В.И., Сенников Г.А. Влияние цитохрома С на движение фосфатидов и проницаемость в модельных фосфолипидных мембранах. Изучение методом ЯМР // Биоорг. химия. 1982. Т. 8. С. 1563–1567.
80. Балабаньян В.Ю., Ульянов А.М., Капанадзе Г.Д., Хамди Я.М., Швеца В.И. Противоопухолевая активность наноразмерной формы паклитаксела в отношении экспериментальной формы молочной железы у мышей линии C57-13216 // Биомедицина. 2014. № 4. С. 19–24.
81. Максименко О.О., Ванчугова Л.В., Шипуло Е.В., Шандрюк Г.А., Бондаренко Г.Н., Гельперина С.Э., Швеца В.И. Влияние технологических параметров на физико-химические свойства полилактидных наночастиц, содержащих рифампицин // Хим. фарм. журн. 2010. № 3. С. 42–47.
82. Егорова-Зачернюк Т.А., Босман В.И., Де Грин В.И., Швеца В.И. Введение стабильной изотопной метки в гистаминовый рецептор человека H1R: перспектива для рациональной разработки лекарств // ДАН. 2010. Т. 433. № 2. С. 257–261.
83. Севастьянов Ю.С., Рыбаков Ю.Л. Аналитико-статистические данные конкурсов ФЦНТП в 2005-2006 гг. по приоритетному направлению «Живые системы: Результаты открытого конкурса ФЦНТП для научных школ в 2006 г.». // ФГУ НИИ РИНКЦЭ «Инноватика и экспертиза». Научные труды. М., 2007. С. 112–122.
84. Халанский А.С., Хекматара Т., Бернройтер К., Рубцов Б.В., Кондакова Л.И., Матчке К., Кройтер И., Глатцел М., Гельперина С.Э., Швеца В.И. Морфологическая оценка противоопухолевого эффекта
72. Podolskaya S.V., Sorokoumova G.M., Kaplun A.P., Lyutik A.I., Isakova E.B., Shvets V.I. Creation of liposomal preparations of heliomycin antibiotic and their antitumor activity // Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii (Questions of Biol. Med and Pharm. Chem.). 2004. № 3. P. 33–35. (in Russ.).
73. Shevchenko K.V., Khrapko A.P., Myasoedov N.F., Shvets V.I. Use of phospholipid nanoparticles to increase the stability of Semax in various biological media with proteolytic activity // Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry). 2009. V. 429. № 4. P. 554–557. (in Russ.).
74. Kurilko N.A., Kiyamov A.K., Ivanova M.A., Pashkov E.P., Alexandrov M.T., Sorokoumova G.M., Shvets V.I. Effect of liposomes and liposomal form of ceftriaxone on the healing of the cutaneous wound of rats // Antibiotiki i khimioterapiya (Antibiotics and Chemotherapy). 2009. V. 54. № 5. P. 25–30. (in Russ.).
75. Menzeleev R.F., Shvets V.I., Tikhonov O.I. Study of the dependence of the biological activity of gonadotropin on the composition of liposomes used // Farmatsevtichnyi zhurnal (Pharmaceutical J.). 1992. № 2. P. 60–63. (in Ukrain.).
76. Reshetnikov A.V., Zhigaltsev I.V., Kolomeichuk S.N., Kaplun A.P., Shvets V.I., Zhukova O.S., Karmenian A.V., Ivanov A.V., Ponomarev G.V. Obtaining and some properties of the liposomal preparation 2,4-di (1-methyl-3-hydroxybutyl) deuteroporphyrin-IX // Bioorganicheskaya khimiya (Russ. J. Bioorg. Chem.). 1999. V. 25. № 10. P. 782–790. (in Russ.).
77. Rukusueva N.V., Zakharova D.A., Bezrukov D.A., Kaplun A.P., Shvets V.I., Ziganigirova N.A., Gintsburg A.A. Liposomal form of desferal as an effective antichlamydial agent // Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies). 2012. V. 7. № 6. P. 22–26. (in Russ.).
78. Prokhorov D.I., Antyasova M.N., Kapitsa I.G., Abaimov D.A., Seifulla R.D., Shvets V.I. Development and study of the properties of the emulsion form of an antiepileptic preparation // Biofarmatsevticheskiy zhurnal (Russ. Biopharm. J.). 2015. V. 7. № 2. P. 9–12. (in Russ.).
79. Malkovskaya G.M., Viktorov A.V., Vasilenko I.A., Mironov A.F., Shvets V.I., Evstigneeva R.P., Obratsov V.V., Tarakhovsky Yu.S., Borovyagin V.L., Petrov V.I., Sennikov G.A. Effect of cytochrome C on the movement of phosphatides and permeability in model phospholipid membranes. Investigation by NMR method // Bioorganicheskaya khimiya (Russ. J. Bioorg. Chem.). 1982. V. 8. P. 1563–1567. (in Russ.).
80. Balabanyan V.Yu., Ulyanov A.M., Kapanadze G.D., Hamdi Ya.M., Shvets V.I. Antitumor activity of nanoscale form of paclitaxel in relation to the experimental form of mammary gland in C57-13216 mice // Biomeditsina (Biomedicine). 2014. № 4. P. 19–24. (in Russ.).

наносомальной формы доксорубина в отношении экспериментальной глиобластомы у крыс // *Биофарм. журн.* 2011. Т. 3. № 2. С. 41–50.

85. Цалман А.Я., Безруков Д.А., Каплун А.П., Поручикова Л.А., Шве́ц В.И. Способ определения оптимального состава смеси для получения водных дисперсий сферических наночастиц: пат. № 2424516. Рос. Федерация. 2011.

86. Каплун А.П., Безруков Д.А., Шве́ц В.И. Рациональный дизайн нано- и микроразмерных лекарственных форм биологически активных субстанций // *Биотехнология.* 2010. № 6. С. 9–18.

87. Каплун А.П., Безруков Д.А., Попенко В.И., Шве́ц В.И. Сферические аморфные наночастицы из тритерпеноидов бересты – новый тип субмикронных средств доставки лекарственных субстанций // *Биофарм. журн.* 2011. Т. 3. № 2. С. 19–28.

88. Нгуен Х.К., Чупин В.В., Прохоров Д.И., Чикуннов И.Е., Ковтун В.Ю., Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Шве́ц В.И. Создание и изучение наночастиц на основе смеси тритерпеноидов бересты и радиозащитного вещества генистеина // *ДАН.* 2015. Т. 464. № 6. С. 750–754.

89. Каплун А.П., Безруков Д.А., Родина А.В., Попенко В.И., Шве́ц В.И. Современная наномедицина // *Наномедицина. Спец. вып. журнала «Нанотехника».* 2007. Приложение к № 9. С. 132–145.

90. Северин Е.С. Новые подходы к избирательной доставке лекарственных препаратов в опухолевые клетки // *Успехи химии.* 2015. Т. 84 № 1. С. 43–60.

91. Никольская Е.Д., Жунина В.А., Яббаров Н.Г., Шве́ц В.И., Круглый Б.И., Северин Е.С. Разработка систем направленной доставки противоопухолевых препаратов актиномицинового ряда рекомбинантным α -фетопротеином // *ДАН.* 2017. Т. 473. № 6. С. 739–741.

92. Nikolskaya E. D., Zhunina O. A., Yabbarov N. G., Shvets V.I., Krugliy B.I., Severin E.S. Development of target delivery system based on actinomycin class drugs and recombinant α -fetoprotein // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2017. V. 473. P. 148–150.

93. Егорова Е.М., Кубатиев А.А., Шве́ц В.И.. Биологические эффекты наночастиц металлов. М.: Наука, 2014. 350 с.

94. Egorova E.V., Kubatiev A.A., Shvets V.I. Biological Effects of Metal Nanoparticles. Switzerland. Springer Int. Pub. 2016. 292 p.

95. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Жогина Ю.А., Смирнова Д.И., Микулович Ю.Л., Сорокоумова Г.М., Черноусова Л.Н., Селищева А.А., Шве́ц В.И. Влияние экзогенного кардиолипина на рост и жизнеспособность культуры *Mycobacterium tuberculosis* H37RV in vitro // *ДАН.* 2010. Т. 434. № 5. С. 705–708.

96. Смирнова Т.Г., Микулович Ю.Л., Андреевская С.Н., Сорокоумова Г.М., Черноусова Л.Н., Селищева А.А., Шве́ц В.И. Лизопроизводные кардиоли-

81. Maksimenko O.O., Vanchugova L.V., Shipulo E.V., Shandryuk G.A., Bondarenko G.N., Gelperina S.E., Shvets V.I. Influence of technological parameters on physicochemical properties of polylactide nanoparticles containing rifampicin // *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal (Chem.-Pharm. Zh).* 2010. № 3. P. 42–47. (in Russ.).

82. Egorova-Zacherniuk T.A., Bosman V.I., De Green V.I., Shvets V.I. Introduction of a stable isotope label in the human histamine receptor HIR: a perspective for rational drug development // *Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry).* 2010. V. 433. № 2. P. 257–261. (in Russ.).

83. Sevastyanov Yu.S., Rybakov Yu.L. Analytical and statistical data of the competitions of the FCTS in 2005-2006. On the priority direction «Living systems: Results of the open contest of the Federal Scientific Center for Scientific Research in the field of scientific schools in 2006» // FGU NII RINKTSE «Innovatika i ekspertiza». Nauchnyye trudy (FSUE RIINCE Research Institute «Innovation and Expertise»). Proceed.: Moscow, 2007. P. 112–122. (in Russ.).

84. Khalansky A.S., Hekmatarah T., Bernroyter K., Rubtsov B.V., Kondakova L.I., Matchka K., Kreuter I., Glatzel M., Helderina S.E., Shvets V.I. Morphological evaluation of the antitumor effect of the nanosomal form of doxorubicin against experimental glioblastoma in rats // *Biofarmatsevticheskiy zurnal (Russ. Biopharm. J.).* 2011. V. 3. № 2. P. 41–50. (in Russ.).

85. Tsalmán A.Ya., Bezrukov D.A., Kaplun A.P., Poruchikova L.A., Shvets V.I. A method for determining the optimum composition of a mixture for the preparation of aqueous dispersions of spherical nanoparticles: pat. Ros. Federatsiya (Patent RF). 2424516. 2011. (in Russ.).

86. Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Shvets V.I. Rational design of nano- and micron-size medicinal forms of biologically active substances // *Biotehnologiya (Biotechnology).* 2010. № 6. P. 9–18. (in Russ.).

87. Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Popenko V.I., Shvets V.I. Spherical amorphous nanoparticles from birch bark triterpenoides - a new type of submicron drug delivery devices // *Biofarmatsevticheskiy zurnal (Russ. Biopharm. J.).* 2011. V. 3. № 2. P. 19–28. (in Russ.).

88. Nguyen H.K., Chupin V.V., Prokhorov D.I., Chikunov I.E., Kovtun V.Yu., Tarumov R.A., Grebenyuk A.N., Shvets V.I. Creation and study of nanoparticles based on a mixture of birch bark triterpenoids and genistein radio-protective substance // *Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry).* 2015. V. 464. № 6. P. 750–754. (in Russ.).

89. Kaplun A.P., Bezrukov D.A., Rodina A.V., Popenko V.I., Shvets V.I. Modern nanomedicine // *Nanomeditsina. Spetsialnyy vypusk zhurnala «Nanotekhnika».* 2007. Prilozheniyek № 9 (Nanomedicine. Special issue of the journal "Nanotechnology". 2007. Supplement to №. 9). P. 132–145. (in Russ.).

пина подавляют жизнеспособность чувствительного и резистентного штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Биофарм. журн. 2011. Т. 3. № 2. С. 19–27.

97. Красильников И.В., Гамбарян А.С., Машин В.В., Лобастова А.К. Иммуногенные и протективные свойства инактивированных и живых кандидатов вакцин против высокопатогенных вирусов H5N1 // Вопросы вирусологии. 2010. № 4. С. 21–24.

98. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., Prokhorov D.I., Syrov Y.V., Shvets V.I. About the formation of pores n-Si during its electrochemical etching // Proceed. of the XI Int. Academic Congress “Contemporary Science and Education in Americas, Africa and Eurasia”. Brazil, Rio de Janeiro, 19-21 November 2016. UFRJ Press, 2017. P. 152–154.

99. Abramova E.N., Khort A.M., Syrov Y.V., Yakovenko A.G., Shvets V.I. The effect of the hydrofluoric acid – silicon system anisotropy on the shape of pores formed upon electrochemical etching of silicon // Doklady Chemistry. 2015. V. 464. № 1. P. 224–226.

100. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., Shvets V.I. Control of dimension of nanopores and structure of layers of nanoporous silicon during its electrolytic etching in hydrofluoric acid solutions // Doklady Chemistry. 2015. V. 462. № 1. P. 109–111.

101. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., and Shvets V.I. Nanopore formation during electrolytic etching of silicon in hydrofluoric acid solutions // Inorganic Materials. 2015. V.51. № 8. P. 747–753.

102. Abramova E.N., Khort A.M., Tsygankov V.N., Yakovenko A.G., Shvets V.I. The role of etchant ion in the formation and growth of pores in silicon during its etching in hydrofluoric acid solutions // Doklady Chemistry. 2016. V. 467. № 1. P. 61–63.

103. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., Prokhorov D.I., Shvets V.I. Pore nucleation and growth in n-type Si during its electrochemical etching // Doklady Chemistry. 2017. V. 473. № 2. P. 67–69.

104. Шоболов Д.А., Краснополянский Ю.М., Ульянов А.И., Натыкан А.А., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И., Стадниченко А.В. Способ получения липосомальной формы иринотекана: Евразийский патент 023079 № 201201590, заявл. 24.12.2012; опублик. 29.04.2016.

105. Шоболов Д.А., Краснополянский Ю.М., Ульянов А.И., Натыкан А.А., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы оксалиплатина: Евразийский патент 023757 № 201201596, заявл. 24.12.2012; опублик. 29.07.2016.

106. Шоболов Д.А., Краснополянский Ю.М., Ульянов А.И., Натыкан А.А., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И., Прохоров В.В. Способ получения липосомальной формы доцетаксела: Евразий-

90. Severin E.S. New approaches to the selective delivery of drugs to tumor cells // Uspekhi Khimii (Russian Chemical Reviews). 2015. V. 84. № 1. P. 43–60. (in Russ.).

91. Nikolskaya E.D., Zhunina V.A., Yabbarov N.G., Shvets V.I., Krugly B.I., Severin E.S. Development of target delivery systems of antitumor drugs of actinomycin series by recombinant α -fetoprotein // Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry). 2017. V. 473. № 6. P. 739–741. (in Russ.).

92. Nikolskaya E.D., Zhunina O.A., Yabbarov N.G., Shvets V.I., Krugly B.I., Severin E.S. Development of target delivery system based on actinomycin class drugs and recombinant alpha-fetoprotein // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2017. V. 473. P. 148–150.

93. Egorova E.V., Kubatiev A.A., Shvets V.I. Biological Effects of Metal Nanoparticles. Moscow: Nauka Publ., 2014. 350 p. (in Russ.).

94. Egorova E.V., Kubatiev A.A., Shvets V.I. Biological Effects of Metal Nanoparticles. Switzerland: Springer Int. Publ., 2016. 292 p.

95. Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Zhogina Yu.A., Smirnova D.I., Mikulovich Yu.L., Sorokoumova G.M., Chernousova L.N., Selischeva A.A., Shvets V.I. The effect of exogenous cardiolipin on the growth and viability of the culture of *Mycobacterium tuberculosis* H37RV in vitro // Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry) 2010. V. 434. № 5. P. 705–708. (in Russ.).

96. Smirnova T.G., Mikulovich Yu.L., Andreevskaya S.N., Sorokoumova G.M., Chernousova L.N., Selischeva A.A., Shvets V.I. Lysoprotects of cardiolipin suppress the viability of sensitive and resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* // Biofarmatsevticheskiy zurnal (Russ. Biopharm. J.). 2011. V. 3. № 2. P. 19–27. (in Russ.).

97. Krasilnikov I.V., Gambaryan A.S., Mashin V.V., Lobastova A.K. Immunogenic and protective properties of inactivated and live vaccine candidates against highly pathogenic H5N1 viruses // Voprosy virusologii (Problems of Virology). 2010. № 4. P. 21–24. (in Russ.).

98. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., Prokhorov D.I., Syrov Y.V., Shvets V.I. About the formation of pores n-Si during its electrochemical etching // Proceed. XI Int. Academic Congress «Contemporary Science and Education in Americas, Africa and Eurasia». Brazil, Rio de Janeiro, 19-21 November 2016. UFRJ Press. 2017. P. 152–154.

99. Abramova E.N., Khort A.M., Syrov Y.V., Yakovenko A.G., Shvets V.I. The effect of the hydrofluoric acid – silicon system anisotropy on the shape of pores formed upon electrochemical etching of silicon // Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry). 2015. V. 464. № 1. P. 224–226.

100. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., Shvets V.I. Control of dimension of nanopores and structure of layers of nanoporous silicon during its electrolytic etching in hydrofluoric acid solutions //

ский патент 022182 № 201201592, заявл. 24.12.2012; опубл. 30.11.2015.

107. Шоболов Д.А., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.И., Натыкан А.А., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И., Кацай А.Г. Способ получения липосомальной формы цитохрома С: Евразийский патент 022183 № 201201591, заявл. 24.12.2012; опубл. 30.11.2015.

108. Шоболов Д.А., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.И., Натыкан А.А., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения липосомальной формы кверцетина: Евразийский патент 021352 № 201201593, заявл. 24.12.2012; опубл. 29.05.2015.

109. Шоболов Д.А., Краснопольский Ю.М., Ульянов А.И., Натыкан А.А., Тарасов В.В., Балабаньян В.Ю., Шве́ц В.И. Способ получения ингаляционной липосомальной формы рифабутина: Евразийский патент 023080 № 201201595, заявл. 24.12.2012; опубл. 29.04.2016.

110. Krasnopolskii Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G., Konakhovich N.F., Prokhorov V.V., Stadnichenko A.V., Balaban'yan V.Yu., Lyutik A.I., Shvets V.I. Technologies and perspectives for the use of liposomal drug application in clinical practice // *Nanotechnologies in Russia*. 2017. V. 12. № 7-8. P. 449–458.

111. Рукосуева Н.В., Безруков Д.А., Каплун А.П., Шве́ц В.И. Препараты на основе наночастиц в клинической практике: достижения и перспективы // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*. 2014. Т. 12. № 10. С. 3–22.

112. Шахмаев А.Е., Кацай А.Г., Прохоров В.В., Стадниченко А.В., Балабаньян В.Ю., Краснопольский Ю.М., Шве́ц В.И. Исследование методов включения лекарственных субстанций в липосомальные наночастицы // *Ремедиум*. 2015. № 312. С. 56–59.

113. Краснопольский Ю.М., Балабаньян В.Ю., Шоболов Д.Л., Шве́ц В.И. Перспективы применения в клинической практике наноразмерных форм лекарственных препаратов // *Российский химический журнал (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева)*. 2012. Т. 56. № 3-4. С. 11–32.

114. Shvets V.I., Kubatiev A.A., Shobolov D.L., Balaban'yan V.Yu. Biopharmaceutical Technologies Based on Phospholipids (Chemistry, Biochemistry, Biophysics, Biotechnology, Physiology, Immunology, Pharmacology, and Production Technologies of Medicinal and Diagnostic Preparations, Including Nanosized Preparations) // *Review Journal of Chemistry*. 2013. V. 3. № 3. P. 179–206.

115. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P. New Developments in Liposomal Drug Delivery. // *Chem. Rev.* 2015. T. 115. № 19. С. 10938–10966.

116. Олтаржевская Н.Д., Шве́ц В.И., Коровина М.А., Липатова И.М., Хлыстова Т.С. Выбор состава

Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry). 2015. V. 462. № 1. P. 109–111.

101. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G. Shvets V.I. Nanopore formation during electrolytic etching of silicon in hydrofluoric acid solutions // *Neorganicheskie materialy (Inorganic Materials)*. 2015. V. 51. № 8. P. 747–753.

102. Abramova E.N., Khort A.M., Tsygankov V.N., Yakovenko A.G., Shvets V.I. The Role of etchant ion in the formation and growth of pores in silicon during its etching in hydrofluoric acid solutions // *Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry)*. 2016. V. 467. № 1. P. 61–63.

103. Abramova E.N., Khort A.M., Yakovenko A.G., Prokhorov D.I., Shvets V.I. Pore nucleation and growth in n-type Si during its electrochemical etching // *Doklady Akademii Nauk (Doklady Chemistry)*. 2017. V. 473. № 2. P. 67–69.

104. Shobolov D.A., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.I., Natykan A.A., Tarasov V.V., Balabanyan V.Yu., Shvets V.I., Stadnichenko A.V. Method for obtaining the liposomal form of irinotecan. Pat. 023079. Eurasian patent № 201201590, filed. 24.12.2012, publ. 04.29.2016. (in Russ.).

105. Shobolov D.A., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.I., Natykan A.A., Tarasov V.V., Balabanyan V.Yu., Shvets V.I. Method for obtaining liposomal form of oxaliplatin. Pat. 023757. Eurasian patent № 201201596, filed. 24. 12.2012, publ. 07.09.2016. (in Russ.).

106. Shobolov D.A., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.I., Natykan A.A., Tarasov V.V., Balabanyan V.Yu., Shvets V.I., Prokhorov V.V. Method for obtaining the liposomal form of docetaxel. Pat. 022182. Eurasian patent № 201201592, filed. 24.12.2012, publ. 11.30.2015. (in Russ.).

107. Shobolov D.A., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.I., Natykan A.A., Tarasov V.V., Balabanyan V.Yu., Shvets V.I., Katsai A.G. Method for obtaining the liposomal form of cytochrome C. Pat. 022183. Eurasian patent № 201201591, filed 24.12.2012, publ. 11.30.2015. (in Russ.).

108. Shobolov D.A., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.I., Natykan A.A., Tarasov V.V., Balabanyan V.Yu., Shvets V.I. Method for obtaining the liposomal form of quercetin. Pat. 021352. Eurasian patent № 201201593, filed. 24.12.2012, publ. 05.29.2015. (in Russ.).

109. Shobolov D.A., Krasnopolsky Yu.M., Ulyanov A.I., Natykan A.A., Tarasov V.V., Balabanyan V.Yu., Shvets V.I. Method for the preparation of an inhaled liposomal form of rifabutin. Pat. 023080. Eurasian patent № 201201595, filed. 24.12.2012, publ. 29.04.2016. (in Russ.).

110. Krasnopolskii Yu.M., Grigor'eva A.S., Katsai A.G., Konakhovich N.F., Prokhorov V.V., Stadnichenko A.V., Balaban'yan V.Yu., Lyutik A.I., Shvets V.I. Technologies and perspectives for the use of liposomal drug application in clinical practice // *Nanotekhnologii v Rossii (Nanotechnologies in*

биополимерной лечебной депо-композиции для использования в различных областях медицины // Биотехнология. 2016. № 1. С. 43–52.

117. Швец В.И. Биофармацевтические технологии создания лекарственных препаратов (наука, фармакология, образование) // Юбилейные научные чтения, посвященные 120-летию со дня рождения профессора Н.А.Преображенского.- Генезис, Москва, 20 октября 2016. С. 214–223.

118. Пшеничникова А.Б., Швец В.И. Подготовка кадров на кафедре биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В.Ломоносова // Вестник МИТХТ. 2011. Т. 6. № 2. С. 8–14.

119. Лисица А.В., Корнюшко В.Ф., Швец В.И. Принцип «кабинетного исследования» в науках о жизни // Интеграл. 2012. № 3. С. 14–15.

120. Пшеничникова А.Б., Брагина Н.А., Соломонов В.А., Биглов Р.Р., Швец В.И. Направления подготовки высококвалифицированных кадров для инновационной биофармацевтической промышленности в МИТХТ им. М.В.Ломоносова // VIII Московский международный конгресс «Биотехнология: состояние и перспективы развития». Материалы конгресса. Москва, Россия. 17 – 20 марта 2015. С. 427–428.

121. Носов Г.А., Зиновкина Г.А., Одинцов К.Ю., Победимский Д.Г., Швец В.И. / Инженерные основы биотехнологии под ред. В.И. Швеца 1-е изд. М.: ИПЦ МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 1998. 386 с.; 2-е изд. М.: ИПЦ МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2004. 379 с.

122. Брагина Н.А., Пшеничникова А.Б., Биглов Р.Р., Швец В.И. Разработка и реализация образовательных программ в рамках системы непрерывной подготовки биотехнологических кадров для биофармацевтики // Актуальная биотехнология. 2014. № 3. С. 25–26.

123. Биглов Р.Р., Корнюшко В.Ф., Овчинникова Т.В., Швец В.И. Инновационно-образовательный кластер подготовки специалистов в области биотехнологии // Сб. матер. 1-ой Междунар. научно-практ. конф. «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности». Украина, Крым, Щелкино. 10–13 июня 2013 г. С. 270–271.

124. Биглов Р.Р., Брагина Н.А., Пшеничникова А.Б., Швец В.И. Разработка образовательных программ по направлению развития фармацевтической промышленности «Биотехнология» // Сб. матер. 1-ой Междунар. научно-практ. конф. «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности». Украина, Крым, Щелкино. 10–13 июня 2013 г. С. 275–278.

125. Швец В.И., Пшеничникова А.Б., Брагина Н.А., Биглов Р.Р. Создание системы непрерывной подготовки биотехнологических кадров для отечественной фармацевтической промышленности // Тез.

Russia). 2017. V. 12. № 7-8. P. 449–458.

111. Rukosueva N.V., Bezrukov D.A., Kaplun A.P., Shvets V.I. Preparations on the basis of nanoparticles in clinical practice: achievements and prospects // Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii (Questions Problems of Biol. Med. Pharm Chem.). 2014. V. 12. № 10. P. 3–22. (in Russ.).

112. Shakhmayev A.E., Katsai A.G., Prokhorov V.V., Stadnichenko A.V., Balabanyan V.Yu., Krasnopolsky Yu.M., Shvets V.I. Investigation of the methods of inclusion of medicinal substances in liposomal nanoparticles // Remedium (Remedium). 2015. № 312. P. 56–59. (in Russ.).

113. Krasnopolsky Yu.M., Balabanyan V.Yu., Shobolov D.L., Shvets V.I. Prospects of application of nanosized forms of medicinal products in clinical practice // Rossiiskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Journal of Chemistry). 2012. V. 56. № 3-4. С. 11–32. (in Russ.).

114. Shvets V.I., Kubatiev A.A., Shobolov D.L., Balaban'yan V.Yu. Biopharmaceutical Technologies Based on Phospholipids (Chemistry, Biochemistry, Biophysics, Biotechnology, Physiology, Immunology, Pharmacology, and Production Technologies of Medicinal and Diagnostic Preparations, Including Nanosized Preparations) // Review Journal of Chemistry. 2013. V. 3. № 3. P. 179–206.

115. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P. New developments in liposomal drug delivery // Chem. Rev. 2015. V. 115. № 19. P. 10938–10966.

116. Oltarzhevskaya N.D., Shvets V.I., Korovina M.A., Lipatova I.M., Khlystova T.S. The choice of the composition of the biopolymer therapeutic depot composition for use in various fields of medicine // Biotechnologiya (Biotechnology). 2016. № 1. P. 43–52. (in Russ.).

117. Shvets V.I. Biopharmaceutical technologies for creating medicines (science, pharmacology, education) // Jubilee scientific readings dedicated to the 120th anniversary of Prof. N.A. Preobrazhensky. 20.10.2016. Moscow: Genesis Publ., 2016. P. 214–223. (in Russ.).

118. Pshenichnikova A.B., Shvets V.I. Training of personnel in the department of biotechnology and bionanotechnology at the MITHT named by M.V. Lomonosov // Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies). 2011. V. 6. № 2. P. 8–14. (in Russ.).

119. Lisitsa A.V., Kornushko V.F., Shvets V.I. The principle of «desk research» in the sciences of life // Integral (Integral). 2012. № 3. P. 14–15. (in Russ.).

120. Pshenichnikova A.B., Bragina N.A., Solomonov V.A., Biglov R.R., Shvets V.I. Directions for the training of highly qualified personnel for the innovative biopharmaceutical industry at the MITHT named by M.V.Lomonosov // Proceed. of VIII Moscow Int. Congress «Biotechnology: state and development prospects». Russia,

докл. IV Междунар. симп. «Биофарма-2013: от науки к промышленности». Черногория, Будва, 9-14 сентября 2013 г. С. 31.

126. Пшеничникова А.Б., Шве́ц В.И. Стратегия подготовки специалистов для биофармацевтической отрасли // Санкт-Петербургский междунар. форум по фармацевтике и биотехнологиям: сб. тез. Санкт-Петербург, 26–28 апреля 2011. С. 169–170.

127. Пшеничникова А.Б., Брагина Н.А., Биглов Р.Р., Шве́ц В.И. Инновационный научно-образовательный комплекс «Кадров для биотехнологии (биофармацевтической технологии)» // Санкт-Петербургский междунар. форум «Фармацевтика. Медицинская промышленность. Биотехнологии». Тезисы спикеров. 2012. СПб. С. 164–165.

128. Шве́ц В.И., Пшеничникова А.Б., Брагина Н.А., Биглов Р.Р. Организация непрерывной подготовки кадров по биотехнологии для фармацевтической промышленности в рамках ФЦП «ФАРМА 2020» // Тез. докл. Междунар. научной конференции «Достижения и перспективы развития биотехнологии». Саранск, 3–5 октября 2012 г. С. 158–159.

129. Пшеничникова А.Б., Сорокоумова Г.М., Брагина Н.А., Кириллова Ю.Г., Шве́ц В.И. Современная научно-методическая основа модернизации системы отечественного биотехнологического образования в области биофармацевтических технологий (вузовское и послевузовское образование) // Матер. Междунар. научно-практ. конф. «Фармацевтические и медицинские биотехнологии». Россия, Москва, 20–22 марта 2012 г. С. 131–132.

130. Шве́ц В.И., Биглов Р.Р. Примерные основные образовательные программы бакалавриата и магистратуры по направлению «Биотехнология» // Матер. Междунар. конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». Россия, Москва, 20–22 февраля 2017 г. С. 511–512.

131. Шве́ц В.И., Биглов Р.Р. О подготовке кадров в области биотехнологии // Вестник высшей школы. Практика высшей школы. 2017. № 6. С. 71–76.

Moscow, 17–20 March 2015. P. 427–428. (in Russ.).

121. Nosov G.A., Zinovkina T.V., Odintsov K.Yu., Pobedimsky D.G., Shvets V.I. Engineering bases of biotechnology. / Ed. by V.I. Shvets. 1st Ed. Moscow: MITHT, 1998. 386 p. 2nd Ed. Moscow: MITHT, 2004. 379 p. (in Russ.).

122. Bragina N.A., Pshenichnikova A.B., Biglov R.R., Shvets V.I. Development and implementation of educational programs within the system of continuous training of biotechnological personnel for biopharmaceuticals // Aktual'naya biotekhnologiya (Actual Biotechnology) Actual Biotechnology. 2014. № 3. P. 25–26. (in Russ.).

123. Biglov R.R., Kornushko V.F., Ovchinnikova T.V., Shvets V.I. Innovative educational cluster of training specialists in biotechnology. Proceed. of the 1st Int. Scientific and Practical Conference «Chemistry, bio and nanotechnologies, ecology and economics in the food and cosmetic industry». Ukraine, Crimea, Schelkino, 10–13 June, 2013. P. 270–271. (in Russ.).

124. Biglov R.R., Bragina N.A., Pshenichnikova A.B., Shvets V.I. Development of educational programs for the development of the pharmaceutical industry «Biotechnology». Proceed. of the 1st Int. Scientific and Practical Conference «Chemistry, bio and nanotechnologies, ecology and economics in the food and cosmetic industry». Ukraine, Crimea, Schelkino, 10–13 June 2013. P. 270–271. (in Russ.).

125. Shvets V.I., Pshenichnikova A.B., Bragina N.A., Biglov R.R. Creation of a system of continuous training of biotechnological personnel for the domestic pharmaceutical industry. Proceed. of the IV Int. Symposium «Biopharma-2013: from science to industry». Montenegro, Budva, 9–14 September 2013. P. 31. (in Russ.).

126. Pshenichnikova A.B., Shvets V.I. Strategy of training specialists for the biopharmaceutical industry. Proceed. of St. Petersburg Int. Forum on Pharmaceutics and Biotechnology. St. Petersburg, 26–28 April 2011. P. 169–170. (in Russ.).

127. Pshenichnikova A.B., Bragina N.A., Biglov R.R., Shvets V.I. Innovative scientific and educational complex «Personnel for biotechnology (biopharmaceutical technology)». Proceed. of St. Petersburg Int. Forum «Pharmaceutics. Medicinal industry. Biotechnology». St. Petersburg. 2012. P. 164–165. (in Russ.).

128. Shvets V.I., Pshenichnikova A.B., Bragina N.A., Biglov R.R. Organization of continuous training of personnel in biotechnology for the pharmaceutical industry within the framework of the FTP «PHARMA 2020». Proceed. of the Int. Scientific Conference «Achievements and prospects for the development of biotechnology». Saransk, 3–5 October 2012. P. 158–159. (in Russ.).

129. Pshenichnikova A.B., Sorokoumova G.M., Bragina N.A., Kirillova Yu.G., Shvets V.I. Modern scientific and methodological basis of modernization of

the system of domestic biotechnological education in the field of biopharmaceutical technologies (university and postgraduate education). Proceed. of the Int. Scientific and Practical Conference «Pharmaceutical and Medical Biotechnologies». Russia, Moscow, 20-22 March 2012. P. 131–132. (in Russ.).

130. Shvets V.I., Biglov R.R. Exemplary basic educational programs for undergraduate and graduate programs in the field of «Biotechnology». Proceed. of the Int. Congress «Biotechnology: state and development prospects». Russia, Moscow, 20-22 February 2017. P. 511–512. (in Russ.).

131. Shvets V.I., Biglov R.R. On the training of personnel in the field of biotechnology // Vestnik vysshej shkoly. Praktika vysshej shkoly (Bulletin of the Higher School. The Practice of Higher Education). 2017. № 6. P. 71–76. (in Russ.).

Об авторах:

Швец Виталий Иванович, академик РАН, профессор, доктор химических наук, профессор кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, 86).

Сорокоумова Галина Моисеевна, доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, 86).

Лютик Алла Игоревна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Пшеничникова Анна Борисовна, доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Прохоров Денис Игоревич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Рукосуева Наталья Вадимовна, ассистент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Яковенко Анатолий Георгиевич, профессор, доктор технических наук, заведующий кафедрой материаловедения и технологии функциональных материалов и структур Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Хорт Андрей Михайлович, аспирант кафедры материаловедения и технологии функциональных материалов и структур Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Чвалун Сергей Николаевич, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии и технологии высокомолекулярных соединений имени С.С. Медведева Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 86).

Краснопольский Юрий Михайлович, профессор, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры биотехнологии, биофизики и аналитической химии Национального технического университета «Харьковский политехнический институт» (61002, Украина, Харьков, ул. Фрунзе, д. 21).

Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3).

Северин Евгений Сергеевич, член-корр. РАН, профессор, доктор химических наук, научный руководитель ОАО «Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения» (117638, Россия, Москва, Симферопольский бульвар, д. 8).

Кубатиев Аслан Амирханович, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель института, заведующий отделом молекулярной и клеточной патофизиологии ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАН» (125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8).

About authors:

Vitaly I. Shvets, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, D.Sc. (Chemistry), Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Galina M. Sorokoumova, Docent, Ph.D. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Alla I. Lyutik, Ph.D. (Chemistry), Senior Researcher, the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Anna B. Pshenichnikova, Docent, Ph.D. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Denis I. Prokhorov, Ph.D. (Chemistry), Senior Researcher, the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Nataya V. Rukosueva, Assistant of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Anatoliy G. Yakovenko, Professor, D.Sc. (Engineering), Head of the Chair of Materials Science and Technology of Functional Materials and Structures, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Andrey M. Khort, Postgraduate Student of the Chair of Materials Science and Technology of Functional Materials and Structures, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Sergey N. Chvalun, Professor, D.Sc. (Chemistry), Head of the S.S. Medvedev Chair of Chemistry and Technology of Macromolecular Compounds, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Yuriy M. Krasnopolsky, Professor, D.Sc. (Pharmacy), Professor of the Chair of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, National Technical University (Kharkov Polytechnic Institute) (21, Frunze Str., Kharkov, 61002, Ukraine).

Vadim Yu. Balabanyan, D.Sc. (Pharmacy), Associate Professor of the Chair of Pharmaceutical Chemistry, Pharmacognosy and the Organization of Pharmaceutical Affairs, Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University (1, Bld. 3, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia).

Eugeny S. Severin, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, D.Sc. (Chemistry), Scientific Director of the All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment (8, Simferopolskiy Blvd., Moscow, 117638, Russia).

Aslan A. Kubatiev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, D.Sc. (Medicine), Scientific Director of the Institute, Head of the Department of Molecular and Cell Pathophysiology, Research, Institute of General Pathology and Pathophysiology RAS (8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russia).

**ПОЛУЧЕНИЕ РАЗНОЦВЕТНЫХ ИНКАПСУЛИРОВАННЫХ ФОРМ
АНТОЦИАНОВ КРАСНОКОЧАННОЙ КАПУСТЫ
МЕТОДОМ ЛИОФИЛЬНОЙ СУШКИ**

Я.Ю. Кульченко, В.И. Дейнека[@], Л.А. Дейнека, И.П. Блинова

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород 308015, Россия*

[@] Автор для переписки, e-mail: deineka@bsu.edu.ru

В работе методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детектированием определен качественный состав антоцианов краснокочанной капусты: он включает моно- и диацилированные производные 3,5-диглюкозидов цианидина со сложным строением заместителя в положении 3. Количественный анализ упрощенным (в работе объяснена причина отказа от дифференциального метода) спектрофотометрическим методом показал, что уровень накопления антоцианов составляет порядка 0.100 г антоцианов на 100 г растительного материала (в пересчете на цианидин-3-глюкозида хлорид). На основе анализа электронных спектров экстракта при различных pH установлено образование четырех разноокрашенных структур антоцианов. Описаны процедуры экстракции, частичной очистки и получения разноцветных окрашенных форм методом лиофильной сушки. Получены 6 образцов инкапсулированных в мальтодекстрин форм различной окраски с высокой устойчивостью при хранении в морозильной камере.

Ключевые слова: краснокочанная капуста, антоцианы, влияние pH, разноцветные инкапсулированные формы, лиофильная сушка, обращенно-фазовая ВЭЖХ.

**OBTAINING RED CABBAGE ANTHOCYANIN COLORED ENCAPSULATED
FORMS BY THE METHOD OF FREEZE-DRYING**

Ya.Yu. Kulchenko, V.I. Deineka[@], L.A. Deineka, I.P. Blinova

Belgorod National Research University, Belgorod 308015, Russia

[@]Corresponding author e-mail: deineka@bsu.edu.ru

The method of reversed-phase HPLC with diode-array and mass-spectrometric detection was explored to determine the qualitative composition of red cabbage anthocyanins. Mono- and diacylated derivatives of cyanidin-3,5-diglycosides with a complex structure of the substituent in position were found, as well as non-esterified compounds. The acylation acids were para-coumaric, ferulic and sinapic. Quantitative analysis was performed according to a simplified spectrophotometric method: absorbance measurement at pH 4.5 was excluded. The measurement showed that the level of anthocyanins accumulation is as high as 0.100 g of anthocyanins per 100 g of raw plant material (as cyanidin-3-glucoside chloride equivalent). Analysis of electronic spectra of the extract at different pH revealed the existence of some basic structures with absorbance maxima shifted bathochromically as compared to the spectrum of flavylium structure. The existence of one basic form at pH 4.5 forced us to exclude absorbance measurement at pH 4.5 during quantitative anthocyanin determination. Thus, the possibility of obtaining some differently colored encapsulated forms was proved. Because of relative instability of non-flavylium forms of anthocyanins the freeze drying technique was used to prepare six differently colored forms of 3% anthocyanins encapsulated in maltodextrin. The decrease of anthocyanins contents at drying did not exceed 30%, while no statistically proved loss of anthocyanins was found at storage in a refrigerator during more than six months.

Keywords: red cabbage, anthocyanins, effect of pH, colored encapsulated forms, lyophilic drying, reversed-phase HPLC.

Антоцианами называют один из подклассов обширного класса флавоноидов. Эти соединения вызывают интерес как водорастворимые природные красители, обладающие антиоксидантной активностью [1–3]. Одна из особенностей антоцианов – существование их в водных растворах в нескольких pH-зависимых формах (рис. 1).

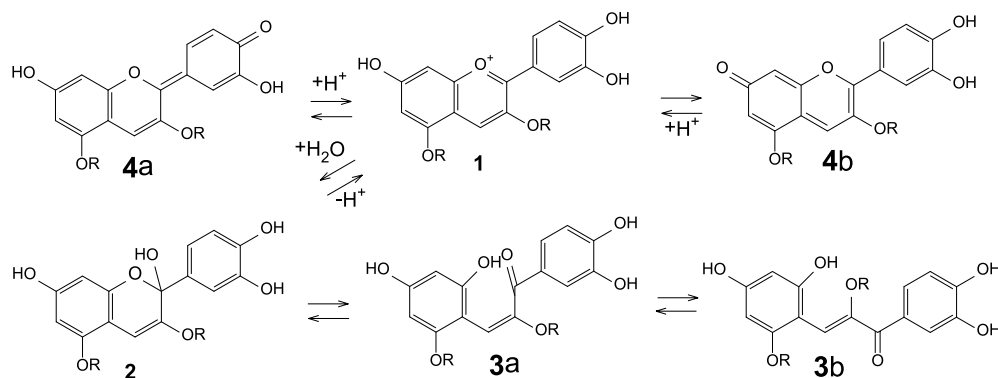


Рис. 1. Схема превращения различных форм антоцианов при изменении pH
1 – флавилиевая форма; 2 – псевдооснование; 3 – халконные формы (а – *цис*, b – *транс*);
4 (а и b) – незаряженные хиноидные формы.

оттенками. При повышении pH до 4.5 флавилиевая форма почти полностью [5, 6] исчезает и антоцианы переходят в форму псевдооснований (2), что сопровождается соответствующей потерей окраски. Именно это свойство позволило предложить дифференциальный спектрофотометрический метод для определения обобщенной концентрации мономерных антоцианов на фоне окрашенных полимерных соединений [7]. Флавилиевой форме сопутствуют две халконные структуры (3a и 3b), обладающие лишь слабой окраской. С другой стороны, в ряде работ указывалось на то, что повышение pH приводит к переходу флавилиевой формы за счет потери протона в хиноидные структуры (4a и 4b), которые также обладают интенсивной окраской, но уже в ином диапазоне электромагнитного спектра. Хиноидные структуры при дальнейшем повышении pH приобретают заряд, что также должно сказаться на окраске антоцианов. В этом отношении удивительно, что примеры работ, в которых получали сухие формы антоцианов с окраской, отличающейся от красной, очень редки [8–11]. Так, например, указанные превращения учтены в патенте [11], в котором предложен метод получения синей готовой формы из ацилированных антоцианов краснокочанной капусты.

Таким образом, в случае антоцианов возможно получение некоторого набора окрашенных форм в растворах с различным pH. Решение задачи получения форм антоцианов с различной окраской (кроме красной флавилиевой формы) и их стабилизации инкапсулированием в полисахаридную матрицу стало целью данной работы.

Обычно для представления данного подкласса используют флавилиевую форму (1), в которой атому кислорода кольца С приписывают положительный заряд [4]. Однако исключительно в этой форме антоцианы существуют в растворах лишь в сильно кислых средах (при pH < 1) и придают растворам красную окраску с различными, зависящими от строения иона

Экспериментальная часть

В качестве источника антоцианов использовали краснокочанную капусту сорта Рексома, приобретенную на местном рынке. Антоцианы из растительного материала экстрагировали 0.1 М раствором соляной кислоты, не размалывая листья, – настаиванием в течение 24 ч. Полученный экстракт отделяли от твердого остатка фильтрованием через бумажный фильтр. Экстракцию повторяли несколько раз, контролируя концентрацию антоцианов в полученных растворах.

Очистку объединенного экстракта от сопутствующих веществ осуществляли методом твердофазной экстракции на сополимере стирола и дивинилбензола (Sepabeads SP859/L) и на октадецилсиликагеле (Патроны ДИАПАК С18). Для получения сухих форм антоцианы десорбировали смесью этанола с 0.1 М водным раствором HCl в соотношении 9 : 1 (по объему). Этанол удаляли на вакуумном ротационном испарителе при температуре водяной бани 35 °C.

Для получения растворов антоцианов при повышенных pH к аликвотной порции растворов антоцианов с начальным pH 1 добавляли раствор щелочи (NaOH) до достижения заданного pH, раствор доводили до метки в мерной колбе, определяли окончательное значение pH и записывали электронные спектры полученных растворов.

Для получения сухих форм к водному концентрату антоцианов добавляли заданное количество мальтодекстрина (DE 18-20), растворы замораживали в морозильной камере (20 °C) и лиофильно высушивали с использованием сушилки «LABCONCO FreeZone 2.5» (температура конденсора 40 °C).

Обобщенную концентрацию антоцианов (в пересчете на цианидин-3-глюкозида хлорид) в исследуемых образцах определяли упрощенным спектрофотометрическим методом без коррекции на абсорбцию экстрактов при pH 4.5 [11] на спектрофотометре «Shimadzu UV-2550».

Видовой состав антоцианового комплекса исходного сырья определяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе «Agilent 1260» с диодно-матричным (1260 DAD VL) и масс-спектрометрическим (Quadrupole LC/MS 66130) детектированием. Для разделения антоцианов использовали градиентный режим. Хроматографическая колонка 2.1×150 мм Kromasil 100-5C18; элюент А: 6% об. CH₃CN, 10% об. HCOOH, 84% об. воды; элюент Б: 20% об. CH₃CN, 10% об. HCOOH и 70% об. воды. Программа градиентного режима: 0 мин – 0% Б; 20 мин – 100% Б; 30 мин – 100% Б; 31 мин – 0% Б; 40 мин – 0% Б; при постоян-

ной суммарной скорости потока – 0.200 мл/мин и при температуре термостата колонки 40 °С.

Результаты и их обсуждение

Качественный анализ антоцианов краснокочанной капусты

Наши предварительные исследования показали, что bathochromное смещение максимумов абсорбции в электронном спектре растворов антоцианов при повышенных pH наблюдается в том случае, если в выбранном объекте доминируют антоцианы, ацилированные замещенными коричневыми кислотами. К таким объектам по литературным данным относится антоциановый комплекс краснокочанной капусты [12, 13]. Действительно, записанная в настоящей работе хроматограмма антоцианов краснокочанной капусты содержит большое количество пиков с разным временем удерживания, соответствующих антоцианам с различной структурой (рис. 2).

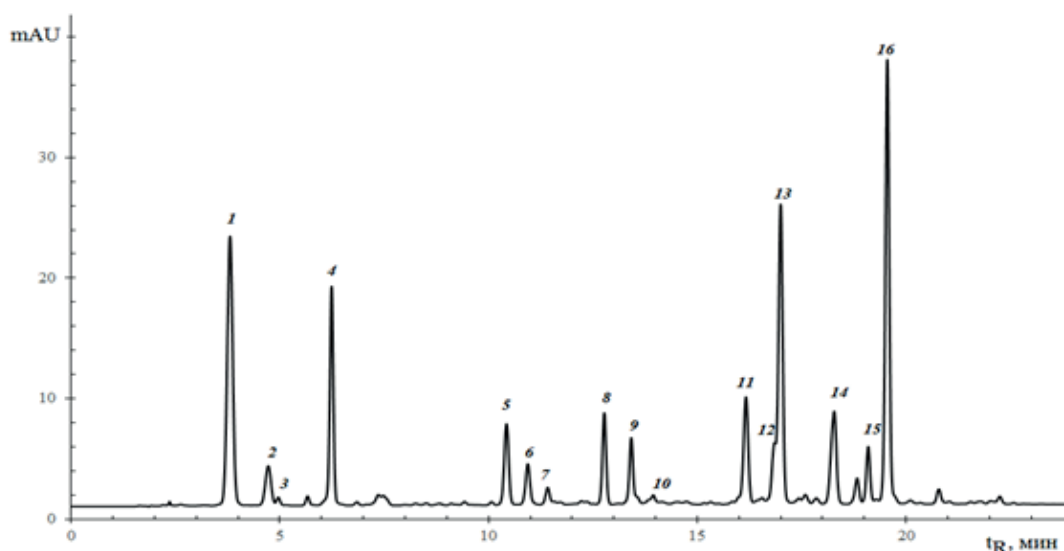


Рис. 2. ВЭЖХ-хроматограмма антоцианового комплекса краснокочанной капусты (условия - см. Эксперимент. часть, отнесение пиков - см. табл. 1).

Ацилирующими кислотами, что определяется по параметрам масс-спектров, в данном случае являются три замещенные коричневые кислоты: кумаровая, феруловая и синаповая. Более того, ацилированию подвергаются углеводные остатки только в положении 3 агликаона, что определяется характеристическим набором ионов при частичной фрагментации. Предложенное отнесение пиков согласуется с известными литературными данными [12].

Количественный анализ и экстракция антоцианов краснокочанной капусты

Учитывая современную тенденцию к использованию «зеленых» технологий, мы предлагаем экстракцию антоцианов осуществлять настаиванием исходного растительного сырья в 0.1 М водном растворе HCl, отказываясь от использования подкисленных органических растворителей. При этом из-

мельчение растительного материала не желательно, поскольку при разрушении клеточных мембран облегчается экстракция сопутствующих водорастворимых полимерных соединений, способных ухудшить качество получаемого продукта, затруднить фильтрование или быстро загрязнить хроматографическую колонку, используемую для контроля состава антоцианового комплекса. Но такой метод настоя требует выдержки смеси в течение длительного времени (обычно смесь оставляли на ночь). Но на самом деле такая выдержка желательна, поскольку более полный перевод всех форм антоцианов, которые могут существовать в исходной матрице, во флавилиевую форму достигается примерно за сутки [14]. Впрочем, для быстрой количественной экстракции антоцианов в аналитических целях была использована и экстракция при растирании под слоем подкисленного водного

Таблица 1. Состав антоцианового комплекса краснокочанной капусты

№ пика*	Строение антоциана	Параметры пиков		
		t_R , мин	λ_{max} , нм	m/z
1	Cy3diG5G	3.81	514.0	773, 449, 287
2	Cy3G5G	4.72	514.0	611, 449, 287
3	Cy3diG	4.96	516.5	611, 287
4	Cy3Syn-diG5G	6.24	528.0	979, 449, 287
5	Cy3Coum-triG5G	10.43	521.5	1081, 919, 449, 287
6	Cy3Fer-triG5G	10.94	522.5	1111, 1019, 449, 287
7	Cy3Syn-triG5G	11.41	524.0	1141, 979, 449, 287
8	Cy3CounSyn-triG5G	12.77	535.0	1287, 1135, 449, 287
9	Cy3FerSyn-triG5G	13.42	535.5	1317, 1155, 449, 287
10	Cy3SynSyn-triG5G	13.95	535.0	1347, 1187, 449, 287
11	Cy3Coum-diG5G	14.15	522.0	919, 757, 449, 287
12	Cy3Fer-diG5G	16.87	522.0	949, 787, 449, 287
13	Cy3Syn-diG5G	16.99	523.0	979, 817, 449, 287
14	Cy3CoumSyn-diG5G	18.28	530.5	1125, 963, 449, 287
15	Cy3FerSyn-diG5G	19.09	535.0	1155, 993, 449, 287
16	Cy3SynSyn-diG5G	19.55	535.0	1185, 1023, 449, 287

* № пика на ВЭЖХ-хроматограмме, рис. 1.

Обозначения: Cy – цианидин; G, diG и triG – моно-, ди- и тригексоиды; радикалы кислот: Coum – *para*-кумаровой, Fer – феруловой, Syn – синаповой.

раствора HCl. Результаты экстракции антоцианов по предложенной схеме представлены в табл. 2.

Подчеркнем, что измельчение под слоем кислого растворителя может быть необходимой процедурой: по нашему опыту, предварительное измельчение пурпурной

моркови блендером без добавки подкисленного экстрагента приводит к практически полному разрушению антоцианов до экстракции, а ферментная система цветков цикория быстро разрушает антоцианы лепестков, если их не экстрагировать сразу после удаления с цветка.

Таблица 2. Три стадии экстракции антоцианов из краснокочанной капусты

	1-я экстракция			2-я экстракция			3-я экстракция			Сумма
	$M_1:M_2$	α_1	%*	$M_1:M_2$	α_1	%*	$M_1:M_2$	α_1	%*	$\Sigma\alpha$
1	2.5	0.041	60	1.5	0.015	22	1.5	0.013	19	0.068
2	10	0.116	65	5.0	0.036	20	5.0	0.028	15	0.179
3	3.5	0.059	68	2.0	0.016	19	2.0	0.011	13	0.086
4	5.0	0.076	77	3.0	0.015	15	3.0	0.008	8.3	0.099
5	3.0	0.039	63	2.0	0.012	20	2.0	0.011	18	0.063
Среднее			66			19			15	0.099

Обозначения: $M_1:M_2$ – соотношение масс растворителя и растительного материала, г/г; α_1 – масса экстрагированных антоцианов на 100 г сырья в пересчете на цианидин-3-глюкозида хлорид, г; %* – доля экстрагированных антоцианов к сумме за три экстракции.

В трех параллельных опытах быстрого определения антоцианов при соотношении «экстрагент : сырье», равном 20 : 1 (г/г) было определено содержание антоцианов на уровне 0.123, 0.091 и 0.096 г / 100 г сырья в пересчете на цианидин-3-глюкозида хлорид, при среднем значении 0.103 г / 100 г, табл. 2. В опытах по препаративной экстракции антоцианов при существенно меньшем соотношении «экстрагент : сырье» (от 10 : 1 до 1.5 : 1, г/г) было установлено, что первая экстракция позволяет извлечь порядка 66% суммы антоцианов, табл. 2, вторая – около 20% и около 15%

– третья экстракция. После этого оставалось сырье только с незначительной окраской. Следовательно, рекомендуется трехэтапная экстракция для исследуемого растительного материала.

При довольно большом разбросе найденных показателей для пяти параллельных экстракций, что связано с неоднородностью порций сырья, среднее значение суммы экстрагированных антоцианов (0.099 г / 100 г сырья) оказалось статистически неотличимым от величин, полученных при экстракции с растиранием. На основании полу-

ченных данных можно утверждать, что уровень накопления антоцианов в краснокочанной капусте, использованной в настоящей работе, имеет не очень высокое значение, но с учетом простоты выращивания и сбора краснокочанную капусту можно считать хорошим источником ацилированных антоцианов, удобным для промышленного получения красителей.

Наши предварительные исследования показали, что сухие готовые формы антоцианов более устойчивы при хранении после простой частичной очистки от сопутствующих экстрактивных веществ.

Исследование окраски растворов различных форм антоцианов

Электронные спектры растворов антоцианов при различных рН представлены на рис. 3.

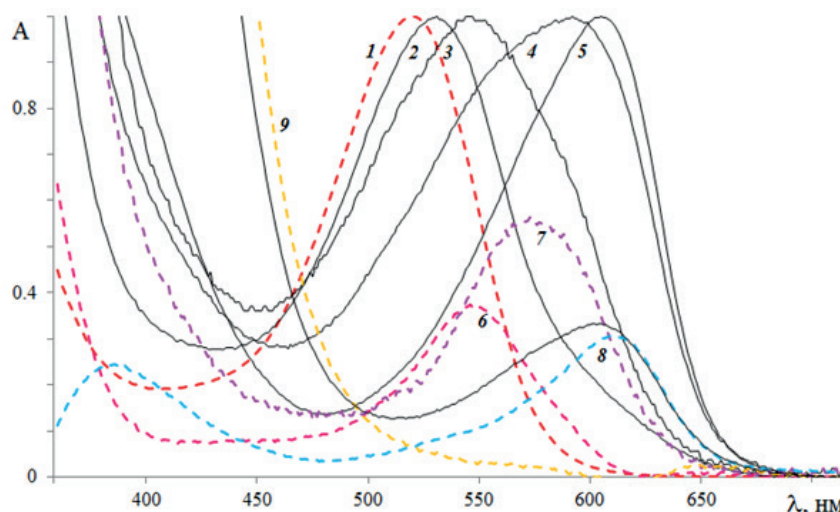


Рис. 3. Электронные спектры растворов антоцианов капусты краснокочанной при различных рН и «базисные» спектры:

1 – рН 1.1, 2 – рН 2.8, 3 – рН 4.9, 4 – рН 6.8 и 5 – рН 9.1; «базисные» спектры 6, 7, 8 и 9.

На рис. 3 представлены спектры растворов антоцианов капусты краснокочанной (масштабированные – для удобства сопоставления) при пяти различных значениях рН. Все спектры (кроме спектра флавилиевой формы, кривая 1) являются составными, т.е. представлены суммой спектров нескольких форм, присутствующих в растворе одновременно. Вычитанием полученных спектров с масштабированием несложно получить четыре «базисных» спектра (номера 6–9, рис. 3), комбинацией которых можно составить спектр раствора при любом рН: они имеют длины волн в максимумах абсорбции 545, 573 и 608 нм. Все перечисленные «базисные» спектры, включая спектр флавилиевой формы, изображены на рис. 3 пунктирной линией. Указанные положения максимумов абсорбции являются ориентировочными, поскольку применение строгих критериев для корректного математического решения проблемы в случае многокомпонентных смесей (по строению антоцианов, различающихся по спектрам при одних и тех же условиях) лишено смысла. Но использование полученных характеристик свидетельствует о том, что возможно создание нескольких разноокрашенных форм.

По общепринятой методике количественного определения антоцианов методом дифференциальной спектроскопии утверждается, что при повышении рН флавилиевая форма (λ_{max} 520 нм) постепенно

замещается неокрашенной полуацетальной формой [12]. Однако появление полосы с максимумом абсорбции при 545 нм указывает на параллельное образование еще одной окрашенной формы. И действительно, в литературе имеется информация [15] о том, что повышение рН приводит не только к нуклеофильной атаке флавилиевого иона молекулой воды, заканчивающейся присоединением ОН-группы к атому углерода в положении 2, но и к депротонированию флавилиевого иона с образованием хиноидных форм. Отметим, что авторы цитируемой работы утверждали, что равновесное содержание хиноидных форм сильно зависит от строения антоциана. В таком случае, по крайней мере, для части антоцианов дифференциальная спектрофотометрическая методика может быть неприменимой, и мы были вынуждены отказаться от нее в настоящей работе.

Получение и контроль стабильности сухих инкапсулированных форм

Известно, что наивысшей устойчивостью при хранении обладает флавилиевая форма антоцианов, а остальные формы склонны к более быстрому разрушению. По этой причине лиофильная сушка в замороженном состоянии (метод, выбранный в данной работе) представляется более удачным вариантом по сравнению с распылительной сушкой.

Водный концентрат антоцианов и мальтодекстрин смешивали в соотношении, необходимом для получе-

ния инкапсулированной формы с содержанием антоцианов 3%. После лиофилизации образцы инкапсулированных антоцианов измельчали в фарфоровой

ступке и хранили в бюксах в морозильной камере. На рис. 4 представлены фотографии шести полученных образцов спустя более 6 месяцев хранения.

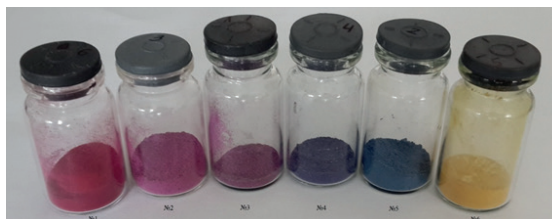


Рис. 4. Образцы инкапсулированных форм антоцианов различной окраски (№ 1 – красная; № 2 – малиновая; № 3 – сиреневая; № 4 – фиолетовая; № 5 – синяя; № 6 – желтая).

Количественный анализ, выполненный упрощенным спектрофотометрическим методом, позволил установить, что потери антоцианов при получении пяти форм (№ 1 – № 5) оказались заметными – примерно на уровне 30%, в то время как в случае желтой формы возратить в флавилиевую форму удастся лишь 17% исходных антоцианов. Однако, при последующем хранении в течение более шести месяцев статистически значимых потерь антоцианов не было обнаружено ни в одном из шести образцов.

Список литературы / References:

1. Miguel M.G. Anthocyanins: Antioxidant and/or anti-inflammatory activities // *J. Appl. Pharm. Sci.* 2011. V. 1. № 6. P. 7-15.
2. Mazza G. Anthocyanins and heart health // *Ann. Ist. Super Sanità.* 2007. V. 43. № 4. P. 369–374.
3. Taylor C. Wallace Anthocyanins in Cardiovascular Disease // *Adv. Nutr.* 2011. V. 2. P. 1–7.
4. Francis F.J. A new group of food colorants // *Trends Food Sci. Technol.* 1992. V. 31. P. 27–30.
5. Brouillard R., Lang J. The hemiacetal – cis-chalcone equilibrium of malvin, a natural anthocyanin // *Can. J. Chem.* 1990. V. 68. № 5. P. 755–761.
6. Silva V.O., Freitas A.A., Maçanita A.L., Quina F.H. Chemistry and photochemistry of natural plant pigments: the anthocyanins // *J. Phys. Org. Chem.* 2016. V. 29. № 11. P. 594–599.
7. Lee J., Durst R.W., Wrolstad R.E. Determination of Total Monomeric Anthocyanin Pigment Content of Fruit Juices, Beverages, Natural Colorants, and Wines by the pH Differential Method: Collaborative Study // *J. AOAC Internat.* 2005. V. 88. № 5. P. 1269–1278.
8. Saito N., Tatsuzawa F., Toki K., Shinoda K., Shigihara A., Honda T. The blue anthocyanin pigments from the blue flowers of *Heliophila coronopifolia* L. (Brassicaceae) // *Phytochem.* 2011. V. 72. № 17. P. 2219–2229.
9. Bloor S.J. Deep blue anthocyanins from blue *Dianella* berries // *Phytochem.* 2001. V. 58. № 6. P. 923–927.
10. Yoshida K., Mori M., Kondo T. Blue flower

Выводы

Антоцианы краснокочанной капусты образованы производными цианидина с одинарным и двойным ацилированием замещенными коричневыми кислотами. При изменении pH в спектрах обнаруживается несколько «базисных» структур с различным положением максимумов абсорбции, что позволяет создавать разноцветные инкапсулированные в мальтодекстриновую матрицу формы антоцианов.

color development by anthocyanins: from chemical structure to cell physiology // *Nat Prod Rep.* 2009. V. 26. № 7. P. 884–915.

11. Robbins R.J., Christopher Johnson J., Collins T.M., Ahmadiani N., Monica Giusti M. Natural blue anthocyanin-containing colorants: WO 2014152478 A2 Mars, Incorporated, The Ohio State University. Filled 14.03.2014. Date of Patent 25.09.2014.

12. Wiczowski W., Szawara-Nowak D., Topolska J. Red cabbage anthocyanins: Profile, isolation, identification, and antioxidant activity // *Food Res. Internat.* 2013. V. 51. P. 303–309.

13. Ahmadiani N., Robbins R.J., Collins T.M., Giusti M.M. Anthocyanins contents, profiles, and color characteristics of red cabbage extracts from different cultivars and maturity stages // *J Agric Food Chem.* 2014. V. 62. № 30. P. 7524–7531.

14. Дейнека Л.А., Блинова И.П., Кульченко Я.И., Озер П.С., Саенко И.И., Дейнека В.И. Сохранность и переход между формами антоцианов в растворах // *Успехи современного естествознания.* 2016. №2. С. 16–20.

Deineka L.A., Blinova I.P., Kulchenko Ya.Yu., Ozer P.S., Saenko I.I., Deineka V.I. Stability and interconversions between anthocyanin forms in solutions // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya (Advances in Current Natural Science).* 2016. № 2. С. 16–20. (in Russ.).

15. Pina F. Thermodynamics and kinetics of favylum salts // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1998. V. 94. № 15. P. 2109–2116.

Об авторах:

Кульченко Ярослава Юрьевна, аспирант кафедры общей химии Института инженерных технологий и естественных наук ФГБОУВО Белгородского государственного национального исследовательского университета (308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85).

Дейнека Виктор Иванович, профессор кафедры общей химии Института инженерных технологий и естественных наук ФГБОУВО Белгородского государственного национального исследовательского университета (308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85).

Дейнека Людмила Александровна, доцент кафедры общей химии Института инженерных технологий и естественных наук ФГБОУВО Белгородского государственного национального исследовательского университета (308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85).

Блинова Ирина Петровна, доцент кафедры общей химии Института инженерных технологий и естественных наук ФГБОУВО Белгородского государственного национального исследовательского университета (308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85).

About authors:

Yaroslava Y. Kulchenko, Postgraduate of General Chemistry Chair of Institute of Engineering Technologies and Natural Sciences, Belgorod National Research University (85, Pobeda str., Belgorod 308015, Russia).

Victor I. Deineka, Dr. Sc. (Chemistry), Professor of General Chemistry Chair of Institute of Engineering Technologies and Natural Sciences, Belgorod National Research University (85, Pobeda str., Belgorod 308015, Russia).

Ludmila A. Deineka, Ph. D. (Chemistry), Associate Professor of General Chemistry Chair of Institute of Engineering Technologies and Natural Sciences, Belgorod National Research University (85, Pobeda str., Belgorod 308015, Russia).

Irina I. Blinova, Ph. D. (Chemistry), Associate Professor of General Chemistry Chair of Institute of Engineering Technologies and Natural Sciences, Belgorod National Research University (85, Pobeda str., Belgorod 308015, Russia).

ФИТОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Н.Г. Чабан¹, А.Ю. Путин^{1,®}, Л.М. Рапопорт², Т.М. Буслаева¹

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

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного развития человека, Москва 119435, Россия

[®]Автор для переписки, e-mail: putinalekse@yandex.ru

*В статье обсуждаются состав, структура и специфические особенности уратных конкрементов. На основании исследования методами рентгенофазового и энергодисперсионного анализа ряда образцов, извлеченных из мочевых путей 24 урологических больных, показано, что они в среднем на 95% состоят из мочевой кислоты и ее солей. Рассмотрен механизм образования уратных камней. Перечислены препараты, обычно применяемые для лечения и профилактики уратного нефролитиаза. Подчеркнута роль фитотерапии в лечении мочекаменной болезни вообще и уратного нефролитиаза – в частности. Сделан вывод, что в состав растительных композиций должны входить природные соединения класса алкалоидов. Определены наиболее перспективные композиции лекарственных растений, и в системе *in vitro* прослежено воздействие травяных экстрактов различного состава на величину pH раствора и убыль массы камня. Установлено, что предложенные сборы, в состав которых входит тысячелистник, любисток, душица, толокнянка, корни подсолнечника, обеспечивают повышение pH мочи до 6.5–6.7 и поддержание его на этом уровне, а также убыль массы камня свыше 40–60%.*

Ключевые слова: мочевая кислота и ее соли, уратный нефролитиаз, литолиз, фитопрепарат, водный экстракт.

PHYTOPREPARATIONS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF URATE NEPHROLITHIASIS

N.G. Chaban¹, A.Yu. Putin^{1,®}, L.M. Rapoport², T.M. Buslaeva¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Research Institute of Uronephrology and Human Reproductive Development, Moscow 119435, Russia

[®]Corresponding author, e-mail: putinalekse@yandex.ru

The composition, structure and specific features of urate calculi are discussed in the article. It was shown that they consist of 95% of uric acid and its salts on an average by the X-ray phase and energy dispersive analysis of a number of samples extracted from the urinary tract of 24 urological patients. The mechanism of formation of urate stones is considered. It is noted that urate stones are formed at a urine under pH below 5.5. The factors reducing the development of urinary urolithiasis and uraturia are indicated. The drugs commonly used for the treatment and prevention of urate nephrolithiasis are listed. The role of phytotherapy is underlined in the treatment of urolithiasis in general and urate nephrolithiasis in particular. It is concluded that the composition of plant compositions should include natural compounds of the alkaloid class. The most promising compositions of medicinal plants were determined, and the effect of herbal extracts of various compositions on the pH of the solution and the loss of stone mass was traced

in the in vitro system. It is established that the proposed collections, which include yarrow, lovage, oregano, bearberry, sunflower, provide an increase in the pH of urine to 6.5 - 6.8 and maintain it at this level, as well as loss of stone mass by more than 40-60%.

Keywords: uric acid and its salts, urate nephrolithiasis, litholysis, herbal remedies, aqueous extract.

Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) была и остается актуальной проблемой медицины, так как является одним из наиболее распространенных заболеваний в урологии, а методы ее лечения до сих пор вызывают широкую дискуссию в медицинских кругах. За последние годы количество больных значительно выросло: с 5-10% в 50-е годы прошлого столетия до 32-40% в настоящее время, что обусловлено возрастающим воздействием таких экзогенных факторов, как избыточное потребление продуктов с высоким содержанием пуринов, высококалорийной пищи, недостаточное потребление жидкости, бесконтрольный прием лекарственных препаратов, увеличение потребления алкоголя и т.п.

Уратный нефролитиаз является одним из видов мочекаменной болезни. Образующиеся в почках уратные конкременты представляют собой сложный конгломерат, состоящий из органической матрицы и мочевой кислоты $C_5H_4N_4O_3$ (94–96%) и/или ее солей (уратов) [1]. Уратные камни образуются при высокой концентрации солей мочевой кислоты в моче и кислой (pH ниже 5.5) реакции мочи. Микроструктура мочевых камней сферолитовая, поэтому, несмотря на низкие значения рентгенологической плотности таких камней, широко распространенный в настоящее время метод дистанционной ударно-волновой литотрипсии для них мало эффективен [2].

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового метаболизма [3, 4]. Образованию уратов препятствует длительный прием аллопуринола, нарушающего синтез мочевой кислоты в организме [5]. Заметим, что уратные камни всегда рентгенонегативны. В случае, если мочекишечные камни имеют слабо контрастную рентгеновскую тень, в их составе может содержаться до 10–15% оксалатов, реже – фосфатов. Выявление рентгенонегативных конкрементов в мочевых путях является одним из видов диагностики мочекишечного уролитиаза. Мочекишечный нефролитиаз практически всегда является хроническим заболеванием, а главная его особенность – рецидивное камнеобразование [6]. Развитие мочекишечного уролитиаза и уратурии тормозится при соблюдении следующих факторов:

- 1) ограничение продуктов питания с избыточным содержанием пуриновых оснований;
- 2) pH мочи 6.0–6.8;
- 3) поддержание диуреза в пределах 1.2–1.5 л;

4) достаточное обеспечение организма витаминами B_1 , B_6 , А и Е [4].

Следует подчеркнуть, что уратные конкременты достаточно хорошо поддаются растворению в отличие от оксалатных, фосфатных и др. Наиболее широкое применение для лечения уратного нефролитиаза нашел блемарен [7], представляющий собой буферную систему, содержащую лимонную кислоту и ее трехзамещенные соли: цитрат натрия и цитрат калия и оказывающую ощелачивающее действие. В то же время нельзя не обратить внимание на то, что прием блемарена имеет побочный эффект, заключающийся в создании благоприятных условий для образования смешанных уратно-оксалатных и уратно-фосфатных камней [8, 9].

Фитопрепараты имеют значительные преимущества перед синтетическими медицинскими препаратами, так как обладают малой токсичностью, способствуют выведению с мочой мелких конкрементов, могут использоваться длительное время без заметных осложнений [10, 11]. К подбору лекарственных трав следует подходить индивидуально с учетом проявления болезни, состояния мочевых путей, сопутствующих заболеваний и т.д. Растительные композиции, предлагаемые при лечении уратного нефролитиаза, должны не только способствовать повышению pH мочи, растворять мочевые камни, но и обладать мочегонными свойствами.

Цель настоящей работы – рассмотреть влияние водных экстрактов травяных сборов различного состава на процессы растворения уратных конкрементов в системе *in vitro* и выдать рекомендации для их дальнейшего использования в виде фитопрепаратов.

Экспериментальная часть

В качестве материала для исследования брали образцы уратных камней, извлеченных из мочевых путей 24 урологических больных.

Приготовление травяных экстрактов осуществляли следующим способом: навеску высушенного и тщательно измельченного препарата, состоящего из различных растений, массой 1 г помещали в стеклянный сосуд, заливали кипящей водой в количестве 100 мл, закрывали сосуд крышкой, и полученную смесь настаивали в термостате при 50 °C в течение 1 ч. Экстракт после охлаждения до комнатной температуры отделяли на фильтре от растительной массы и хранили в холодильнике в течение всего времени проведения экспериментов.

Выбранные для исследования образцы уратных конкрементов после установления их фазового состава

ва, съемки микрофотографий, определения плотности и массы заливали 20 мл растительного экстракта и выдерживали в термостате в течение 14 дней при температуре 38 °С, соответствующей температуре в почке. Каждые 7 дней образец камня вынимали из реакционного сосуда, обсушивали фильтровальной бумагой до полного удаления капель жидкости и заливали свежей порцией экстракта. По окончании эксперимента образцы высушивали до постоянной массы и находили потерю массу после действия экстракта заданного состава.

Эксперимент выполняли, используя аналитические весы (OHAUS Pioneer, Польша) и термостат марки U-10, Германия. Измерения pH растворов проводили с помощью универсального pH-метра марки pH-340 Эконикс-Эксперт, Россия. Определение элементного состава образцов и исследование их морфологии выполняли на сканирующем электронном микроскопе JSM-5910L (JEOL 100CX, Япония), снабженном приставкой для энергодисперсионного анализа INCAEDS (Oxford Instruments). Все микрофотографии выполняли в режиме композиционного Z-контраста, при котором яркость изображения зависит от порядкового номера химического элемента (Z): чем светлее участок на микрофотографии, тем больше содержание в данном участке элементов с высоким порядковым номером. Результаты энергодисперсионного анализа носят качественный характер. Это связано с тем, что, во-первых, данный метод не дает возможности определять содержание присутствующего в образцах водорода и, во-вторых, не позволяет количественно установить содержание

углерода, поскольку образцы имеют непроводящую поверхность и перед анализом необходимо наносить на них токопроводящую углеродную пленку (установка EMS45OX). Следовательно, установление химического состава по данным энергодисперсионного анализа возможно только в сочетании с данными рентгенофазового анализа.

Рентгенографические исследования проводили на дифрактометрах D8 DISCOVERGADDS (Германия) и D2 PHASER (Bruker, Германия) на CuK_α -излучении. Первый из дифрактометров предназначен для микрорентгенофазового анализа и позволяет получать рентгенограммы образцов без их разрушения. Наведение рентгеновского луча в данном дифрактометре на нужный участок (от 50 мкм) производится системой видео- и лазерного наведения. Дифрактометр D2 PHASER обладает большей разрешающей способностью по сравнению с D8 DISCOVER, что позволило провести более детальный анализ рентгенограмм исследуемых образцов.

Результаты и их обсуждение

Проведенный нами анализ эпикризов 24 пациентов позволил установить состав мочевых камней. Все они состояли из мочевой кислоты с различными микровключениями. Пример приведен на рис. 1.

Выбранный в качестве примера образец уратного конкремента, согласно данным РФА и элементного анализа, является однофазным, содержащим только фазу мочевой кислоты, которая представляет собой хорошо ограненные кристаллы микронных размеров (рис. 2, 3).

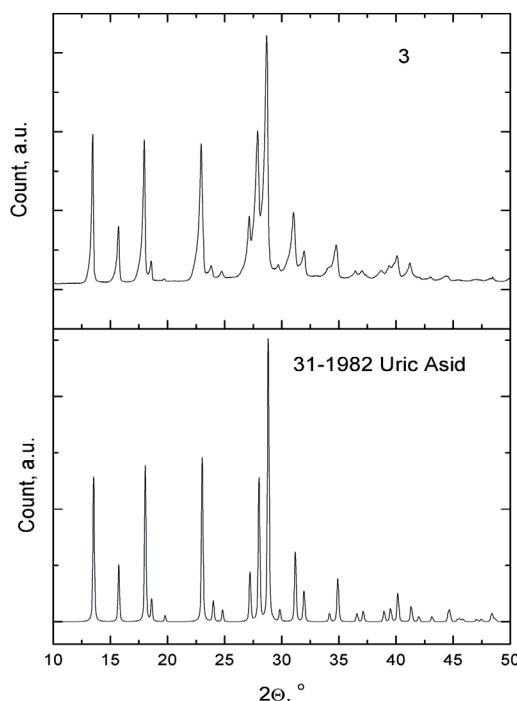


Рис. 1. Фазовый состав типичного образца уратного конкремента.

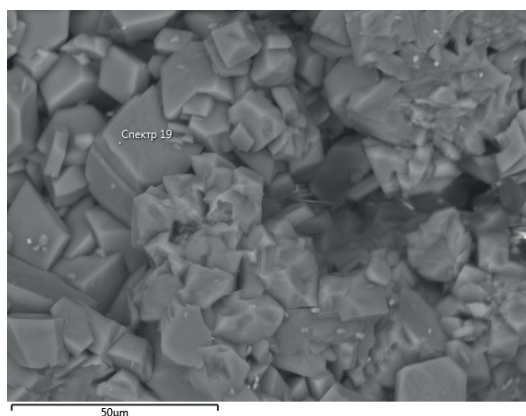


Рис. 2. Микрофотография образца уратного конкремента.

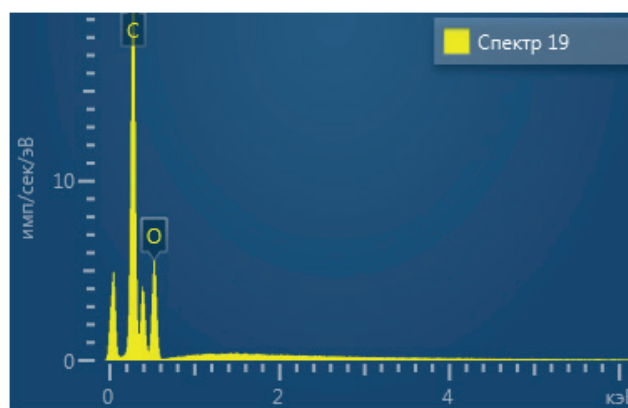


Рис. 3. Энергодисперсионный спектр участка 19 (см. рис. 2).

Литолиз камней, состоящих из мочевой кислоты, находится в прямой зависимости от pH мочи. При изучении литолиза образцов в системе *in vitro* опро-

бованы растительные экстракты различного состава.

Результаты многочисленных экспериментов приведены в таблице.

Результаты литолиза уратных конкрементов в системе *in vitro* при использовании травяных экстрактов (время литолиза – 14 дней)

Состав экстракта, в частях (по массе)	pH мочи		Убыль массы камня, %
	pH _{нач.}	pH _{кон.}	
Любисток (травя) – 1 Травя горца птичьего – 1 Корни бедренца – 2 Корневище лапчатки прямостоячей – 1 Ромашка (цветки) – 1	5.8	6.1	15.3
Стручки фасоли – 2 Любисток (травя) – 3 Корни подсолнуха – 2 Эрва шерстистая – 1 Семена укропа – 2	6.0	6.3	28.6
Соломоцвет шероховатый – 1 Бедренец – 2 Любисток – 2 Горец птичий – 2 Стальник – 1 Толокнянка – 1	6.1	6.3	31.7
Плоды шиповника – 2 Травя горца птичьего – 3 Корневище лапчатки прямостоячей – 2 Травя полевого хвоща – 3 Черная смородина (лист) – 3 Петрушка – 2	5.9	6.3	26.9
Корневище лапчатки прямостоячей – 2 Горец птичий – 3 Любисток – 2 Листья березы – 2 Расторопша – 1	5.8	6.2	34.1
Цветки липы – 2 Кора дуба – 1 Толокнянка – 3 Расторопша – 1	6.0	6.4	39.6
Листья черной смородины – 2 Корневище лапчатки прямостоячей – 1 Любисток – 2 Розмарин – 2	5.8	6.1	34.2

Таблица. Окончание

Корневище лапчатки прямостоячей – 1 Почечный чай – 2 Хвощ полевой – 2 Листья березы – 2 Горец птичий – 3 Подсолнечник (корни) – 2	6.0	6.5	54.6
Бедренец – 2 Эрва шерстистая – 2 Кукурузные рыльца – 1 Хвощ полевой – 2	5.9	6.2	33.3
Шелкокашечник курчавый – 2 Толокнянка – 2 Листья земляники – 1 Стальник полевой – 1 Золототысячник – 2	5.9	6.3	38.1
Солянка холмовая – 2 Душица – 2 Горец птичий – 3 Хвощ полевой – 2 Листья черной смородины – 2	6.0	6.4	41.3
Корневище лапчатки прямостоячей – 1 Почечный чай – 2 Эрва шерстистая – 1 Любисток – 2 Розмарин – 2 Бессмертник – 2	6.1	6.4	43.1
Толокнянка – 3 Кукурузные рыльца – 1 Душица – 2 Хвощ полевой – 2 Подсолнечник (корни) – 2	6.2	6.6	58.4
Бессмертник – 2 Ромашка – 1 Толокнянка – 3 Сосновые шишки – 1	5.9	6.1	33.8
Тысячелистник – 2 Любисток – 2 Душица – 2 Толокнянка – 3 Подсолнечник (корни) – 3	6.2	6.7	64.2

Многолетние исследования литолиза мочевых камней с использованием экстрактов травяных сборов позволили нам определить наиболее перспективные композиции лекарственных растений для решения поставленной задачи.

Анализ данных, приведенных в таблице, позволяет заключить, что для литолиза уратных конкрементов в состав травяных сборов целесообразно включать следующие растения: любисток (трава), береза (почки, листья), бессмертник (соцветия), кукурузные рыльца, горец птичий (трава), бедренец (корневища), соломоцвет шероховатый (корни), солянка холмовая (трава), душица (трава), розмарин (листья), петрушка (трава), почечный чай или ортосифон тычиночный (листья), шелкокашечник курчавый (листья), эрва шерстистая (трава), стальник

полевой (корни, корневище), полевой хвощ (трава), золототысячник (трава), золототысячник (трава), толокнянка (листья), фасоль (стручки), подсолнечник (корни), черная смородина (листья), зверобой (трава), расторопша (листья, семена), сосна (шишки, почки) [11–16]¹. Композиции из вышеперечисленных растений способны изменять состав мочи, выводить из организма мочевину и соли мочевой кислоты; они также обладают мочегонными, бактерицидными, обезболивающими свойствами. Образованию уратных камней препятствует присутствие в составе ряда растений соединений кремниевой кислоты, которые находятся в коллоидном состоянии [17]. Такие растения, как душица, кукурузные рыльца, шелкокашечник

¹В указанных публикациях приводится также химический состав растений.

курчавый, золототысячник, фасоль, земляника, являются витаминным сырьем. Полевой хвощ – сильный диуретик – обладает мочегонными свойствами и усиливает мочевыделение на 68%. Любисток растворяет и выводит из мочевых путей слизь; бедренец оказывает влияние на кристалло-коллоидное соотношение состава камней; соломоцвет шероховатый действует на гладкую мускулатуру мочеточников, способен разрыхлять и разрушать мочевые камни. Стальник полевой используется как диуретическое средство при нарушениях обмена мочевой кислоты. Немаловажную роль играет входящий в водный экстракт травяного сбора подсолнечник (корни), который содержит растительные алкалоиды щелочной природы в довольно высокой концентрации. Поэтому отвар корня подсолнечника эффективен для мягкого растворения уратных камней, причем растворение идет слой за слоем и не приводит к раскалыванию камня в

почке. Он обладает противовоспалительными свойствами и дает мягкий мочегонный эффект [12].

Заключение

В состав водных экстрактов травяных сборов должны входить растения, которые способны изменять состав мочи и выводить из организма мочевину и соли мочевой кислоты; предотвращают кристаллизацию мочевых солей; обладают мочегонными, бактерицидными, обезболивающими свойствами; растворяют и выводят из мочевых путей слизь. Как показали проведенные нами исследования, для растворения уратных камней необходимо поддерживать pH мочи на уровне 6.5–6.7, что приводит к уменьшению массы образца уратного конкремента на 58.4–64.2%. Наибольший эффект достигается при включении в состав фитокомпозиций корней подсолнечника, травы любистка, душицы, полевого хвоща.

Список литературы:

1. Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных с камнями почек и мочеточников. М.: Российское общество урологов, 2011. 88 с.
2. Аполихин О.И. Состояние оказания урологической помощи в России и задачи службы по реализации национального проекта «Здоровье». Пути улучшения образования уролога / В сб.: 9-й Всероссийский съезд урологов: тезисы докладов. М., 2007. С. 3–32.
3. Liebman S.E., Taylor J.G., Bushinsky D.A. Uric acid nephrolithiasis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007. V. 9. P. 251–257.
4. Домбровский Я.А. Медикаментозное лечение мочекаменной болезни больных при помощи цитратной терапии // *Журнал «Почки»*. 2014. Т. 1. № 7. С. 45–52.
5. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. № 3. С. 33–39.
6. Иванов В.И. Траволечение. Новейший справочник. М.: Эксмо, 2006. 544 с.
7. Левковский С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Влияние Блемарена на насыщение мочи уратными камнеобразующими соединениями // *Terra Medica. Урология*. 2010. № 4. С. 31–35.
8. Кукес В.Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. М.: Медицина, 1999. 192 с.
9. Левковский С.Н. Мочекаменная болезнь: прогнозирование течения и метафилактика. СПб.: ООО «Типография Береста», 2010. 120 с.
10. Aggarwal A., Singla S.K., Tandon C. Urolithiasis: Phytotherapy as an adjunct therapy // *Ind. J. Exp. Biol.* 2014. V. 53. P. 103–111.
11. Мирошников В.М. Лекарственные растения

References:

1. Borisov V.V., Dzeranov N.K. Urolithiasis. Therapy of patients with kidney stones and ureters. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo urologov (Russian Society of Urologists), 2011. 88 p. (in Russ.).
2. Apolikhin O.I. Status of providing urological assistance in Russia and the task of the service for the implementation of the national project "Health". Ways to improve the education of a urologist. 9 Vserossiyskiy s'ezd urologov (The 9th All-Russian Congress of Urology): abstracts. Moscow, 2007. P. 3–32. (in Russ.).
3. Liebman S.E., Taylor J.G., Bushinsky D.A. Uric acid nephrolithiasis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007. V. 9. P. 251–257.
4. Dombrovskiy Ya.A. Drug treatment of urolithiasis of patients with citrate therapy // *Zhurnal «Pochki» (The journal "Kidneys")*. 2014. V. 1. № 7. P. 45–52. (in Russ.).
5. Cherepanova E.V., Dzeranov N.K. Metaphylaxis of urolithiasis on an outpatient basis // *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya (Experimental and Clinical Urology)*. 2010. № 3. P. 33–39. (in Russ.).
6. Ivanov V.I. Herbal medicine. The newest directory. Moscow: Eksmo Publ., 2006. 544 p. (in Russ.).
7. Levkovskiy S.N., Protoshchak V.V., Dzhaliyov I.B. Effect of Blamaren on urine saturation with urate stone-forming compounds // *Terra Medica. Urologiya (Terra Medica. Urology)*. 2010. № 4. P. 31–35. (in Russ.).
8. Kukes V.G. Phytotherapy with the basics of clinical pharmacology. Moscow: Meditsina Publ., 1999. 192 p. (in Russ.).
9. Levkovskiy S.N. Urolithiasis: Flow forecasting and metaphylaxis. St. Petersburg: Tipografiya Beresta Publ., 2010. 120 p. (in Russ.).
10. Aggarwal A., Singla S.K., Tandon C. Urolithiasis: Phytotherapy as an adjunct therapy // *Ind. J. Exp. Biol.*

и препараты растительного происхождения в урологии. М.: МЕДпресс, 2005. 240 с.

12. Пшукова И.В., Коновалов Д.А., Карпенко В.А., Лигай Л.В., Кулешова С.А. Фитохимическое и фармакологическое изучение корней подсолнечника однолетнего // Химия раст. сырья. 2014. № 2. С. 189–194.

13. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М.: Медицина, 1991. 560 с.

14. Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Уратный нефролитиаз. М.: Медицина, 1995. 176 с.

15. Синяков А.Ф. Лекарственные растения. М.: Эксмо, 2010. 608 с.

16. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. Серия: Современная медицина. СПб.: Питер, 2000. 384 с.

17. Чабан Н.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко А.А., Буслаева Т.М. Фитопрепараты для лечения и профилактики фосфатного нефролитиаза // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 3. С. 62–69.

2014. V. 53. P. 103–111.

11. Miroshnikov V.M. Medicinal plants and herbal preparations in urology. Moscow: MEDpress Publ., 2005. 240 p. (in Russ.).

12. Pshukova I.V., Konovalov D.A., Karpenko V.A., Ligay L.V., Kuleshova S.A. Phytochemical and pharmacological study of annual sunflower roots // Khimiya rastitel'nogo syr'ya (Chemistry of Plant Raw Materials). 2014. № 2. P. 189–194. (in Russ.).

13. Murav'yova D.A. Pharmacognosy. Moscow: Meditsina Publ., 1991. 560 p. (in Russ.).

14. Pytel' Yu.A., Zolotarev I.I. Urinary nephrolithiasis. Moscow: Meditsina Publ., 1995. 176 p. (in Russ.).

15. Sinyakov A.F. Medicinal Herbs. Moscow: Eksmo Publ., 2010. 608 p. (in Russ.).

16. Tiktinskiy O.L., Aleksandrov V.P. Urolithiasis. Series: "Modern Medicine". St. Petersburg: Piter Publ., 2000. 384 p. (in Russ.).

17. Chaban N.G., Rapoport L.M., Tsarichenko A.A., Buslaeva T.M. Phytopreparations for the treatment and prevention of phosphate nephrolithiasis // Tonkiye khimicheskiye tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2015. V. 10. № 3. P. 62–69. (in Russ.).

Об авторах:

Чабан Наталья Григорьевна, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химической технологии Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Путин Алексей Юрьевич, кандидат химических наук, доцент кафедры общей химической технологии Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Рапопорт Леонид Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного развития человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, 2, стр. 1).

Буслаева Татьяна Максимовна, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов имени К.А. Большакова Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About authors:

Natalya G. Chaban, Ph.D. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of General Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Alexey Yu. Putin, Ph.D. (Chemistry), Assistant Professor of the Chair of General Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Leonid M. Rapoport, Dr.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director of the Scientific Research Institute of Urology and Human Reproductive Development, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (2, Bld. 1, Bol'shaya Pirogovskaya st., Moscow 119435, Russia).

Tatiana M. Buslaeva, Dr.Sc. (Chemistry), Professor of the K.A. Bolshakov Chair of Chemistry and Technology of Rare and Scattered Elements, Nanoscale and Composite Materials, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

СИНТЕЗ СХЕМ РЕКТИФИКАЦИИ СО СВЯЗАННЫМИ ТЕПЛОВЫМИ И МАТЕРИАЛЬНЫМИ ПОТОКАМИ

Е.А. Анохина[@], А.В. Тимошенко

Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

[@] Автор для переписки, e-mail: anokhina.ea@mail.ru

Одним из основных направлений энергосбережения при ректификации является ее приближение к гипотетическому термодинамически обратимому процессу. На практике это реализуется за счет применения комплексов со связанными тепловыми и материальными потоками (СТМП). Комплексы с СТМП достаточно давно используются для разделения зеотропных смесей и, как следует из анализа литературных данных, обеспечивают экономию энергозатрат до 30%. В последнее время выявлено, что применение таких комплексов возможно, целесообразно и энергетически выгодно и для разделения близкокипящих и азеотропных смесей экстрактивной ректификацией (ЭР). Первый этап выбора оптимальной схемы разделения заключается в генерации полного множества возможных вариантов схем. В статье рассмотрены основные подходы к синтезу схем ректификации, включающих комплексы с СТМП: 1) метод, основанный на построении «суперструктуры»; 2) метод, базирующийся на концепции термодинамически эквивалентных конфигураций; 3) эволюционный алгоритм; 4) метод, основанный на трансформации графов, отображающих схемы ректификации. Анализ литературы показал, что первые три метода достаточно хорошо разработаны только для синтеза схем ректификации с СТМП зеотропных смесей. В зарубежной литературе имеется относительно небольшое число публикаций, в которых рассматривается генерация схем ЭР с СТМП для конкретных бинарных смесей на основе концепции термодинамически эквивалентных конфигураций. Единственным существующим в настоящее время системным подходом к синтезу схем ЭР со связанными тепловыми и материальными потоками для многокомпонентных смесей является графовый метод (алгоритм 4). В настоящее время сделан первый шаг к его реализации в виде компьютерной программы. Таким образом, в статье представлен анализ публикаций за последние 20-25 лет, который отражает современное состояние проблемы синтеза высокоэффективных энергосберегающих технологий ректификации, в том числе с применением экстрактивных агентов.

Ключевые слова: ректификация, экстрактивная ректификация, комплексы со связанными тепловыми и материальными потоками, синтез схем ректификации, графы, суперструктура.

SYNTHESIS OF THE THERMALLY COUPLED DISTILLATION SEQUENCES

E.A. Anokhina[@], A.V. Timoshenko

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

[@] Corresponding author e-mail: anokhina.ea@mail.ru

Approaching a hypothetical thermodynamically reversible process is one of the main directions of energy saving in distillation. In practice, this is achieved by the use of systems with coupled thermal and material flows (STMP). Such systems have long been used in the separation of zeotropic mixtures. As follows from the analysis of literature data, they save energy costs by up to 30%. Recently, it has been revealed that the use of such systems is possible, expedient and energetically advantageous for separating the close-boiling and azeotropic mixtures by extractive distillation (ED). The article considers the main approaches to the synthesis of distillation schemes, including systems with STMP:

1) a method based on the construction of a "superstructure"; 2) a method based on the concept of thermodynamically equivalent configurations; 3) an evolutionary algorithm; 4) a method based on the transformation of distillation scheme graphs. As the analysis of the literature has shown, the first three methods are sufficiently well developed only for the synthesis of distillation schemes with STMP to separate zeotropic mixtures. There are a relatively small number of publications that consider the generation of ED schemes with STMP based on the concept of thermodynamically equivalent configurations for distillation of specific binary mixtures. The only current system approach to the synthesis of ED schemes with coupled thermal and material flows for multicomponent mixtures is the method of graphs (algorithm 4). At present, the first step has been taken to implement it in the form of a computer program. Thus, the article presents the current state of the problem of synthesizing highly effective, energy-saving distillation technologies, including extractive distillation, based on the analysis of publications over the past 20–25 years.

Keywords: distillation, extractive distillation, thermally coupled distillation columns, synthesis of distillation sequences, graph, superstructure.

Разработка энергосберегающих технологий получения органических веществ – одна из актуальных задач, стоящих перед химиками-технологами. Как известно, до 70% суммарных затрат энергии на производство химического продукта составляют энергозатраты на выделение его из реакционной смеси. Ректификация является наиболее распространенным методом концентрирования и очистки веществ в нефтепереработке, промышленности основного органического и нефтехимического синтеза, производстве мономеров. Поэтому выбор оптимальной схемы ректификации играет важную роль, как при проектировании новых производств, так и при модернизации существующих. Первый этап выбора оптимальной схемы разделения заключается в генерации полного множества возможных вариантов схем. Трудности синтеза схем разделения промышленных смесей связаны с большим числом компонентов, входящих в их состав, а также с наличием в них азеотропов различной компонентности.

Одним из основных направлений энергосбережения при ректификации является ее приближение к гипотетическому термодинамически обратимому процессу [1]. При обратимой ректификации колонна всегда работает в режиме первого класса фракционирования, отличительной чертой которого является коллинеарность линии материального баланса колонны: жидкость–пар на тарелке питания. Предельным режимом первого класса фракционирования является режим, при котором в дистилляте равна нулю концентрация самого тяжелолетучего компонента, а в кубовом продукте полностью отсутствует самый легколетучий компонент. Именно в отношении этих двух крайних по летучести компонентов реализуется четкое разделение, в то время как остальные компоненты оказываются распределенными между дистиллятом и кубовым продуктом. На практике этот режим можно реализовать в комплексах с полностью связанными тепловыми и материальными потоками (ПСТМП), которые впервые были предложены отече-

ственными исследователями [2]. По фамилии одного из авторов идеи создания таких комплексов их часто называют «колоннами Петлюка». Примеры комплексов Петлюка для разделения трех- и четырехкомпонентных азеотропных смесей представлены на рис. 1а, б. Характерными особенностями таких схем является то, что все секции сложной колонны связаны между собой противоположно направленными потоками пара и жидкости (термической или тепловой связью [1]), промежуточные по летучести продукты выделяются во внутренних точках схемы (точках, связанных с двумя различными секциями), ключевыми не обязательно являются крайние по летучести компоненты. Термодинамические преимущества такого способа разделения обусловлены отсутствием термодинамических потерь при смешении потоков в зонах питания и отбора продуктовых фракций, а также термодинамических потерь при подводе и отводе тепла во всех точках вывода промежуточных по летучести продуктов. Вместе с тем комплексы с ПСТМП обладают некоторыми недостатками, которые затрудняют их внедрение в промышленность. К этим недостаткам относятся необходимость поддерживать одно и то же давление во всех колоннах комплекса, увеличение числа ступеней разделения по сравнению со схемами из простых двухсекционных колонн (ПДК), а также усложнение схемы регулирования.

Промежуточными вариантами по термодинамической эффективности между классической ректификацией в ПДК и комплексами с ПСТМП служат технологические схемы, включающие комплексы с частично связанными тепловыми и материальными потоками (ЧСТМП). Последние, в общем случае, представляют собой колонны с выносными отпарными или укрепляющими секциями (рис. 1в, г). Колонны с боковыми отпарными секциями уже давно используются на нефтеперерабатывающих заводах для первичного фракционирования нефти, разделения продуктов каталитического крекинга и др., а колонны с выносными укрепляющими секциями приме-

няются для разделения воздуха с получением азота, кислорода и аргона.

Существуют и схемы ректификации, которые по способу организации потоков отличаются как от комплексов с ПСТМП, так и от схем с ЧСТМП. Такие технические решения были запатентованы в 1984 году. Достаточно часто их называют по имени автора колонной Кайбеля (Kaibel column) [3]. Характерной особенностью указанного технического решения является то, что для разделения смеси на четыре фракции используется колонна с единственной перегородкой

(рис. 1д). При этом уже не соблюдается требование полностью распределенных компонентов с промежуточной относительной летучестью, т.е. линия материального баланса может быть не коллинеарна ноду жидкость–пар в точке питания. Соответственно, термодинамическая эффективность такого способа разделения будет меньше, чем у комплексов с ПСТМП. Однако снижение капитальных затрат и упрощение конструкции колонны может оказаться привлекательным при промышленной реализации таких объектов.

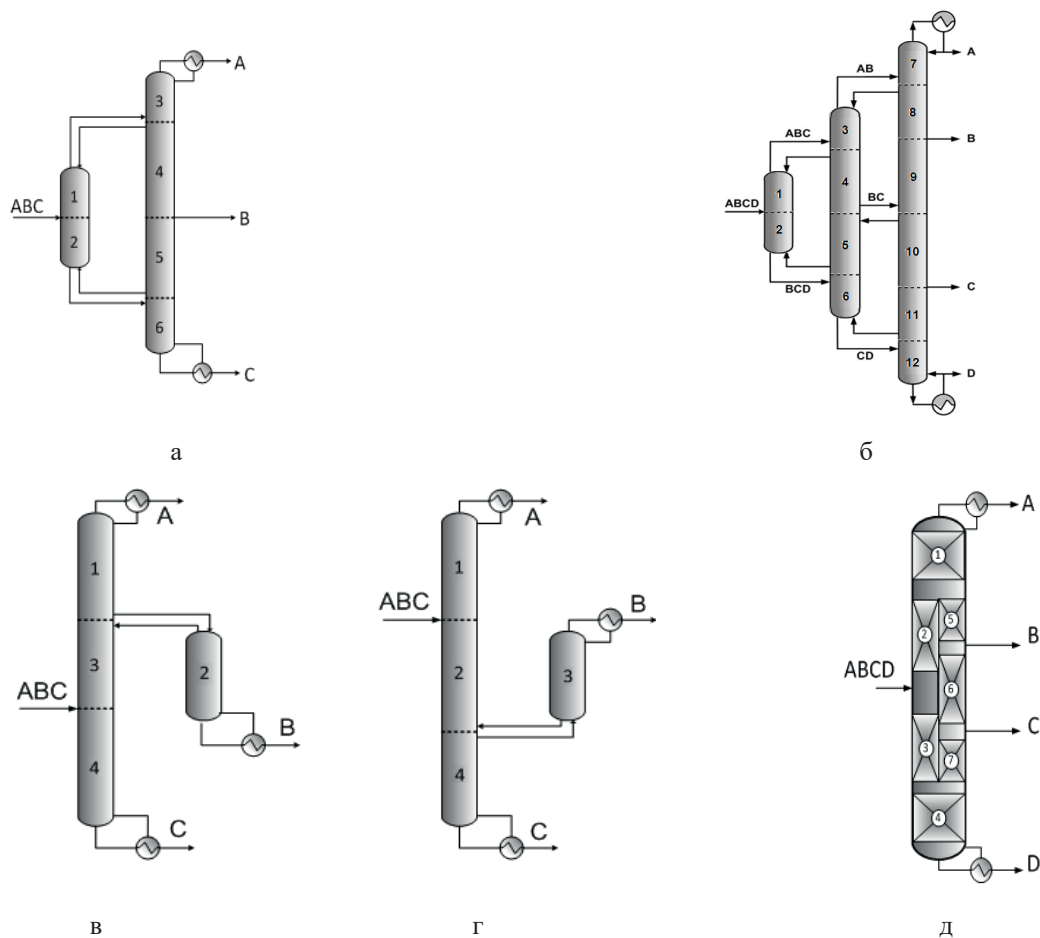


Рис. 1. Примеры комплексов со связанными тепловыми и материальными потоками: колонны Петлюка для разделения трехкомпонентных (а) и четырехкомпонентных (б) смесей; колонны с боковой исчерпывающей (в) и укрепляющей (г) секцией; колонна Кайбеля (д). А, В, С, D – компоненты разделяемой смеси; 1–12 – номера секций колонн.

Обычно комплексы со связанными тепловыми и материальными потоками (СТМП) находят применение при разделении зеотропных смесей и, как следует из анализа литературных данных, обеспечивают экономию энергозатрат до 30% [4, 5]. Однако в последнее время выявлено, что использование таких комплексов возможно, целесообразно и энергетически выгодно и для разделения близкокипящих и азеотропных смесей экстрактивной ректификацией [6–8]. Экстрактивная ректификация (ЭР) является примером реализации фундаментального

принципа перераспределения полей концентраций между областями разделения [9] за счет подачи в колонну отдельным от исходной (базовой) смеси потоком специально подобранного вещества – экстрактивного агента (ЭА), селективно изменяющего относительную летучесть трудноразделимых компонентов базовой смеси.

На рис. 2 представлены варианты разделения бинарных азеотропных смесей экстрактивной ректификацией с тяжелокипящим разделяющим агентом в традиционном двухколонном комплексе, состоящем

из колонн ЭР и регенерации экстрактивного агента (рис. 2а), в комплексе с частично связанными тепловыми и материальными потоками (рис. 2б) и в одной сложной колонне с боковым отбором компонента в паровой фазе (рис. 2в).

Однако необходимо отметить, что осуществление ЭР в комплексе, представленном на рис. 2в, может привести к снижению качества продукта, отбираемого в боковом потоке, что подтверждается данными авторов [10], полученными для случая

разделения смеси этанол–вода с этиленгликолем. Поэтому более целесообразно проводить экстрактивную ректификацию не в колонне с боковым отбором, а в колонне с боковой укрепляющей секцией (рис. 2б), которая будет обеспечивать очистку целевого компонента от примесей. Именно такой вариант организации процесса ЭР смеси этанол–вода предложен в [11], что позволило получить продуктовые потоки такого же качества, как в двухколонной схеме.

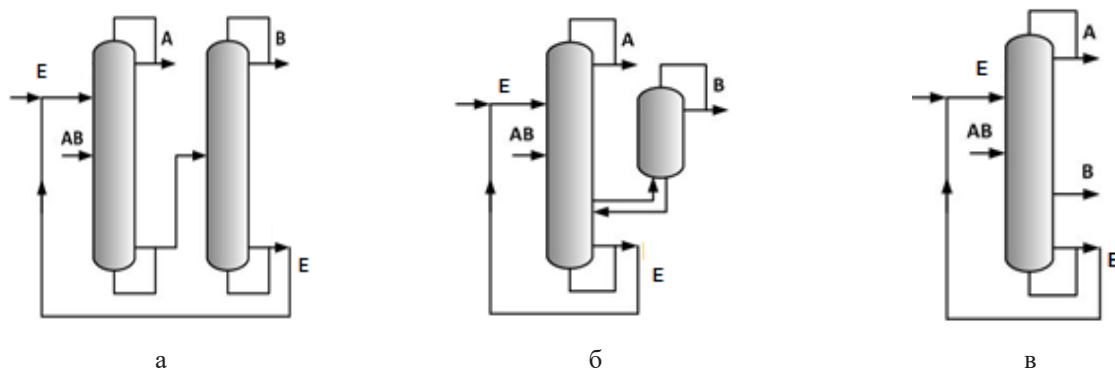


Рис. 2. Разделение бинарной азеотропной смеси экстрактивной ректификацией с тяжелолетучим агентом по традиционной схеме (а), в комплексе с частично связанными тепловыми и материальными потоками (б), в сложной колонне с боковым отбором (в).

А, В – компоненты исходной смеси, Е – экстрактивный агент.

Как отмечалось выше, первый этап выбора оптимальной схемы разделения заключается в генерации полного множества возможных вариантов схем. При ректификации азеотропных смесей эта задача осложняется наличием термодинамико-топологических ограничений на составы продуктовых потоков. Основы общего подхода к синтезу схем ректификации многокомпонентных неидеальных, в том числе азеотропных, смесей, который базируется на понятии области ректификации, заложены в работах [1, 12].

Существует несколько способов синтеза схем разделения, в числе которых подход, основанный на использовании эвристик, методы динамического программирования, ветвей и границ, информационно-энтропийный, интегрально-гипотетический и эволюционный. Первоначально данные методы применялись для генерации схем из ПДК, а, начиная с 70-ых годов XX века, некоторые из них стали использоваться и для синтеза схем ректификации, включающих комплексы с СТМП. Целью данной работы является анализ современного состояния проблемы синтеза схем ректификации (в том числе экстрактивной) со связанными тепловыми и материальными потоками. Для достижения поставленной цели проведен анализ литературных источников за последние 20–25 лет, в которых рассматриваются вопросы генерации схем ректификации с СТМП.

Наибольшее распространение для синтеза схем ректификации, включающих комплексы с СТМП,

получил интегрально-гипотетический метод. В его основе лежит генерация «суперструктуры» или «суперсхемы», которая содержит все возможные варианты схем. Этот подход был впервые предложен авторами [13] в 70-х годах прошлого века как альтернатива комбинаторным методам. В зависимости от способа отображения реального объекта, разными исследователями используются суперструктуры различного типа. Например, в работе [13] рассматривается суперструктура, приведенная на рис. 3. Она представляет собой граф, корневой вершиной которого является исходная смесь, промежуточные вершины соответствуют промежуточным фракциям, образующимся на отдельных стадиях разделения исходной смеси, а конечные вершины отвечают требуемым продуктам. Ребра графа, соединяющие две соседние вершины, эксплицируют секции ректификационной колонны. В принципе, суперструктура включает в себя все возможные варианты схем разделения, содержащие как простые двухсекционные колонны, так и сложные колонны с полностью или частично связанными тепловыми и материальными потоками. Любая частная конфигурация может быть получена путем удаления из суперструктуры некоторых секций колонн, кипятильников, конденсаторов или промежуточных потоков. Схема с полностью связанными тепловыми и материальными потоками, которая отвечает суперструктуре на рис. 3, представлена на рис. 1б.

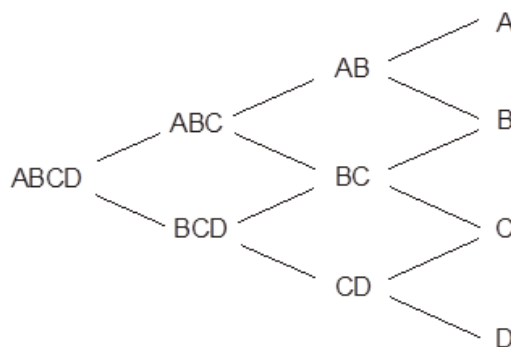


Рис. 3. Суперструктура, соответствующая разделению четырехкомпонентной смеси [13].

A, B, C, D – компоненты разделяемой смеси.

Синтез схем ректификации с СТМП для разделения зеотропных смесей на основе суперструктуры, представленной на рис. 3, получил дальнейшее развитие в работах [14–16]. Автором [14] было показано, что суперструктура, изображенная на рис. 3, не включает в явном виде все возможные варианты схем ректификации. Например, это относится к разделению исходной смеси ABCD на фракции A и BCD, так как в суперструктуре отсутствуют ребра, соединяющие между собой вершины ABCD, A и BCD.

Авторы [13] рассматривали структуры схем с СТМП, состоящие только из последовательно расположенных колонн, соединенных друг с другом прямыми и обратными потоками пара и жидкости и работающих в предельном режиме первого класса фракционирования. При этом суммарное число секций в колоннах суперструктуры составляло $n(n-1)$ (n – число компонентов в исходной смеси). В работе [14] предложен систематический алгоритм перечисления всех возможных конфигураций схем со связанными тепловыми и материальными потоками, в которых имеется только один конденсатор и один кипятильник, в том числе и конфигураций с боковыми колоннами. Показано, что при наличии только одного распределенного между кубом и дистиллятом компонента минимально необходимое число секций в конфигурациях с одним кипятильником и одним

конденсатором составляет $4n-6$, а не $n(n-1)$, и предложено девять правил, упрощающих задачу синтеза схем с использованием суперструктуры, в частности:

- вверху и внизу основных ветвей обязательно должна быть вершина, отвечающая бинарной смеси;
- фракцию, содержащую более трех компонентов, не следует подвергать четкому разделению на две фракции, содержащие два и более компонентов, так как это потребует использования дополнительных кипятильников и конденсаторов;
- каждая фракция (за исключением потоков питания и продуктов) связана с другими элементами суперструктуры тремя ребрами, одно из которых эксплицирует получение данной фракции из предшествующей, а два других – получение из этой фракции новых промежуточных фракций или конечных продуктов в укрепляющей или исчерпывающей секциях колонны, соответственно. Если число ребер будет больше трех, то число секций в суперструктуре будет больше, чем $4n-6$, и др.

На рис. 4 для четырехкомпонентной смеси приведена суперструктура, полученная в [14] в соответствии с указанными выше правилами, и отвечающие ей схемы с ПСТМП. Как видно, в этих схемах содержится на две секции меньше, чем в схеме на рис. 16, полученной на основе суперструктуры авторов [13].

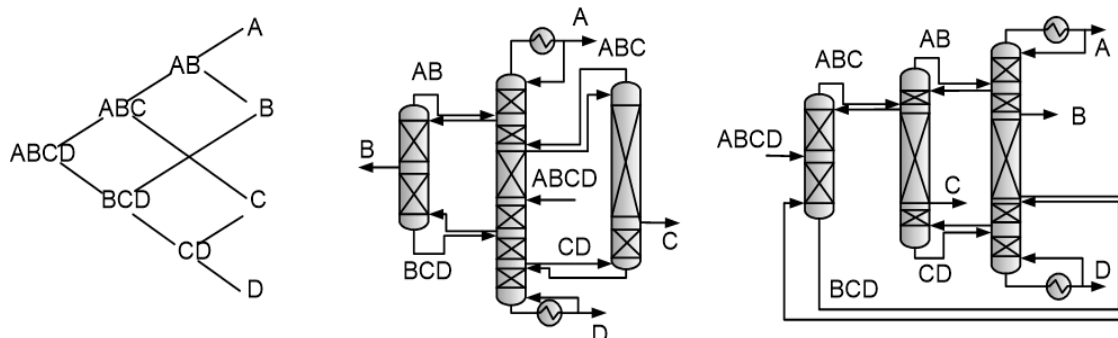


Рис. 4. Конфигурации схем со связанными тепловыми и материальными потоками, полученные автором [14].

A, B, C, D – компоненты разделяемой смеси.

Автором [15] предложена процедура генерации всех возможных конфигураций колонн с полностью связанными тепловыми и материальными потоками для разделения n -компонентной смеси на n чистых компонентов в $n(n-1)$ секциях колонн. Каждая конфигурация имеет только один конденсатор и один кипятильник. Четкое разделение в каждой секции реализуется только для крайних по летучести компонентов, содержащихся в потоке питания этой секции. Возможные конфигурации схем получаются путем перераспределения секций между аппаратами ректификационного комплекса. Предложена рекуррентная формула для подсчета всех возможных конфигураций колонн с полностью связанными тепловыми и материальными потоками. Расчеты, произведенные по этой формуле, показали, что для четырехкомпонентной смеси число конфигураций составляет 32, а для семикомпонентной смеси – 366 592.

Авторами [17] для синтеза схем разделения близких к идеальным смесям компонентов предложено использовать «суперструктуру» другого вида (рис. 5). Она содержит элементы двух типов: 1) вершины, соответствующие всем возможным фракциям и продуктам, которые можно получить при разделении исходной смеси; 2) простые двухсекционные колонны, в которых осуществляется только четкое разделение соседних по летучести ключевых компонентов. Корневой вершиной суперструктуры является исходная смесь. Так как рассматриваются только четкие разделения, то априорно известны состав, количество и тепловые характеристики смесей, поступающих в каждую колонну. Это позволяет изначально произвести расчет колонн схемы, используя упрощенные и/или точные модели, а затем с помощью методов смешанного целочисленного линейного программирования (mixed integer linear programming, MILP) осуществить поиск оптимальной схемы.

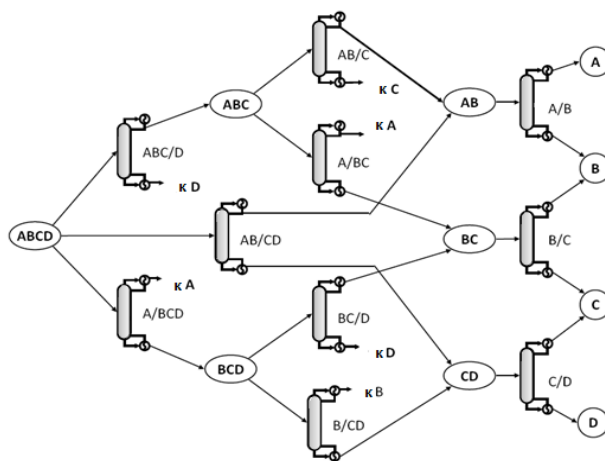


Рис. 5. Суперструктура, включающая все возможные схемы разделения четырехкомпонентной смеси, предложенная в работе [17].
А, В, С, D – компоненты разделяемой смеси.

В работе [18] рассмотрен более общий случай применения суперструктур, а именно синтез оптимальных схем получения химических продуктов. Как известно, такие схемы включают разнородные аппараты (реакторы, сепараторы, ректификационные колонны, компрессоры и т.д.). При этом для отображения реальных схем авторы использовали суперструктуры двух типов. Суперструктура первого типа (State Task Network, STN) включает вершины, соответствующие фракциям, и вершины, соответствующие операторам. Вершины соединены ориентированными ребрами. В операторах могут осуществляться процессы конденсации, сепарации, дистилляции, смешения, нагревания или охлаждения, протекать химические реакции и т.д. В случае генерации схем ректификации оператор рассматривается как двухсекционная псевдоколонна. Супер-

структура такого типа используется для выявления оптимальной последовательности операций над исходным сырьем, приводящей к получению конечных продуктов. После того, как все фракции и операторы в суперструктуре STN заданы, выбирают оборудование, в котором возможно осуществление той или иной операции, и заменяют им соответствующий оператор.

Суперструктура другого типа (State Equipment Network, SEN) включает вершины, отвечающие фракциям, и конкретные аппараты, в которых реализуются те или иные процессы (ректификационные колонны, компрессоры, теплообменники, реакторы и т.д.). В данном случае возникает задача определения операций, которые могут быть осуществлены в выбранных аппаратах. Генерация суперструктуры SEN несколько более сложная задача по сравнению с генерацией

суперструктуры STN в связи с появлением дополнительных вариантов взаимосвязи между аппаратами. Кроме того, в отличие от суперструктуры STN, при описании какой-либо фракции необходимо учитывать, что свойства потока, выходящего из заданного аппарата, определяются той конкретной операцией, которая в этом аппарате осуществляется. Следовательно, при выборе оптимальной схемы необходимо рассмотреть все возможные комбинации свойств потоков, которые получаются при реализации одной и той же операции в аппаратах разной конструкции.

На рис. 6 представлен пример суперструктуры STN, использованный авторами [18] для отображения ректификации четырехкомпонентной смеси на индивидуальные компоненты, при условии, что во

всех колоннах осуществляется четкое разделение. Суперструктура включает вершины, соответствующие исходной смеси, промежуточным фракциям и конечным продуктам; операторы разделения, которые отражают все возможные способы ректификации смесей, содержащих два и более компонентов; а также смесители и делители потоков. Все фракции можно задать либо количественно посредством величин потоков и концентраций компонентов, либо качественно, просто указав компоненты, которые входят в состав фракции. При генерации суперструктуры авторы [18] полагали, что все потоки находятся в жидком агрегатном состоянии и теплообмен между потоками отсутствует.

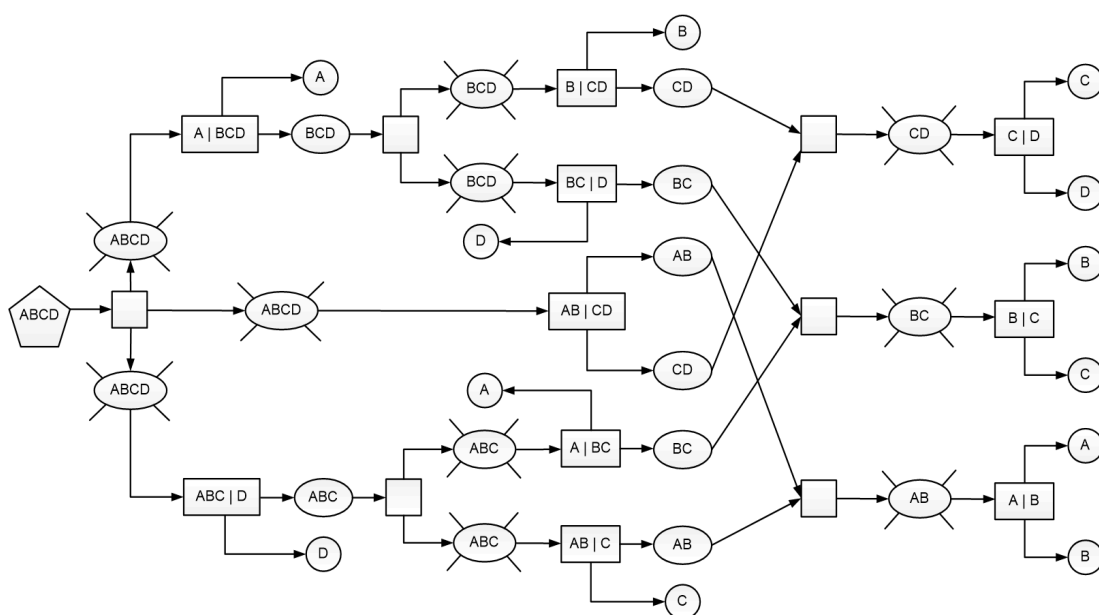


Рис. 6. Суперструктура STN, отображающая четкую ректификацию четырехкомпонентной смеси на индивидуальные компоненты [18]:

◡ – исходная смесь; ○ – продуктовые потоки чистых компонентов; ○ – промежуточные продуктовые потоки, поступающие в операторы разделения; ○ – промежуточные продуктовые потоки; □ – операторы разделения; □ – смесители (делители) потоков; A, B, C, D – компоненты разделяемой смеси.

Суперструктура SEN, отображающая четкую ректификацию четырехкомпонентной смеси на индивидуальные компоненты, приведена на рис. 7. Эта суперструктура включает те же самые фракции, что и суперструктура STN на рис. 6, а также три ректификационные колонны, смесители и делители потоков. Число ректификационных колонн выбрано на основе известного соотношения, что для четкой ректификации зеотропной смеси, содержащей n компонентов, необходима $(n-1)$ колонна. В каждой из трех колонн возможно осуществление различных операций разделения. Например, в колонне 1 возможны следующие операции разделения: отделение компонента A от смеси BCD, отделение компонентов AB от CD и

ABC от D. Если в первой колонне происходит отделение компонентов AB от CD, то последующее разделение каждой из фракций (A/B и C/D) может быть реализовано как в колонне 2, так и в колонне 3.

На примере четкой ректификации модельных четырех-, пяти- и шестикомпонентных смесей авторами [18] проведено сопоставление эффективности применения суперструктур обоих типов для решения задачи выбора оптимальной схемы. Установлено, что в случае схем ректификации без теплоинтеграции суперструктура SEN более удобна в применении, так как в нее проще добавить информацию о количестве аппаратов и их взаимосвязях друг с другом, что снижает число возможных альтернативных

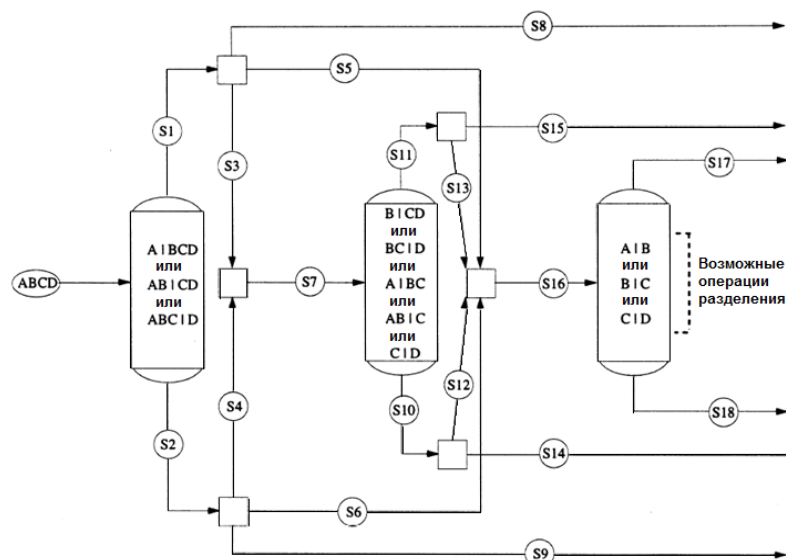


Рис. 7. Суперструктура SEN, отображающая четкую ректификацию четырехкомпонентной смеси на индивидуальные компоненты [18]:

○ — исходная смесь; □ — смесители (делители) потоков; ○ — промежуточные фракции и продуктивные потоки:
 S1 – A, AB, ABC; S2 – BCD, CD, D; S3 – ABC; S4 – BCD, CD; S5 – AB; S6 – CD; S7 – BCD, CD, ABC;
 S8 – A; S9 – D; S10 – CD, D, BC, C; S11 – B, BC, A, AB, C; S12 – CD, BC; S13 – BC, AB; S14 – C, D;
 S15 – A, B, C; S16 – AB, BC, CD; S17 – A, B, C; S18 – B, C, D.

вариантов для поиска оптимальной схемы. Однако математическая модель процесса при использовании суперструктуры SEN включает больше ограничений и переменных (в том числе двоичных), чем в случае суперструктуры STN, причем с увеличением числа компонентов это различие становится более заметным. Для генерации схем ректификации с теплоинтеграцией между кипятильниками и конденсаторами колонн более эффективно использовать суперструктуру STN, математическая модель которой содержит в 3 раза меньше ограничений и переменных (в том числе двоичных переменных в 3.8 раза меньше), что приводит к получению оптимального решения в 14 раз быстрее, чем при применении суперструктуры SEN. Кроме того, суперструктура SEN применима только для генерации схем ректификации из ПДК, в которых реализуется четкое разделение компонентов, и практически непригодна для генерации схем ректификации, включающих комплексы с СТМП, поскольку в одной сложной колонне может быть реализовано более одной операции разделения. Например, при ректификации трехкомпонентной смеси ABC в комплексе Петлюка (см. рис. 1а) в первой колонне комплекса осуществляется одна операция разделения AB/BC, а во второй колонне – две: A/B и B/C. В этом случае достаточно сложно задать набор операторов для каждой конкретной колонны, поскольку одному и тому же набору операторов, термически связанных посредством пары противоположно направленных потоков пара и жидкости, могут отвечать различные способы их группировки в реальные колонны. Для

того, чтобы учесть все возможные варианты схем с СТМП, одни и те же операторы должны быть заданы для более, чем одной колонны, что увеличивает сложность решения комбинаторной части задачи поиска оптимальной схемы ректификации.

Генерация суперструктуры и выбор оптимальной схемы разделения на ее основе связаны с большим объемом расчетов значений целочисленных (характеризующих структуру схемы, число тарелок и номер тарелки питания в колоннах) и непрерывных (режимные параметры колонн: флегмовые числа, температура и т.д.) переменных. Существуют различные подходы к решению этой задачи. Один из них заключается в применении методов целочисленного нелинейного программирования (mixed integer nonlinear programming, MINLP), полностью основанных на алгебраических уравнениях и неравенствах. К методам данного класса относятся метод ветвей и границ, метод обобщенной декомпозиции Бендера, метод внешней аппроксимации. Другой подход заключается в использовании модели обобщенного дизъюнктивного программирования, которая, в отличие от MINLP, позволяет комбинировать алгебраические и логические уравнения, что ускоряет решение дискретных задач. Он был применен авторами [19] для генерации универсальной «суперструктуры», включающей схемы из ПДК, смешанные последовательности, а также комплексы с ПСТМП. Генерацию схем ректификации авторы осуществляли на базе суперструктуры STN, которая представлена на рис. 8. В отличие от суперструктуры авторов [18] (см. рис. 6), в суперструктуре на рис. 8

операторы разделения рассматриваются как псевдоколонны с двумя секциями (укрепляющей и исчерпывающей). Такой подход позволил исключить из суперструктуры смесители и делители потоков и, тем самым, сократить количество двоичных переменных в модели и снизить размерность задачи поиска оптимальной схемы. Кроме того, в суперструктуру на

рис. 8 включены не только операторы, в которых осуществляются четкие разделения, но и операторы, в которых реализуются разделения с распределенными между кубом и дистиллятом компонентами, что позволяет использовать данный вид суперструктуры для генерации схем с полностью и частично связанными тепловыми и материальными потоками.

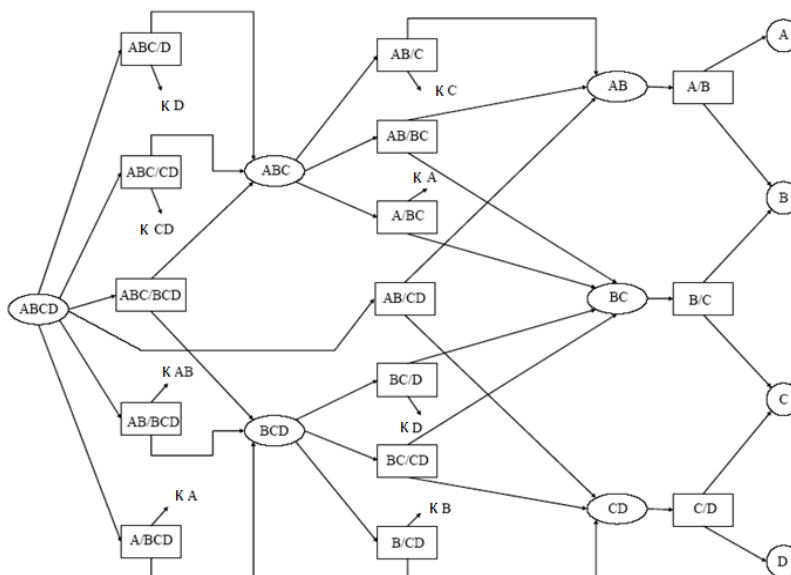


Рис. 8. Суперструктура STN, в которой операторы разделения рассматриваются как псевдоколонны [19]:
○ – фракции; □ – операторы разделения; A, B, C, D – компоненты разделяемой смеси.

Для того, чтобы избежать получения неработоспособных схем, авторы [19] предложили ряд правил. Для схем с полностью связанными тепловыми и материальными потоками с минимальным числом секций (в этом случае имеется только один распределенный между кубом и дистиллятом компонент) они состоят в следующем: 1) каждая фракция может быть разделена не более чем одним способом; 2) каждая фракция (кроме конечных продуктов) может быть получена не более, чем одним способом (только в этом случае число секций в схеме минимально); 3) самый легкий и самый тяжелый продукты могут быть получены только одним способом; продукты с промежуточной летучестью могут быть получены в двух секциях – в укрепляющей секции одного оператора и в исчерпывающей секции другого оператора; 4) предполагается свойство связности, т.е. разделение $AB \mid BCD$ включает в себя разделения $A \mid B$, $B \mid CD$, $BC \mid CD$, $BC \mid D$; 5) число операторов минимально и равно $(4n-6)/2$, где n – число компонентов разделяемой смеси. К этим правилам добавляется эвристика 2 из работы [14]: фракцию, содержащую более трех компонентов, не следует подвергать четкому разделению на фракции, содержащие два и более компонентов.

Для генерации схем с частично связанными тепловыми и материальными потоками использу-

ется тот же самый вид суперструктуры (рис. 8). При этом правила 1, 2 и 4, обеспечивающие получение работоспособных конфигураций, остаются без изменения, а правило 3 формулируется следующим образом: самый легкий и самый тяжелый продукты могут быть получены только одним способом, и в суперструктуре в месте их выделения обязательно должен присутствовать теплообменник. Продукты с промежуточной летучестью могут быть получены одним или двумя способами. 3.1) Если продукт с промежуточной летучестью одновременно выделяется в укрепляющей секции одного оператора и в исчерпывающей секции другого оператора, то в суперструктуре не должно быть ни одного теплообменника, связанного с этой фракцией. 3.2) Если продукт с промежуточной летучестью получается только в одном операторе, то в суперструктуру в место выделения данного компонента обязательно должен быть включен теплообменник, с ним связанный. Изменилось и правило 5: число операторов в схемах с ЧСТМП равно $(2n-1-E)$, где n – число компонентов разделяемой смеси; E – число теплообменников, связанных с конечными продуктами. При этом в математическую модель суперструктуры вводятся дополнительные Булевы переменные для идентификации наличия или отсутствия теплообменников. Если теплообменник присутствует в схеме, то термической связи между операторами не существует.

Указанные выше правила были формализованы в виде логических соотношений между элементами суперструктуры и включены в алгоритм ее генерации. Процедура построения «суперструктуры» и синтез вариантов разделения на ее основе реализованы в виде компьютерной программы. С помощью разработанного алгоритма авторы синтезировали все возможные схемы ректификации, в том числе и включающие комплексы с частично и полностью связанными потоками, для смеси бензол–толуол–*о*-ксилол, смеси нормальных углеводородов C_5 – C_9 и смеси *изо*-бутан–1-бутен–*n*-бутан–*транс*-2-бутен–*цис*-2-бутен. Для каждого случая в ходе вычислительного эксперимента выявлен оптимальный по энергозатратам вариант разделения.

В работе [20] данный подход был распространен на синтез схем ректификации со связанными тепловыми и материальными потоками с учетом термодинамически эквивалентных конфигураций. Две схемы являются термодинамически эквивалентными, если возможно преобразовать одну из них в другую за счет перемещения секций колонн. Возможность получения термодинамически эквивалентных конфигураций для схем с СТМП обусловлена наличием в них

термических связей между колоннами (т.е. связей за счет двух противоположно направленных потоков пара и жидкости). У комплекса с СТМП появляются структурные степени свободы, число которых равно числу термических связей, т.е. $(n-2)$, где n – число компонентов в смеси. При этом общее число термодинамически эквивалентных вариантов равно $2^{(n-2)}$. Таким образом, перебирая различные варианты взаимного расположения таких секций, можно получить все возможные термодинамически эквивалентные конфигурации технологических схем. Достаточно подробно генерация термодинамически эквивалентных вариантов схем ректификации зеотропных смесей с разным числом компонентов обсуждается в работах [21–24]. Необходимо отметить, что все термодинамически эквивалентные конфигурации обладают разными конструктивными характеристиками и разной управляемостью. Это предоставляет проектировщику дополнительные возможности при выборе конкретного варианта аппаратного оформления той или иной схемы. Некоторые примеры термодинамически эквивалентных конфигураций для схем ректификации трехкомпонентных смесей представлены на рис. 9.

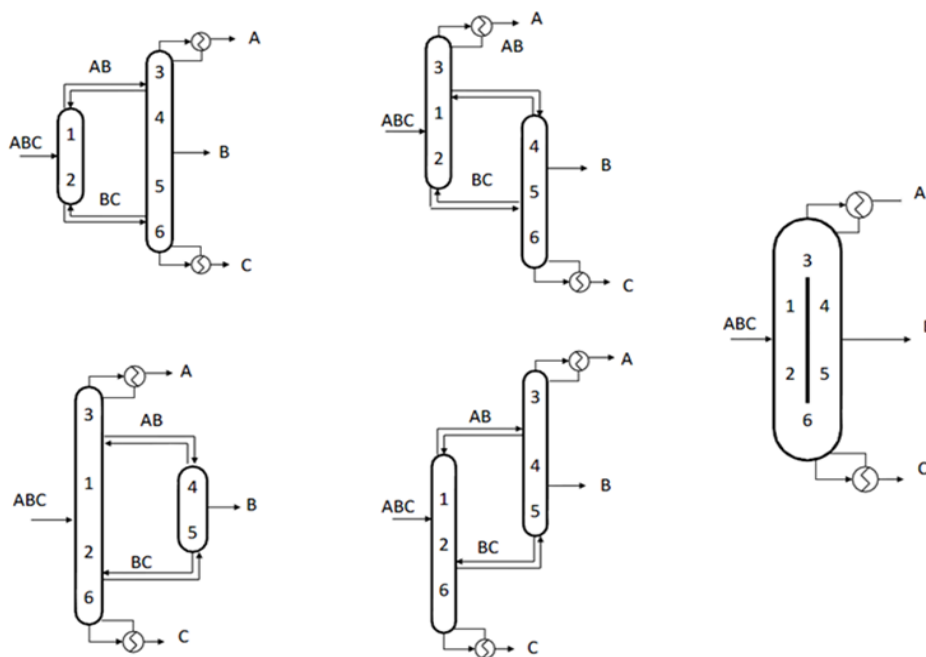


Рис. 9. Некоторые примеры термодинамически эквивалентных конфигураций для схем ректификации трехкомпонентных смесей:
А, В, С – компоненты разделяемой смеси; 1–6 – секции колонн.

Задача выбора оптимальной схемы ректификации зеотропных смесей с учетом наличия термодинамически эквивалентных конфигураций решается в работе [20] с применением суперструктуры STN, в которую помимо операторов разделения включены теплообменники (рис. 10). Наличие или отсутствие термического связывания между колоннами опреде-

ляется присутствием или отсутствием в суперструктуре внутреннего теплообменника, расположенного на ребре, связывающем фракцию с оператором, в котором она выделяется. Если теплообменник отсутствует, то имеет место термическое связывание колонн за счет противоположно направленных потоков пара и жидкости между ними.

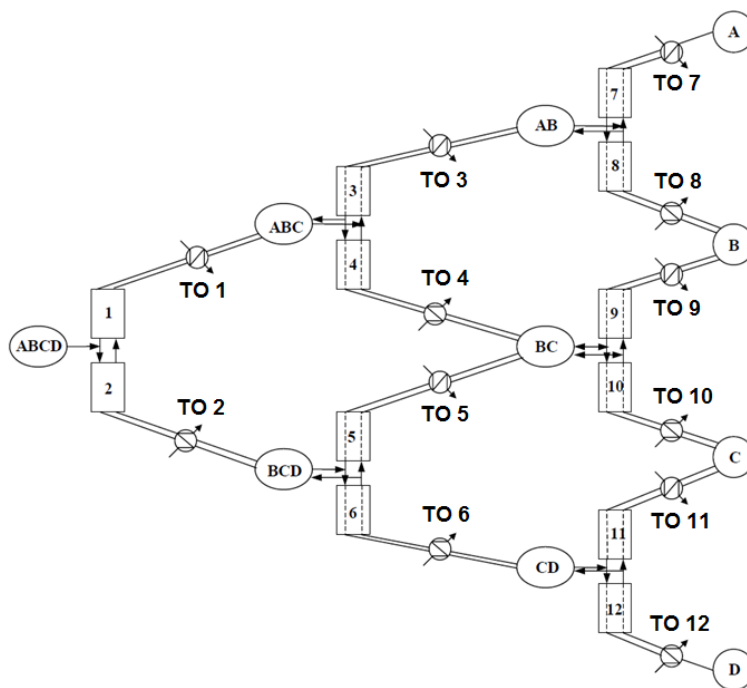


Рис. 10. Суперструктура STN, в которую помимо операторов разделения включены теплообменники [20]: $\bigcirc$ – фракции; 1–12 – секции колонн; TO1–TO12 – теплообменники; A, B, C, D – компоненты разделяемой смеси.

Поиск оптимальной схемы в [20] осуществляется в два этапа. На первом этапе определяется оптимальная последовательность операторов разделения при фиксированном числе внутренних теплообменников. Как правило, первоначально рассматривается случай, когда в схеме отсутствуют все внутренние теплообменники. Затем в выбранной оптимальной последовательности операторов начинают изменять число внутренних теплообменников и в результате получают оптимальную структуру схемы со связанными тепловыми и материальными потоками. На втором этапе все операторы разделения группируют в реальные колонны и выбирают оптимальную схему среди всех термодинамически эквивалентных конфигураций. Предлагаемый алгоритм позволяет выбирать степени термического связывания колонн в схеме и, следовательно, генерировать как последовательности с ПСТМП, в которых присутствуют только один конденсатор и один кипятильник, так и схемы с ЧСТМП, которые могут содержать различное число теплообменников (кипятильников и конденсаторов). При генерации схем с термическим связыванием существует и возможность выбора, будут ли эти схемы иметь минимальное число секций или нет. Генерация колонн Кайбеля [3], колонн с перегородкой, а также теплоинтеграция между кипятильниками и конденсаторами разных колонн не рассматриваются. Авторы [20] отмечают, что предлагаемый алгоритм не гарантирует достижения глобального оптимума. Однако расчеты, выполненные ими для ряда модель-

ных пятикомпонентных смесей (смесь нормальных алканов $n\text{-C}_6\text{--}n\text{-C}_{10}$; смесь ароматических углеводородов; смесь алифатических спиртов), показали, что можно получить оптимальное или близкое к нему решение. Также было установлено, что наличие или отсутствие в схемах внутренних теплообменников оказывает меньшее влияние на величину суммарных приведенных затрат (критерий оптимизации), чем присутствие или отсутствие теплообменников, связанных с конечными продуктами.

В работах [25, 26] комбинаторный метод получения термодинамически эквивалентных конфигураций [21–24] был использован для генерации термодинамически эквивалентных структур схем экстрактивной ректификации смеси этанол–вода (ЭА – этиленгликоль). В качестве базовой схемы для получения схем со связанными тепловыми и материальными потоками авторами [25] была выбрана трехколонная схема выделения этанола из его разбавленного раствора с водой, получаемого при ферментативном брожении органического сырья (рис. 11). Колонны предварительного концентрирования этанола и регенерации экстрактивного агента в данной схеме оборудованы парциальными конденсаторами. Необходимо отметить, что секции 1* и 3* на самом деле разделяются поступающими в них рецикловыми потоками на две секции, поэтому и были обозначены в [25] символом «*». Непонятно, что помешало авторам пронумеровать каждую секцию отдельно?

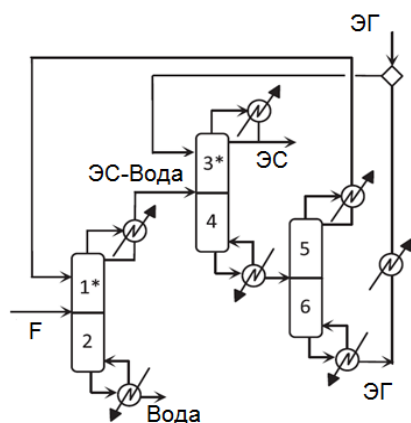


Рис. 11. Базовая схема, использованная авторами [25] для получения схем со связанными тепловыми и материальными потоками: 1 – 6 – секции колонн, ЭС – этиловый спирт, ЭГ – этиленгликоль.

На базе этой схемы за счет удаления конденсатора первой колонны или/и кипятильника второй колонны и замены их термическими связями

между колоннами в виде двух противоположно направленных потоков пара и жидкости были получены три схемы с СТМП (рис. 12). При этом, как указали сами авторы, в схемах на рис. 12а,в поток жидкости, поступающий из второй колонны в первую для обеспечения флегмы, содержит тяжелокипящий экстрактивный агент, что будет препятствовать получению в кубе первой колонны воды высокой степени чистоты. Тем не менее, в дальнейшем они получили термодинамически эквивалентные конфигурации для всех трех схем (рис. 13), отмечая, однако, что данная проблема сохраняется и в этих конфигурациях. Для каждой из схем на рис. 12а,б существует единственная термодинамически эквивалентная конфигурация (рис. 13а,б), так как в них присутствует только одна термическая связь между колоннами. В схеме на рис. 12в таких связей – две, поэтому для этой схемы возможны три термодинамически эквивалентные конфигурации (рис. 13в–д).

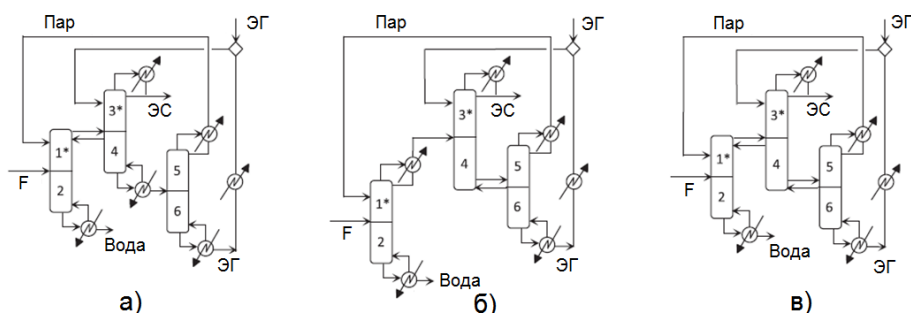


Рис. 12. Схемы ЭР со связанными тепловыми и материальными потоками, полученные авторами [25]: 1–6 – секции колонн (пояснения в тексте).

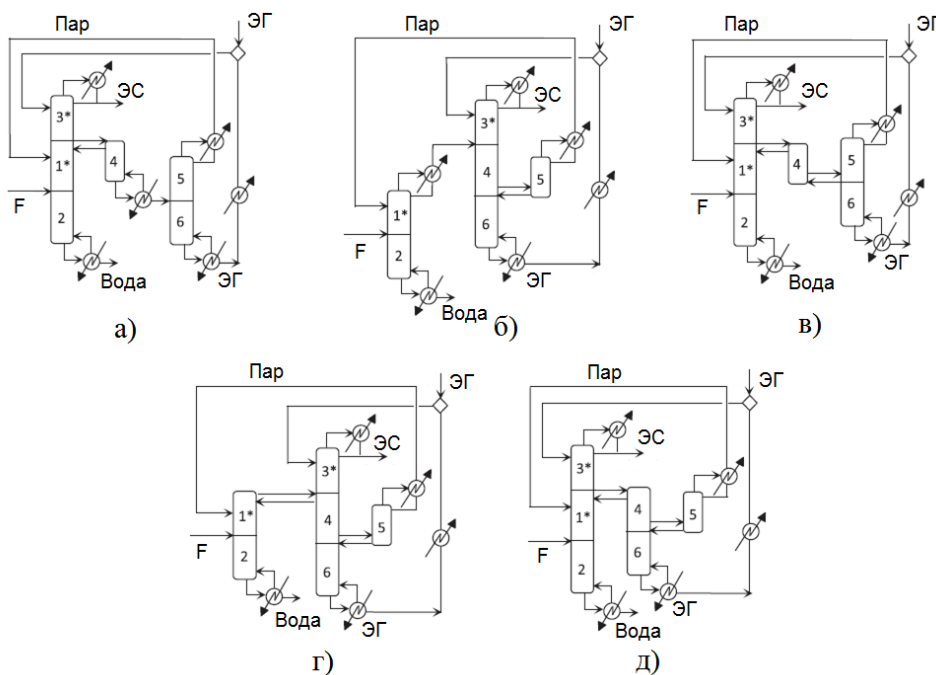


Рис. 13. Термодинамически эквивалентные конфигурации для схем на рис. 12 [25]: 1–6 – секции колонн (пояснения в тексте).

В результате удаления боковых секций из схем на рис. 13 и замены их боковым отбором парового потока (в случае схемы 13в боковая секция замещена противоположно направленными потоками жидкости и пара) были синтезированы схемы, представленные на рис. 14. Для схем на рис. 14а, в–д существуют те же проблемы с выделением в кубе чистой воды, что и для исходных схем, из которых эти

конфигурации получены. Кроме того, аналогичные сложности могут возникнуть и в схеме на рис. 14б, так как паровой поток, поступающий из колонны регенерации ЭА в первую колонну схемы, будет содержать некоторое количество экстрактивного агента и от того, насколько оно будет значительно, зависит возможность получения воды заданного качества в кубе первой колонны.

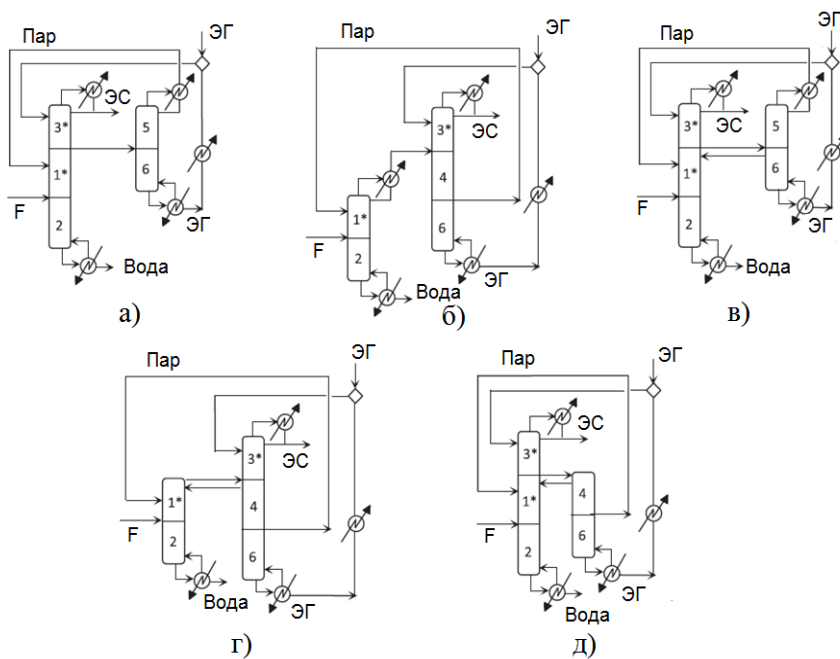


Рис. 14. Схемы ЭР, включающие колонны с боковыми отборами [25]:
1–6 – секции колонн (пояснения в тексте).

В работе [26] в дополнение к схемам ЭР смеси этанол–вода, приведенным на рис. 12б, 13б и 14б, получена схема, в которой боковая секция заключена в одну оболочку с основной колонной и, таким образом, колонна ЭР представляет собой колонну с перегородкой (рис. 15). При этом авторы рассматривают две разновидности указанных выше схем, отличающихся типом конденсатора в последней колонне: в схемах одной подгруппы последняя колонна имеет полный конденсатор, а в схемах другой подгруппы – парциальный. Необходимо отметить, что в данном случае авторы, в отличие от своей предыдущей работы [25], используют корректную нумерацию секций, поэтому число секций в колоннах на рис. 15 на две больше, чем на рис. 12–14.

Авторы [26] провели сопоставление различных конфигураций схем ЭР со связанными потоками с базовой схемой (рис. 11) по капитальным и энергетическим затратам и установили, что практически для всех вариантов эти показатели мало отличаются. Схема на рис. 14б обладает на 19% меньшими капитальными затратами по сравнению с базовой схемой, однако потери ЭГ с потоком воды в кубе первой колонны для нее больше, чем в базовом вариан-

те. Экономический анализ указанных схем с учетом стоимости ЭГ показал, что применение схемы 14б нецелесообразно. Вместе с тем, при использовании в качестве ЭА глицерола эта схема становится экономически выгодной, так как эффект от снижения капитальных затрат больше, нежели затраты на восполнение потерь ЭА. Применение колонн с перегородкой не оказывает существенного влияния на энергозатраты, но приводит к снижению капитальных затрат на 23%.

Снижение энергозатрат на ректификацию возможно не только за счет применения комплексов со связанными тепловыми и материальными потоками, но и за счет организации теплообмена между конденсирующимися и испаряющимися потоками разных колонн, когда обогрев куба одной колонны осуществляется за счет конденсирующегося парового потока другой. Оба этих способа могут применяться одновременно. Авторами [27] разработан алгоритм генерации таких схем, который является дальнейшим развитием подхода, предложенного ими ранее в [19, 20]. Как и в работе [20], задача поиска оптимальной схемы решается в два этапа: на первом этапе выявляют оптимальную схему без теплоинтеграции между кипятильниками и конденса-

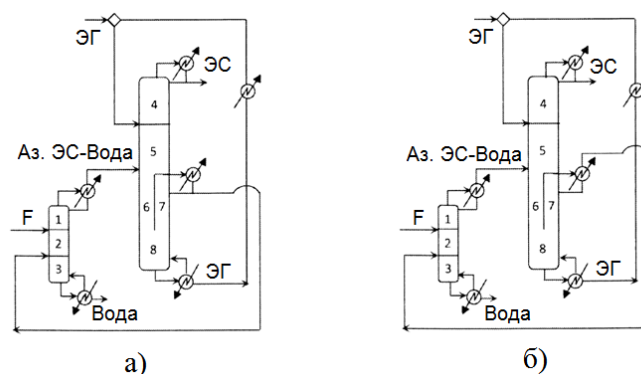


Рис. 15. Схемы разделения смеси этанол–вода, включающие колонну с перегородкой [26]:

а) секция 7 с полным конденсатором; б) секция 7 с парциальным конденсатором;

1–8 – секции колонн.

торами различных колонн, а затем на ее основе определяют оптимальный вариант с теплоинтеграцией. Генерация схем без теплоинтеграции осуществляется с применением суперструктуры такого же типа, как в [20] (см. рис. 10). Для получения работоспособных схем авторы [27] руководствовались правилами, предложенными ими ранее в [19], и дополнительным правилом, учитывающим наличие внутренних теплообменников, связанных с промежуточными фракциями: если теплообменник, связанный с какой-либо фракцией, включен в схему, то оператор, который производит эту фракцию, также должен входить в состав схемы. Кроме того, алгоритм, предложенный в работе [27], позволяет генерировать схемы, число секций в которых не обязательно будет минимальным. Для этого правило 2 из [19] было модифицировано следующим образом: каждая фракция может быть получена не более, чем двумя способами (один раз – в укрепляющей секции одного оператора и один раз – в исчерпывающей секции другого). Генерация структурно различных конфигураций схем (т.е. конфигураций, отличающихся набором промежуточных фракций) начинается с суперструктуры, отвечающей схеме с ПСТМП и содержащей максимальное число фракций (базовая суперструктура). Затем из базовой суперструктуры удаляют одну из промежуточных фракций и проверяют работоспособность получаемой при этом схемы. Если схема работоспособна, то ее включают в список реализуемых последовательностей. Затем из базовой суперструктуры удаляют другую промежуточную фракцию и повторяют процедуру до тех пор, пока все возможные варианты не будут исчерпаны. После этого аналогичные действия осуществляют при удалении из суперструктуры одновременно двух промежуточных фракций, трех промежуточных фракций и т.д. Процедура останавливается, когда число промежуточных фракций в суперструктуре становится меньше, чем $(n-2)$, где n – число компонентов в смеси. Получаемые последовательности будут работоспособными только в том случае, если каждая фракция имеет фракцию-пред-

шественника, и в схеме существует оператор, обеспечивающий разделение заданной фракции на фракции определенного качественного состава. Например, если в состав какой-либо структуры схемы ректификации пятикомпонентной смеси ABCDE входит фракция BC, то ей должна предшествовать, по крайней мере, одна из фракций: ABC, BCDE или BCD. В противном случае фракция BC не может быть получена.

На этапе генерации структурно различных конфигураций не имел значения тип теплообменников, входящих в суперструктуру. На следующем этапе при генерации схем с теплоинтеграцией каждый теплообменник должен быть идентифицирован как конденсатор или кипятыльник. Авторы [27] предлагают делать это на основе следующего логического соотношения: если оператор разделения производит фракцию в укрепляющей секции и эта фракция имеет связанный с ней теплообменник, то этот теплообменник должен быть конденсатором. Если фракция выделяется в исчерпывающей секции оператора, то теплообменник должен быть кипятыльником. Чтобы сократить число возможных вариантов схем с теплоинтеграцией, можно использовать некоторые ограничения, связанные, например, с безопасностью эксплуатации оборудования. Также можно ограничить максимальное число кипятыльников (конденсаторов), с которыми возможна теплоинтеграция заданного теплообменника; например, считать, что в одной колонне либо кипятыльник, либо конденсатор участвует в теплоинтеграции с другими теплообменниками, но не оба сразу. В случае генерации схем, включающих как термическое связывание, так и теплоинтеграцию между колоннами, возникает проблема выбора рабочего давления в колоннах: с одной стороны, разница давлений в колоннах должна быть достаточной для обеспечения теплоинтеграции между ними, а с другой стороны – термическая связь возможна только между колоннами, работающими при одинаковом давлении. Авторы отмечают, что предлагаемый алгоритм генерации схем с термическими связями и теплоинтеграцией колонн не

гарантирует нахождения глобального оптимума, но позволяет выявить близкие к нему решения и сократить время расчетов. На примерах ректификации тех же пятикомпонентных смесей, которые были рассмотрены в [20], авторами [27] было установлено, что оптимальные структуры схем, в которых одновременно присутствуют и термическое связывание, и теплоинтеграция колонн, подобны оптимальным структурам схем без теплоинтеграции.

Комплексы с частично и полностью связанными тепловыми и материальными потоками конструктивно могут быть выполнены в виде колонн с перегородками (DWC). Алгоритм синтеза схем, включающих такие колонны, представлен в [28]. При этом авторами рассматриваются колонны только с одной перегородкой, которые в случае разделения трехкомпонентных смесей термодинамически эквивалентны системе колонн с полностью связанными тепловыми и материальными потоками, образованной тремя операторами разделения (например, схеме Петлюка, см. рис. 1а). Генерация схем, включающих колонны с перегородкой, основана на суперструктуре STN, представленной на рис. 10. Различные варианты DWC могут быть получены в результате объединения в один модуль трех операторов разделения или четырех фракций – исходной фракции, которая поступает в оператор, двух продуктовых фракций крайних по летучестям компонентов, получаемых в данном операторе, и фракции (продукта) с промежуточной температурой кипения.

Для того, чтобы в явном виде включить в модель генерации суперструктуры колонны с перегородками, авторы [28] дополнили набор логических правил, предложенных ими в [19, 20, 27], еще тремя. Поиск оптимальной схемы ректификации, как и в своих предыдущих работах [20, 27], авторы [28] осуществляли поэтапно:

- 1) фиксировали количество внутренних теплообменников в схеме (на первой итерации его принимали равным нулю);
- 2) с использованием метода ветвей и границ генерировали все возможные последовательности операторов, в том числе и соответствующие различным конфигурациям DWC, и выявляли среди них оптимальную;
- 3) для выбранной на этапе 2 последовательности операторов определяли оптимальное расположение внутренних теплообменников в схеме. Величину приведенных затрат (критерий оптимальности) для полученного решения использовали в дальнейшем в качестве верхней оценки величины критерия оптимальности;
- 4) повторяли процедуру, начиная с п. 1, до тех пор, пока изменение величины верхней оценки критерия оптимальности не становилось меньше заданной погрешности его расчета.

Модель суперструктуры, содержащей колонны с СТМП, имеет в своем составе сильно нелинейные и невыпуклые функции, которые включают целочис-

ленные и непрерывные переменные. Поэтому задача поиска оптимальной схемы является достаточно сложной и, в большинстве случаев, решается методами целочисленного нелинейного программирования (MINLP). Как отмечалось выше, если рассматривать схемы, состоящие только из простых двухсекционных колонн, в которых осуществляется четкое разделение соседних по летучести ключевых компонентов, то возможно до расчета схемы в целом определить оптимальные параметры каждой колонны, а затем с помощью методов целочисленного линейного программирования (MILP) выявить оптимальную схему ректификации. Такой подход был использован, например, в работе [17]. Непосредственное применение данного метода для схем, включающих колонны с СТМП, невозможно по нескольким причинам. Во-первых, невозможно изначально определить количество и состав потоков пара и жидкости, термически связывающих колонны. Во-вторых, величина внутренних потоков пара и жидкости в колоннах, которые в ходе решения задачи выбора оптимальной схемы будут объединены в комплекс с СТМП, может сильно отличаться, и заранее неизвестно, в какой из колонн она будет больше. Если задать в комплексе с СТМП одни и те же значения потоков пара и жидкости для всех колонн, входящих в его состав, исходя из максимальных значений, полученных для одной из колонн, то другие колонны будут работать в неоптимальных режимах и иметь завышенные диаметры. В-третьих, вследствие наличия в потоках дистиллята и кубового продукта распределенных неключевых компонентов, нельзя заранее определить состав любой из промежуточных фракций, так как изначально неизвестно оптимальное распределение неключевых компонентов между продуктовыми потоками на предшествующих получении этой фракции этапах разделения.

Способы преодоления этих проблем были рассмотрены в работе [29]. В модели суперструктуры термическую связь между укрепляющей секцией какого-либо оператора разделения и следующей колонной было предложено описывать потоком насыщенного пара и тепловым потоком, соответствующим нагреву насыщенного пара до состояния перегретого пара. Соответственно, термическая связь между исчерпывающей секцией какого-либо оператора разделения и следующей колонной описывается потоком насыщенной жидкости и тепловым потоком, соответствующим охлаждению жидкостного потока до состояния переохлажденной жидкости.

Как отмечалось выше, вторая проблема с применением алгоритмов MILP для генерации суперструктуры, включающей схемы с термическим связыванием, обусловлена разной величиной потоков пара и жидкости в колоннах, объединяемых в комплекс с СТМП. Для ее преодоления авторы [29] предложили

в месте стыковки колонн установить теплообменник. Если поток пара больше для верхней колонны, то этот теплообменник будет кипятильником, в котором часть потока жидкости, стекающей в нижнюю колонну, будет испаряться и обеспечивать необходимый поток пара в верхней колонне. В противном случае теплообменник будет конденсатором, в котором избыточная часть потока пара, поднимающегося из нижней колонны в верхнюю, будет конденсироваться. Таким образом, как считают авторы, каждая колонна, входящая в состав комплекса с СТМП, будет работать при своей оптимальной нагрузке по пару. При этом они не обсуждают вопрос, как отразится на параметрах работы колонны изменение потоков жидкости, вызванное присутствием нового теплообменника.

Для того, чтобы можно было заранее определить состав любой из промежуточных фракций и, таким образом, применить для генерации суперструктуры алгоритмы MILP, авторы [29] предложили в дополнение к базовой суперструктуре STN (рис. 8) использовать расширенное дерево, в котором фракции, имеющие один и тот же качественный состав, но отличающиеся концентрацией компонентов и тепловыми характеристиками, соединяют ребрами с разными операторами разделения. Пример такого расширенного дерева для фрагмента базовой суперструктуры представлен на рис. 16. Очевидно, что в расширенном дереве количество операторов существенно больше, чем в базовой суперструктуре, и время на его генерацию для многокомпонентных смесей будет значительным.

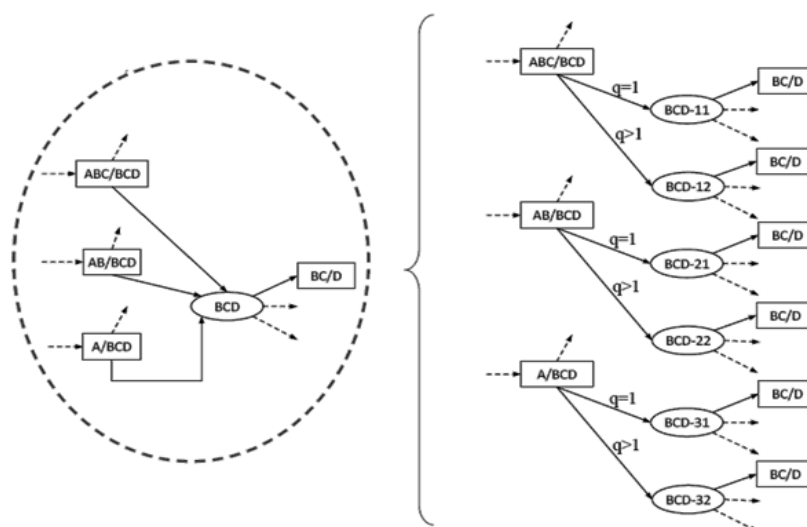


Рис. 16. Пример расширенного дерева для фрагмента базовой суперструктуры [29]:

○ – фракции; □ – операторы разделения; A, B, C, D – компоненты разделяемой смеси;
 q – параметр, характеризующий агрегатное состояние потока: $q = 1$ – кипящая жидкость,
 $q > 1$ – переохлажденная жидкость, $q < 1$ – перегретый пар.

Предлагаемый авторами [29] алгоритм поиска оптимальной схемы включает несколько этапов. Сначала генерируют базовую суперструктуру, которая включает все базисные последовательности операторов разделения и все возможные теплообменники, а затем на ее основе создают расширенное дерево. Далее определяют оптимальные конструктивные и рабочие параметры для каждого из операторов в расширенном дереве, в том числе, количество тарелок; положение тарелки питания; потоки пара и жидкости; диаметры секций колонн; затраты тепла в кипятильниках и конденсаторах; потоки, эквивалентные термической связи между колоннами (если она существует); поверхности теплообмена кипятильников и конденсаторов; капитальные и текущие затраты. На последнем этапе выявляют оптимальную последовательность операторов в расширенном дереве, которой в базовой суперструктуре также соответствует единственная работоспособная последовательность. Такое взаимно однозначное соответствие обеспечивается набором предложенных авторами логических соотношений, связывающих базовую суперструктуру STN с расширенным деревом. Применение данного подхода было проиллюстрировано на примере схем ректификации двух пятикомпонентных смесей – смеси алифатических спиртов C_2-C_4 и смеси нормальных алканов C_5-C_9 . В обоих случаях авторы [29] получили те же оптимальные схемы, что и ранее в [28] с применением MINLP, при этом время расчета существенно сократилось.

Таким образом, анализ работ, посвященных генерации схем, включающих комплексы с СТМП,

на основе построения суперструктуры показывает, что в настоящее время данный подход достаточно хорошо разработан только для зеотропных смесей. Сложность выбора оптимальной схемы на его основе обусловлена как высокой размерностью модели, которая включает целочисленные и непрерывные переменные, так и сильной нелинейностью и невыпуклостью входящих в ее состав функций, что не всегда позволяет получить глобальный оптимум. Поэтому большинство исследований в этой области связано с разработкой упрощенных способов генерации суперструктур, особенно включающих комплексы со связанными потоками. К ним относятся, в частности, двухуровневые алгоритмы, рассмотренные в [20, 27, 28], а также применение для генерации суперструктуры вместо алгоритмов целочисленного нелинейного программирования (MINLP) алгоритмов целочисленного линейного программирования (MILP) [29]. Также в целях упрощения задачи поиска оптимума большинство исследователей для расчета параметров колонн используют приближенные методы, в частности, определяют флегмовое число по уравнению Андресе, минимальное число тарелок – по уравнению Фенске, а реальное число тарелок – по методу Джилленда. Однако необходимо отметить, что в последних работах наметилась тенденция к использованию не приближенных, а строгих моделей расчета колонн, имеющих в современных программных комплексах.

Альтернативный способ выявления оптимальных схем ректификации, в том числе и включающих комплексы с СТМП, – метод генетического программирования – предложен авторами [30]. Он относится к стохастическим алгоритмам оптимизации и не связан с генерацией суперструктуры. Алгоритм поиска оптимального технологического решения в данном методе базируется на операциях, аналогичных процессам, протекающим при эволюции биологических систем. В [30] использовано отображение реальных схем в виде графов-деревьев. Эти графы содержат вершины двух видов: вершины-колонны (C_i) и вершины, характеризующие тип потока, связывающего колонны. Вершина H соответствует случаю, когда колонны связаны между собой одним потоком, а вершина P обозначает наличие термической связи между колоннами посредством противоположно направленных потоков пара и жидкости (рис. 17а). От каждой вершины-колонны отходит по два ребра, которые соответствуют продуктовым потокам ректификационной колонны. Правое ребро отвечает дистилляту, а левое – кубовому продукту.

Необходимо отметить, что авторы [30] использовали для отображения сложных колонн со связанными тепловыми и материальными потоками (рис. 17в) термодинамически эквивалентные им последовательности из простых двухсекционных колонн (рис. 17б).

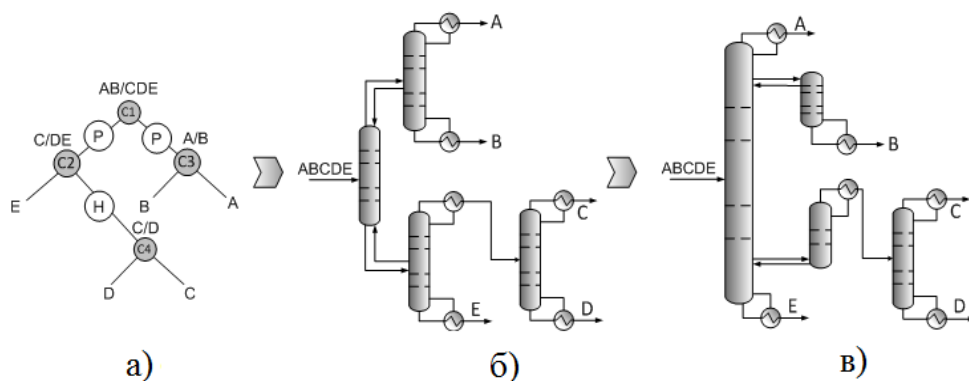


Рис. 17. Граф-дерево для разделения пятикомпонентной смеси (а) (расшифровка обозначений – в тексте), соответствующий ему комплекс из простых двухсекционных колонн (б), и комплекс, содержащий сложную колонну (в) [30]:
А, В, С, D, Е – компоненты разделяемой смеси.

Поиск оптимальной схемы ректификации n -компонентной смеси авторы [30] осуществляли среди схем, включающих как простые двухсекционные, так и сложные колонны, с учетом различных вариантов теплоинтеграции между кипятильниками и конденсаторами разных колонн. При разработке алгоритма генетического программирования они полагали, что компоненты в любом потоке расположены в порядке увеличения их относительной летучести; продуктовые потоки каждой из колонн являются кипящей жидкостью; в простых двухсекционных колоннах осуществля-

ются только четкие разделения, а в комплексах с СТМП возможно наличие не более двух распределенных между дистиллятом и кубом компонентов. В качестве критерия оптимальности авторы использовали приведенные затраты (total annual cost – TAC).

Поиск оптимальной схемы включает следующие этапы.

1. Сначала случайным образом происходит генерация некоторого начального множества схем (начальной популяции). Эта операция осуществляется с использованием отображения схем посредством

графов-деревьев. В графе задают корневую вершину-колонну, для которой случайным образом выбирают границу деления исходной смеси на фракции. На основе этой информации от корневой вершины рисуют два ребра, соответствующие продуктовым потокам этой колонны. Затем случайным образом выбирают тип потока (Н или Р), которым данная колонна будет связана со следующей колонной, включают в граф-дерево вершину соответствующего типа (Н или Р) и соединяют ее со следующей вершиной-колонной. Для новой вершины-колонны, исходя из случайным образом выбранной границы деления поступающей в нее смеси, генерируют два новых ребра, и т.д. Одновременно для каждой вершины-колонны случайным образом выбирают рабочее давление из предварительно заданного интервала и случайным образом задают варианты теплоинтеграции между кипятильниками и конденсаторами разных колонн. Эту информацию записывают для каждой вершины-колонны как свойство вершины. К свойствам вершин-колонн также относятся сведения о потоке питания и о границе деления этого потока. Информация о потоке питания описывается двумя целыми числами, соответствующими номерам самого легкого и самого тяжелого компонентов. Генерация графа-дерева останавливается на ребрах, отвечающих чистым компонентам.

2. Осуществляют переход от графов-деревьев к реальным схемам (см. рис. 17), определяют конструктивные и рабочие параметры каждого аппарата и для каждой схемы рассчитывают величину критерия оптимальности (в данном случае ТАС). Наименьшее значение ТАС используется в качестве критерия оценки пригодности схем из рассматриваемого множества для генерации нового множества схем.

3. Затем выполняют операции репродукции (размножения), скрещивания и мутации, в результате которых получают новый набор графов-деревьев. Для осуществления размножения отбирают 10% схем из рассматриваемого множества и реализуют операции скрещивания и мутации. Операции скрещивания могут применяться как к вершинам-колоннам (в операции участвуют обе вершины, их свойства и принадлежащие им ребра графа), так и к отдельным свойствам вершин-колонн (при этом сами колонны остаются в неизменном виде). Выбор типа скрещивания осуществляется случайным образом (стохастически). При этом вершина-колонна может скрещиваться только с другой вершиной-колонной, а вершины, отображающие тип потока (Р или Н), могут скрещиваться только друг с другом, но не с вершинами-колоннами. Необходимо отметить, что скрещивание двух вершин-колонн возможно только в том случае, если потоки питания этих колонн имеют одинаковый состав. Например, операция скрещивания

может быть применена к двум вершинам-колоннам, выделенным на рис. 18а и 18б пунктиром, так как в них поступает смесь, состоящая из одних и тех же компонентов – А, В и С. При этом свойства этих вершин-колонн скрещиваются тоже. В результате получается два новых графа-дерева и две соответствующие им новые схемы (рис. 18 в, г).

Операции мутации могут осуществляться как для вершин, отображающих тип потока (Р или Н), так и для вершин-колонн. Как и при скрещивании, вершина Р (или Н) может быть заменена на вершину Н (или Р), но не на вершину-колонну. В случае мутации вершин-колонн считается, что сами колонны не изменяются, а изменяется только некоторая информация для них. Например, в ходе мутации нельзя изменить информацию о потоке питания колонны, но можно менять информацию о границе деления этого потока, давлении в колонне и теплоинтеграции данной колонны с другими колоннами.

4. Повторяют п. 2 и 3 до тех пор, пока разница в значениях критерия оптимальности, полученных на двух последних итерациях, не будет меньше заданной точности его расчета или пока не будет исчерпано заданное максимальное число генераций новых популяций (множеств схем).

Работоспособность данного алгоритма была проиллюстрирована в [30] на примере выявления оптимальных схем ректификации пятикомпонентной смеси спиртов и восьмикомпонентной смеси углеводородов. В первом случае оптимальное решение было получено за 160 секунд на 10-й генерации, а во втором – за 300 секунд на 18-й генерации.

Другой подход к синтезу схем ректификации, предложенный в 1970-ых годах Серафимовым Л.А., Петлюком Ф.Б, Островским Г.М. и впоследствии развитый на кафедре ХТООС МИТХТ им. М.В. Ломоносова Тимошенко А.В., получил название «графометрия технологических схем ректификации». В работе [31] было показано, что множество технологических схем из простых двухсекционных колонн (ПДК) содержит в себе все возможные варианты организации деления исходной смеси и, соответственно, все возможные взаимосвязи секций разделительных аппаратов. Поэтому такие последовательности могут служить основой для синтеза других множеств технологических схем необратимой ректификации зеотропных смесей. На основе этих данных авторами [32, 33] предложена стратегия синтеза множества схем, состоящих из колонн с разным числом секций, основанная на трансформации графов структур схем из ПДК. В данном методе для отображения схем ректификации используются ориентированные графы. Вершины в них эксплицируют входы и выходы из колонн, а ориентированные ребра – потоковые связи между колоннами (одно ребро) или потоки пара

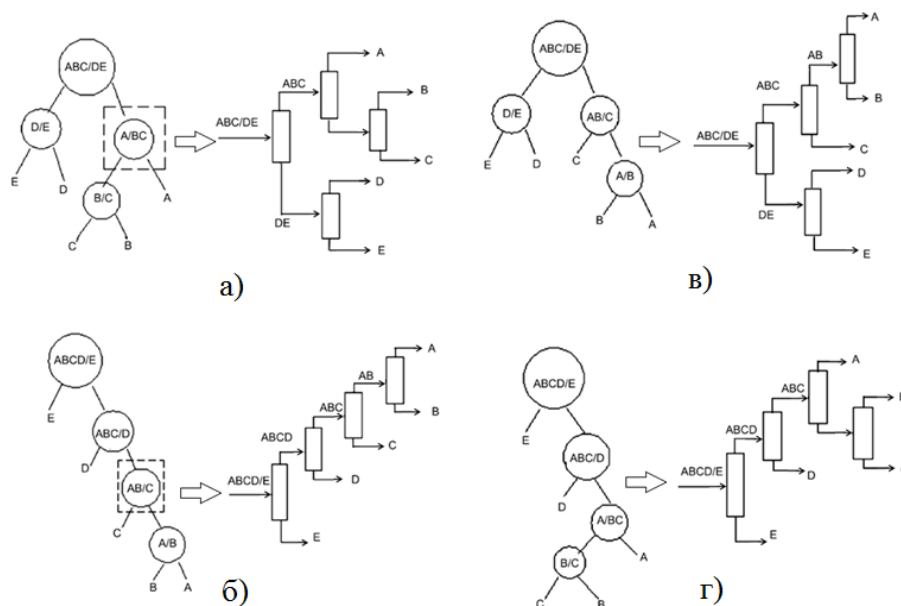


Рис. 18. Генерация новых схем в результате операции скрещивания двух вершин-колонн [30]:

- а) исходная схема 1 и соответствующий ей граф-дерево; б) исходная схема 2 и соответствующий ей граф-дерево;
 в) новая схема 1н и соответствующий ей граф-дерево;
 г) новая схема 2н и соответствующий ей граф-дерево;
 А, В, С, D, Е – компоненты разделяемой смеси.

и жидкости в секциях колонн (разнонаправленные ребра). На рис. 19 представлена схема ректификации (рис. 19а) и ее отображение в виде ориентированного мультиграфа с кратными разнонаправленными ребрами – образ секции колонны и одинарными ориентированными ребрами – образ потоковых связей между колоннами (рис. 19б). Для упрощения структуры данного графа каждую кратную пару ребер было предложено заменить одним неориентированным ребром (рис. 19в).

Используя такую операцию перехода от иконографического изображения схемы к графовому, авторы [32–34] представили схемы разделения трехкомпонентной смеси в виде графов G1 и G4 (рис. 20).

Каждый из них имеет по две идентичные по свойствам вершины (BC), соответствующие кубовому или дистиллятному продукту первой (выход) и питанию (вход) второй колонны. Объединением этих двух вершин и удалением из графа ориентированного ребра получаются графы G2 и G5, которые являются отображением сложной колонны с боковой секцией. Вершина (BC) (граф G2) соответствует входу жидкой фазы из боковой секции и выходу паровой фазы в боковую секцию. Граф G3, соответствующий сложной колонне с боковым отбором, можно получить из G2 объединением вершин (BC) и (B). Аналогичным образом осуществляются и операции перехода $G4 \rightarrow G5 \rightarrow G6$.

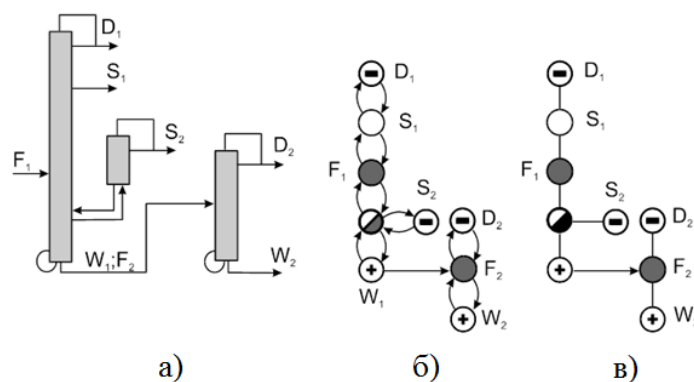


Рис. 19. Представление технологической схемы ректификации в иконографическом виде (а), в виде ориентированного мультиграфа (б), в виде ориентированного графа (в):

- – питание (вход); ⊖ – отбор (выход) с отводом тепла; ⊕ – отбор (выход) с подводом тепла;
 ○ – отбор (выход) без подвода или отвода тепла; ● – вершина, не обладающая свойством входа или выхода.

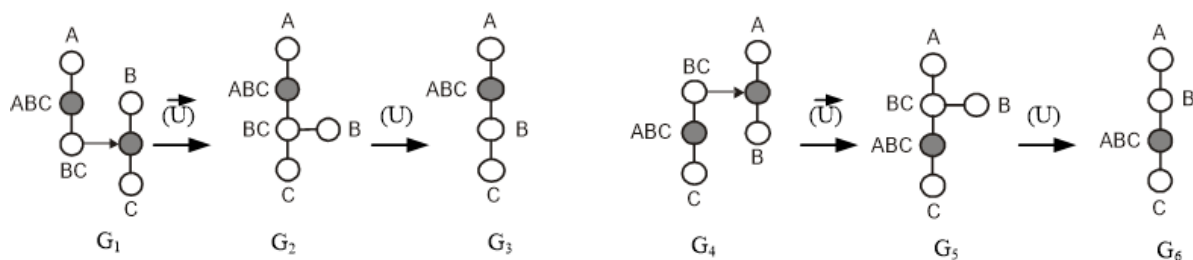


Рис. 20. Преобразование графов, соответствующих схемам из простых колонн (G_1 , G_4), в графы, соответствующие сложным колоннам с боковыми секциями (G_2 , G_5) и с боковыми отборами (G_3 , G_6).

Технологические схемы, соответствующие исходным графам (G_1 и G_4), называют схемами-прообразами, а все схемы, соответствующие графам, полученным путем их трансформации, – схемами-образами. При этом полученные графы имеют на одно ребро и на одну вершину меньше, чем их прообраз. Эта операция названа авторами [32, 34] операцией стягивания (u). При этом, если стягивание проводится по ориентированному ребру, ее обозначают ($\vec{u}$). В целом рассмотренные преобразования представляют собой отображения одного множества графов на другое (одного множества схем на другое). Если обозначить множество схем из простых двухсекционных колонн как Π , множество схем из одной сложной колонны с боковыми секциями как Φ , множество схем из одной сложной колонны с боковыми отборами как I , то математически трансформацию схем одного множества в другое можно записать следующим образом: $\vec{u} : \Pi \rightarrow \Phi$; $u : \Phi \rightarrow I$; $\vec{u} : \Pi \rightarrow I$. Эти множества схем иными словами можно определить как классы эквивалентности схем.

Таким образом, метод трансформации структур графов схем-прообразов предоставляет собой строгий алгоритм синтеза всех возможных вариантов схем разделения, включающих, в том числе, и сложные колонны. Существенным отличием предложенных авторами [32–34] подходов к синтезу схем ректификации от традиционных комбинаторных методов является то, что структуры схем в различных классах эквивалентности можно рассматривать как образы и прообразы. Следовательно, такой графовый метод синтеза позволяет предсказывать энергетическую эффективность схем-образов на основе информации об энергопотреблении схем-прообразов и проследить ее преемственность при переходе от одних классов структур к другим. Необходимо отметить, что концепция метода термодинамически эквивалентных конфигураций, предложенного авторами [21–23] для решения задачи синтеза схем ректификации с ЧСТМП, близка к подходу, предложенному в работах [32–34], однако алгоритм [21–23] был опубликован несколько позже, чем [32–34].

Впоследствии описанный выше алгоритм [32–34] был применен для синтеза схем ЭР, включающих

комплексы с ЧСТМП [35, 36]. При этом в качестве объектов трансформации (схем-прообразов) выступали схемы ЭР из двухотборных колонн. Для обеспечения работоспособности получаемых схем ЭР с ЧСТМП алгоритм [32–34] был дополнен требованием на сохранение в неизменном виде экстрактивной секции колонны ЭР схемы-прообраза и запретом на операцию стягивания по ориентированному ребру, эксплицирующему рецикл ЭА.

В случае ЭР бинарных азеотропных смесей с тяжелокипящим разделяющим агентом схема-прообраз (см. рис. 2а) состоит из двух колонн – колонны ЭР и колонны регенерации экстрактивного агента. Этой схеме соответствует граф, представленный на рис. 21а. В результате элементарного стягивания по ориентированному ребру BE в графе (рис. 21а) получается граф (рис. 21б), которому соответствует сложная колонна с боковой укрепляющей секцией (см. рис. 2б). Проводя над графом (рис. 21б) операцию стягивания по неориентированному ребру u , получим граф (рис. 21в), отвечающий сложной колонне с боковым отбором продукта в паровой фазе ниже зоны питания (см. рис. 2в). Аналогичными преобразованиями могут быть получены комплексы ЭР при использовании легколетучего ЭА.

В работах [35, 36] с применением данного алгоритма синтезированы схемы ЭР, включающие комплексы с ЧСТМП, для трехкомпонентных азеотропных смесей. При этом в качестве прообразов были использованы трехколонные схемы ЭР, состоящие из двухотборных колонн, которые получены в [37] и обозначены как Π . При трансформации графов схем-прообразов Π в соответствии с алгоритмом [35, 36] нами были синтезированы схемы-образы двух классов Θ и Φ . Схемы подмножества Θ включают двухотборную колонну и комплекс с ЧСТМП. Последний представляет собой сложную колонну с одной боковой секцией (или с одной боковой колонной, состоящей из нескольких секций), которая связана тепловыми и материальными потоками с основной колонной комплекса. Из каждой схемы подмножества Π было получено по две схемы-образа подмножества Θ . Схемы подмножества Φ состоят из одной сложной колонны с двумя боковыми секциями (или

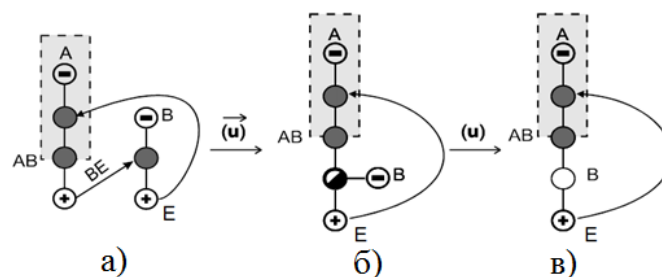


Рис. 21. Графы схем, изображенных на рис. 2: прообраза (а) и образов (б, в) при ЭР с тяжелокипящим разделяющим агентом (обозначения вершин графов см. рис. 19).

с одной боковой секцией и одной боковой колонной) и были синтезированы в результате трансформации схем подмножества Θ . В дальнейшем нами [38] был проведен анализ принципиальной применимости схем экстрактивной ректификации с ЧСТМП для разделения трехкомпонентных азеотропных смесей с различным типом диаграмм парожидкостного равновесия в соответствии с классификацией Л.А. Серафимова [39]. Полученные данные позволяют снизить число схем, среди которых в дальнейшем следует осуществлять поиск оптимального варианта разделения.

На основе предложенных в [32–36] алгоритмов синтеза схем ректификации с ЧСТМП был разработан формализованный метод генерации последних как для n -компонентных азеотропных смесей [40], так и для многокомпонентных смесей с одним бинарным азеотропом [41]. Данные методы базируются на применении специальных матричных представлений схем ректификации и ориентированы на последующую разработку соответствующих компьютерных программ.

Таким образом, в статье представлен анализ публикаций российских и зарубежных исследователей за последние 20–25 лет, отражающий современное состояние проблемы синтеза высокоэффективных энергосберегающих технологий ректификации, в том числе с применением экстрактивных агентов.

Анализ литературы показал, что для синтеза схем ректификации, включающих комплексы с СТМП, используется, в основном, интегрально-гипотетический метод, основанный на построении некоторой всеобъемлющей глобальной схемы, или «суперструктуры», которая содержит все возможные варианты схем. Трудности с применением этого подхода обусловлены высокой размерностью модели, которая включает целочисленные и непрерывные переменные, и сильной нелинейностью и невыпуклостью входящих в ее состав функций. Другую, относительно

но большую группу, составляют работы, в которых генерация схем ректификации со связанными тепловыми и материальными потоками основана на концепции термодинамически эквивалентных конфигураций. Относительно немного работ посвящено применению для синтеза схем с СТМП эволюционных алгоритмов, которые являются альтернативой построению «суперструктуры» и относятся к стохастическим методам оптимизации. К настоящему времени все указанные выше методы достаточно хорошо разработаны только для азеотропных смесей.

Что касается синтеза схем экстрактивной ректификации, включающих комплексы с СТМП, то в зарубежных источниках представлено относительно небольшое число публикаций, посвященных вопросам генерации таких схем для конкретных бинарных смесей на основе концепции термодинамически эквивалентных конфигураций. Единственным существующим в настоящее время системным подходом к синтезу схем экстрактивной ректификации со связанными тепловыми и материальными потоками для многокомпонентных смесей является алгоритм, предложенный авторами [35, 36] и основанный на трансформации графов, отображающих схемы ректификации. С применением данного алгоритма были получены все возможные варианты схем экстрактивной ректификации с ЧСТМП для трехкомпонентных азеотропных смесей. На основе работ [32–36] был создан формализованный алгоритм генерации схем ректификации, базирующийся на применении специальных матричных представлений схем [40, 41] и являющийся важным шагом к реализации графового метода синтеза схем ЭР с ЧСТМП в виде компьютерной программы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 17-03-00347.

Список литературы:

1. Петлюк В.Б., Серафимов Л.А. Многокомпонентная ректификация. Теория и расчет. М.: Химия, 1983. 303 с.
2. Петлюк Ф.Б., Платонов В.М., Славинский

References:

1. Petlyuk F.B., Serafimov L.A. Multicomponent distillation. Theory and calculation. Moscow: Khimya Publ., 1983. 303 p. (in Russ.).
2. Petlyuk F.B., Platonov V.M., Slavinsky D.M.

Д.М. Термодинамически оптимальный способ разделения многокомпонентных смесей // Химическая промышленность. 1965. № 3. С. 206–211.

3. Kaibel B. Distillation – dividing wall columns. Encyclopaedia of Separation Sciences. Oxford: Elsevier Publ., 2007. P. 125–137.

4. Ivanova L.V., Timoshenko A.V. Use of columns with coupled heat and material flows in separation of multicomponent zeotropic mixtures // Theor. Found. Chem. Eng. 2005. V. 39. № 3. P. 246–249.

5. Тимошенко А.В., Ахапкина О.А., Матюшенкова Ю.В. Анализ эффективности использования комплексов с частично и полностью связанными тепловыми и материальными потоками в цгфу нефтехимических предприятий // Химическая промышленность сегодня. 2011. № 10. С. 43–51.

6. Анохина Е.А., Долматов Б.Б., Тимошенко А.В. Энергетическая эффективность экстрактивной ректификации смеси ацетон-хлороформ в сложной колонне с боковой секцией // Химическая технология. 2008. № 8. С. 402–407.

7. Анохина Е.А., Рудаков Д.Г., Тимошенко А.В. Энергетическая эффективность экстрактивной ректификации смеси изобутиловый спирт – изобутилацетат в зависимости от состава питания // Химическая технология. 2010. № 9. С. 549–556.

8. Анохина Е.А., Шлейникова Е.Л., Тимошенко А.В. Энергоэффективность комплексов с частично связанными тепловыми и материальными потоками в экстрактивной ректификации смеси метилацетат – хлороформ в зависимости от применяемого экстрактивного агента // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 2. С. 18–25.

9. Serafimov L.A., Frolkova A.K. Fundamental principle of concentration-field redistribution between separation regions as a basis for the design of technological systems // Theor. Found. Chem. Eng. 1997. V. 31. № 2. P. 159–166.

10. Brito R.R., Maciel M.R.W., Meirelles A.A. New extractive distillation configuration for separating binary azeotropic mixtures // The First European Congress on Chemical Engineering. Florence, Italy. May 4–7, 1997. V. 2. P. 1333–1336.

11. Анохина Е.А., Тимошенко А.В., Григорьева А.А. Способ обезвоживания этанола экстрактивной ректификацией с этиленгликолем: пат. 2454261 Рос. Федерация. № 2009118124; заявл. 14.05.2009; опубл. 27.06.2012, Бюл. № 18. 5 с.

12. Жаров В.Т., Серафимов Л.А. Физико-химические основы дистилляции и ректификации. Л.: Химия, 1975. 240 с.

13. Sargent R.W.H., Gaminibandara K. Optimum Design of Plate Distillation Columns. Optimization in Action. London: Dixon, L.W.C., Ed.; Academic Press, 1976. P. 267–273.

The thermodynamic optimal methods of separation of multicomponent mixtures // Khimicheskaya promyshlennost' (Chemical Industry). 1965. № 3. P. 206–211. (in Russ.).

3. Distillation – dividing wall columns. Encyclopaedia of Separation Sciences. Oxford: Elsevier Publ., 2007. P. 125–137.

4. Ivanova L.V., Timoshenko A.V. Use of columns with coupled heat and material flows in separation of multicomponent zeotropic mixtures // Theor. Found. Chem. Eng. 2005. V. 39. № 3. P. 246–249.

5. Timoshenko A.V., Akhapiina O.A., Matyushenkova Yu.V. Efficiency analysis of the sequences with partly and fully coupled heat and material flows in petrochemical plants // Khimicheskaya promyshlennost' segodnya (Chemical Industry Today). 2011. № 10. P. 43–51. (in Russ.).

6. Anokhina E.A., Dolmatov B.B., Timoshenko A.V. The energy efficiency of the extractive distillation acetone-chloroform mixture in a complex column with a side section // Khimicheskaya tekhnologiya (Chemical Engineering). 2008. V. 9. № 8. P. 402–407. (in Russ.).

7. Anokhina E.A., Rudakov D.G., Timoshenko A.V. Energy efficiency of the extractive distillation of the isobutyl alcohol-isobutyl acetate mixture depending on the feed composition // Khimicheskaya tekhnologiya (Chemical Engineering). 2010. V. 11. № 9. P. 549–556. (in Russ.).

8. Anokhina E.A., Shleynikova E.L., Timoshenko A.V. Energy efficiency of complexes with partially coupled thermally and material flows for extractive distillation of methyl acetate - chloroform mixture depending on entrainer // Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies). 2013. V. 8. № 2. P. 18–25. (in Russ.).

9. Serafimov L.A., Frolkova A.K. Fundamental principle of concentration-field redistribution between separation regions as a basis for the design of technological systems // Theor. Found. Chem. Eng. 1997. V. 31. № 2. P. 159–166.

10. Brito R.R., Maciel M.R.W., Meirelles A.A. New extractive distillation configuration for separating binary azeotropic mixtures // The First European Congress on Chemical Engineering. Florence, Italy. May 4–7, 1997. V. 2. P. 1333–1336.

11. Anokhina E.A., Timoshenko A.V., Grigorieva A.A. The method of ethanol dehydration by extractive rectification with ethylene glycol: Pat. 2454261 Russian Federation. № 2009118124; declared 14.05.2009; pubл. 27.06.2012, Bull № 18. 5 p. (in Russ.).

12. Zharov V.T., Serafimov L.A. Physicochemical basis of distillation and rectification. Leningrad: Khimiya Publ., 1975. 240 p. (in Russ.).

13. Sargent R.W.H., Gaminibandara K. Optimum Design of Plate Distillation Columns. Optimization in Action. London: Dixon, L.W.C., Ed.; Academic Press, 1976. P. 267–273.

14. Agrawal R. Synthesis of distillation column

14. Agrawal R. Synthesis of distillation column configurations for a multicomponent separation // *Ind. Eng. Chem. Res.* 1996. V. 35. P. 1059–1071.
15. Agrawal R. A method to draw fully thermally coupled distillation column configuration for multicomponent distillation // *Chem. Eng. Res. Des.* 2000. V. 78. № A3. P. 454–464.
16. Giridhar A., Agrawal R. Synthesis of distillation configurations. II: A search formulation for basic configurations // *Comp. Chem. Eng.* 2010. V. 34. P. 84–95.
17. Andrecovich M.J., Westerberg A.W. An MILP formulation for heat-integrated distillation sequence synthesis // *AIChE Journal*. 1985. V. 31. P. 1461–1474.
18. Yeomans H., Grossmann I.E. A systematic modeling framework of superstructure optimization in process synthesis // *Comput. Chem. Eng.* 1999. V. 23. P. 709–731.
19. Caballero J.A., Grossmann I.E. Generalized disjunctive programming model for the optimal synthesis of thermally linked distillation columns // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2001. V. 40. P. 2260–2274.
20. Caballero J.A., Grossmann I.E. Design of distillation sequences: from conventional to fully thermally coupled distillation systems // *Comp. Chem. Eng.* 2004. V. 28. P. 2307–2329.
21. Rong B.-G., Kraslawski A., Turunen I. Synthesis and optimal design of thermodynamically equivalent thermally coupled distillation systems // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004. V. 43. P. 5904–5915.
22. Rong B.-G., Turunen I. A new method for synthesis of thermodynamically equivalent structures for Petlyuk arrangement // *Chem. Eng. Res. Des.* 2006. V. 84. № A12. P. 1095–1116.
23. Rong B.-G., Turunen I. New heat integrated distillation configurations for Petlyuk arrangement // *Chem. Eng. Res. Des.* 2006. V. 84. № A12. P. 1117–1133.
24. Alcantara-Avila J.R., Cabrera-Ruiz J., Segovia-Hernandez J.G., Hernandez S., Rong B.-G. Controllability analysis of thermodynamically equivalent thermally coupled arrangements for quaternary distillations // *Chem. Eng. Res. Des.* 2008. V. 86. P. 23–37.
25. Errico M., Rong B.-G. Synthesis of new separation processes for bioethanol production by extractive distillation // *Sep. Purif. Technol.* 2012. V. 96. P. 58–67.
26. Errico M., Rong B.-G., Tola G., Spano M., Optimal synthesis of distillation systems for bioethanol separation. Part 2. Extractive distillation with complex columns // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2013. V. 52. P. 1620–1626.
27. Caballero J.A., Grossmann I.E. Structural considerations and modeling in the synthesis of heat integrated – thermally coupled distillation sequences // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2006. V. 45. P. 8454–8474.
28. Caballero J.A., Grossmann I.E. Synthesis of complex thermally coupled distillation systems including configurations for a multicomponent separation // *Ind. Eng. Chem. Res.* 1996. V. 35. P. 1059–1071.
29. Agrawal R. A method to draw fully thermally coupled distillation column configuration for multicomponent distillation // *Chem. Eng. Res. Des.* 2000. V. 78. № A3. P. 454–464.
30. Giridhar A., Agrawal R. Synthesis of distillation configurations. II: A search formulation for basic configurations // *Comp. Chem. Eng.* 2010. V. 34. P. 84–95.
31. Andrecovich M.J., Westerberg A.W. An MILP formulation for heat-integrated distillation sequence synthesis // *AIChE Journal*. 1985. V. 31. P. 1461–1474.
32. Yeomans H., Grossmann I.E. A systematic modeling framework of superstructure optimization in process synthesis // *Comput. Chem. Eng.* 1999. V. 23. P. 709–731.
33. Caballero J.A., Grossmann I.E. Generalized disjunctive programming model for the optimal synthesis of thermally linked distillation columns // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2001. V. 40. P. 2260–2274.
34. Caballero J.A., Grossmann I.E. Design of distillation sequences: from conventional to fully thermally coupled distillation systems // *Comp. Chem. Eng.* 2004. V. 28. P. 2307–2329.
35. Rong B.-G., Kraslawski A., Turunen I. Synthesis and optimal design of thermodynamically equivalent thermally coupled distillation systems // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004. V. 43. P. 5904–5915.
36. Rong B.-G., Turunen I. A new method for synthesis of thermodynamically equivalent structures for Petlyuk arrangement // *Chem. Eng. Res. Des.* 2006. V. 84. № A12. P. 1095–1116.
37. Rong B.-G., Turunen I. New heat integrated distillation configurations for Petlyuk arrangement // *Chem. Eng. Res. Des.* 2006. V. 84. № A12. P. 1117–1133.
38. Alcantara-Avila J.R., Cabrera-Ruiz J., Segovia-Hernandez J.G., Hernandez S., Rong B.-G. Controllability analysis of thermodynamically equivalent thermally coupled arrangements for quaternary distillations // *Chem. Eng. Res. Des.* 2008. V. 86. P. 23–37.
39. Errico M., Rong B.-G. Synthesis of new separation processes for bioethanol production by extractive distillation // *Sep. Purif. Technol.* 2012. V. 96. P. 58–67.
40. Errico M., Rong B.-G., Tola G., Spano M., Optimal synthesis of distillation systems for bioethanol separation. Part 2. Extractive distillation with complex columns // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2013. V. 52. P. 1620–1626.
41. Caballero J.A., Grossmann I.E. Structural considerations and modeling in the synthesis of heat integrated – thermally coupled distillation sequences // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2006. V. 45. P. 8454–8474.
42. Caballero J.A., Grossmann I.E. Synthesis of complex thermally coupled distillation systems including divided wall columns // *AIChE Journal*. 2013. V. 59.

divided wall columns // *AIChE Journal*. 2013. V. 59. № 4. P. 1139–1159.

29. Caballero J.A., Grossmann I.E. Optimal synthesis of thermally coupled distillation sequences using a novel MILP approach // *Comp. Chem. Eng.* 2014. V. 61. P. 118–135.

30. Wang X.-H., Li Yu-G., Hu Ya.-D., Wang Yu.-L. Synthesis of heat-integrated complex distillation systems via genetic programming // *Comput. Chem. Eng.* 2008. V. 32. P. 1908–1917.

31. Serafimov L.A., Mozzhukhin A.S., Naumenkova L.B. Determination of the number of variants of flow sheets for the rectification of n-component zeotropic mixtures // *Theor. Found. Chem. Eng.* 1993. V. 27. № 3. P. 292–295.

32. Timoshenko A.V., Serafimov L.A. Flowsheet synthesis strategy for irreversible zeotropic distillation // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2001. V. 35. № 6. P. 567–572.

33. Timoshenko A.V., Patkina O.D., Serafimov L.A. Synthesis of optimal distillation flowsheets consisting of columns with various numbers of sections // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2001. V. 35. № 5. P. 458–464.

34. Тимошенко А.В., Серафимов Л.А. Стратегия синтеза множества схем ректификации зеотропных смесей // *Химическая технология*. 2001. № 6. С. 36–43.

35. Timoshenko A.V., Anokhina E.A., Ivanova L.V. Extractive distillation systems involving complex columns with partially coupled heat and material flows // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2005. V. 39. № 5. P. 463–470.

36. Timoshenko A.V., Morgunov A.V., Anokhina E.A. Flowsheet synthesis for the extractive distillation of azeotropic mixtures in systems consisting of columns with partially coupled heat and material flows // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2007. V. 41. № 6. P. 845–850.

37. Ivanova L.V., Timoshenko A.V., Timofeev V.S. Synthesis of flowsheets for extractive distillation of azeotropic mixtures // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2005. V. 39. № 1. P. 16–23.

38. Timoshenko A.V., Anokhina E.A., Morgunov A.V., Rudakov D.G. Application of the partially thermally coupled distillation flowsheets for the extractive distillation of ternary azeotropic mixtures // *Chem. Eng. Res. Des.* 2015. V. 104. P. 139–155.

39. Serafimov L.A. Thermodynamic and topological analysis of heterogeneous equilibrium diagrams of multicomponent mixtures // *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2002. V. 76. № 8. P. 1211–1224.

40. Skvortsova M.I., Timoshenko A.V., Rudakov D.G. Synthesis of partially thermally coupled distillation flowsheets: zeotropic mixtures // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2011. V. 45. № 1. P. 99–107.

41. Skvortsova M.I., Timoshenko A.V., Rudakov D.G. Synthesis of partially thermally coupled extractive distillation flowsheets // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2011. V. 45. № 6. P. 842–857.

№ 4. P. 1139–1159.

29. Caballero J.A., Grossmann I.E. Optimal synthesis of thermally coupled distillation sequences using a novel MILP approach // *Comp. Chem. Eng.* 2014. V. 61. P. 118–135.

30. Wang X.-H., Li Yu-G., Hu Ya.-D., Wang Yu.-L. Synthesis of heat-integrated complex distillation systems via genetic programming // *Comput. Chem. Eng.* 2008. V. 32. P. 1908–1917.

31. Serafimov L.A., Mozzhukhin A.S., Naumenkova L.B. Determination of the number of variants of flow sheets for the rectification of n-component zeotropic mixtures // *Theor. Found. Chem. Eng.* 1993. V. 27. № 3. P. 292–295.

32. Timoshenko A.V., Serafimov L.A. Flowsheet synthesis strategy for irreversible zeotropic distillation // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2001. V. 35. № 6. P. 567–572.

33. Timoshenko A.V., Patkina O.D., Serafimov L.A. Synthesis of optimal distillation flowsheets consisting of columns with various numbers of sections // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2001. V. 35. № 5. P. 458–464.

34. Timoshenko A.V., Serafimov L.A. Synthesis strategy of the manifold of zeotropic mixtures distillation schemes // *Khimicheskaya tekhnologiya (Chemical Engineering)*. 2001. № 6. P. 36–43. (in Russ.).

35. Timoshenko A.V., Anokhina E.A., Ivanova L.V. Extractive distillation systems involving complex columns with partially coupled heat and material flows // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2005. V. 39. № 5. P. 463–470.

36. Timoshenko A.V., Morgunov A.V., Anokhina E.A. Flowsheet synthesis for the extractive distillation of azeotropic mixtures in systems consisting of columns with partially coupled heat and material flows // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2007. V. 41. № 6. P. 845–850.

37. Ivanova L.V., Timoshenko A.V., Timofeev V.S. Synthesis of flowsheets for extractive distillation of azeotropic mixtures // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2005. V. 39. № 1. P. 16–23.

38. Timoshenko A.V., Anokhina E.A., Morgunov A.V., and Rudakov D.G. Application of the partially thermally coupled distillation flowsheets for the extractive distillation of ternary azeotropic mixtures // *Chem. Eng. Res. Des.* 2015. V. 104. P. 139–155.

39. Serafimov L.A. Thermodynamic and topological analysis of heterogeneous equilibrium diagrams of multicomponent mixtures // *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2002. V. 76. № 8. P. 1211–1224.

40. Skvortsova M.I., Timoshenko A.V., Rudakov D.G. Synthesis of partially thermally coupled distillation flowsheets: zeotropic mixtures // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2011. V. 45. № 1. P. 99–107.

41. Skvortsova M.I., Timoshenko A.V., Rudakov D.G. Synthesis of partially thermally coupled extractive distillation flowsheets // *Theor. Found. Chem. Eng.* 2011. V. 45. № 6. P. 842–857.

Об авторах:

Анохина Елена Анатольевна, кандидат технических наук, доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Тимошенко Андрей Всеволодович, доктор технических наук, профессор кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About authors:

Elena A. Anokhina, Ph.D. (Engineering), Associate Professor, Chair of Chemistry and Technology of General Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

Andrey V. Timoshenko, Dr.Sc. (Engineering), Professor, Chair of Chemistry and Technology of General Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia).

ВЛИЯНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНУЮ РЕАКЦИЮ ЛЮМИНОЛ–ПЕРОКСИД ВОДОРОДА

Д.А. Ибрагимова¹, О.М. Камиль¹, Т.В. Янькова^{2,@}, Н.А. Яштулов¹, Н.К. Зайцев¹

¹Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва 119991, Россия

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

Хемилюминесцентная система люминол–пероксид водорода широко применяется в различных сферах: для создания диагностических систем, в химическом анализе, для исследования кинетики и механизма химических реакций, в качестве специальных и аварийных источников света, а также для наблюдения за живыми системами. Введение организованных молекулярных систем в реакционную смесь люминол–пероксид водорода может обеспечить возможность создания дополнительного канала управления хемилюминесцентными реакциями. В настоящей работе приведены ранее не описанные результаты исследования влияния катионных, анионных и неионогенных углеводородных поверхностно-активных веществ (бромид цетилтриметиламмония, децилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, тритон X-100) и перфторированных поверхностно-активных веществ (FT-135 и FT-248) на хемилюминесцентные системы люминол–пероксид водорода–гексацианоферрат(III) калия и люминол–пероксид водорода–сульфат меди(II). Установлено, что они сохраняют способность к хемилюминесценции в присутствии ПАВ. Интенсивность хемилюминесценции в присутствии катионных ПАВ несколько падает, в то время как добавление анионных ПАВ ее усиливает. Независимо от выбранного катализатора, введение ПАВ позволяет увеличить диапазон линейности зависимости интенсивности хемилюминесценции от его концентрации. Получены кинетические кривые нарастания и затухания хемилюминесценции в вышеуказанных системах. Определены константы скорости затухания хемилюминесценции в рамках модели кинетики первого порядка.

Ключевые слова: хемилюминесценция, мицеллярные системы, люминол, пероксид водорода, поверхностно-активные вещества (ПАВ), катионные, анионные, неионогенные ПАВ, перфторированные ПАВ.

THE EFFECT OF SURFACTANTS ON THE CHEMILUMINESCENT REACTION OF LUMINOL WITH HYDROGEN PEROXIDE

D.A. Ibragimova¹, O.M. Kamil¹, T.V. Yankova^{2,@}, N.A. Yashtulov¹, N.K. Zaitsev¹

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

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

@Corresponding author e-mail: yankovatatyana@yandex.ru

The luminol-hydrogen peroxide chemiluminescent system is widely used for the creation of diagnostic systems, for chemical analysis, for studying the kinetics and mechanisms of chemical reactions, for the creation of special and emergency light sources, and for monitoring living systems. However, the use of the luminol-hydrogen peroxide chemiluminescent system is limited by the fact that there are almost no ways of managing the reaction. The introduction of organized molecular systems into the luminol-hydrogen peroxide chemiluminescent system can create an additional channel for controlling chemiluminescent reactions. The luminol-hydrogen peroxide system was not previously studied in various classes of hydrocarbon and perfluorinated micellar solutions. This work was the first to study the effect of cationic, anionic and nonionic hydrocarbon

surface-active substances (cetyltrimethylammonium bromide, sodium decyl sulfate, sodium dodecyl sulfate, triton X 100) and perfluorinated surface-active substances (FT-135 and FT-248) on the chemiluminescent systems luminol-hydrogen peroxide-potassium hexacyanoferrate(III) and luminol-hydrogen peroxide-copper(II) sulphate. The systems retain the ability to chemiluminescence in the presence of a surfactant. Cationic surfactants lower the intensity of chemiluminescence, and anionic surfactants increase the intensity of chemiluminescence. The introduction of a surfactant into the system allows increasing the range of dependence of the chemiluminescence intensity on the catalyst concentration. Kinetic curves of the growth and decay of chemiluminescence were measured in the systems. The rate constants of the chemiluminescence decay were measured in the framework of the first-order kinetics model.

Keywords: chemiluminescence, micellar systems, luminol, hydrogen peroxide, cationic, anionic, nonanionic surface-active substances, perfluorinated surface-active substances.

Введение

Хемилюминесценция в настоящее время вызывает значительный интерес, обусловленный как чисто фундаментальными аспектами, так и возможностью практических приложений, в первую очередь, для создания новых средств диагностики [1, 2]. Хемилюминесцентные реакции широко используются в аналитических целях в промышленности, биологии, медицине, в области пищевого санитарного контроля [3, 4]. Исследователи имеют крайне ограниченные возможности управления хемилюминесцентными реакциями – практически только смешение реагентов и изменение температуры. Это препятствует созданию новых хемилюминесцентных диагностических систем с заданными свойствами, например, обладающих избирательностью действия. Таким образом разработка новых хемилюминесцентных диагностических систем является актуальной задачей.

Проведение хемилюминесцентных реакций в мицеллярной среде в принципе может дать следующие возможности управления хемилюминесцентными реакциями:

- ослабление влияния среды путем связывания (солюбилизации) мешающих компонентов аналитической матрицы или других примесей в гидрофобное ядро мицелл или с их концевыми группами (в том числе, имеется в виду разрушение клеточных мембран микроорганизмов);
- совмещение реагентов, растворимых в различных средах, возможность использовать в водном растворе компоненты, не растворимые в воде, например, активаторы хемилюминесценции (эффективно люминесцирующие вещества, способные служить акцепторами энергии электронного возбуждения для данной хемилюминесцентной реакции);
- разделение реагентов за счет эффекта компартиментализации, то есть исключение бимолекулярных процессов вследствие того, что в каждой мицелле оказывается не более одной молекулы реагента;
- управляемое разделение/соединение реагентов путем регулирования межфазной разностью потенциалов, существующей на границе мицелла/раствор;

• управляемое микроконцентрирование реагентов, продуктов и промежуточных соединений в мицеллярной фазе, создание высоких локальных концентраций реагентов и промежуточных соединений при обычных средних концентрациях реагентов в растворе.

В качестве модельной в настоящей работе выбрана реакция окисления гидразида 2-аминофталевой кислоты (далее люминола) пероксидом водорода. Хемилюминесцентные системы на основе люминола, обычно в сочетании с пероксидом водорода, изучены, по нашему мнению, наиболее подробно из всех известных хемилюминесцентных реакций и являются стандартными для проведения анализа различных веществ, например, остаточного активного хлора и АТФ [5]. Однако данная система, к сожалению, обладает высокой чувствительностью к микропримесям в матрицах различных анализируемых объектов, что отрицательно сказывается на воспроизводимости определений в практических условиях. Имеющиеся в литературе сведения о проведении хемилюминесцентных реакций в растворах мицеллообразующих поверхностно-активных веществ (ПАВ) носят отрывочный и неполный характер, хотя и свидетельствуют о влиянии на кинетику хемилюминесцентных реакций присутствия ПАВ. Так, Као, Вэнг и Лиу [6] использовали производное люминола L012 для определения активных форм кислорода в организме при диагностике таких заболеваний, как рак и ревматоидный артрит. L012 реагирует с активными формами кислорода, генерирует фотоны с длиной волны 460 нм, которые путем ферстеровского переноса энергии возбуждают люминесцентно-активные квантовые точки, обуславливающие усиление хемилюминесценции. С целью повышения стабильности квантовых точек путем предотвращения их коагуляции в систему вводили мицеллы. Люминесценция квантовых точек имеет максимум интенсивности при длине волны 800 нм, что позволяет излучению эффективно проходить через живые ткани и регистрироваться фотоприемником. Исследованы хемилюминесцентные

реакции окисления фталогидразидов – люминола и изолюминола – в присутствии природных циклодекстринов и некоторых ПАВ [7–9]. Установлено [7], что применение ПАВ (цетилтриметиламмоний бромид, ЦТАБ) приводит к стабилизации и усилению хемилюминесцентного сигнала в системе люминол–перманганат калия при определении L-тироксина. Авторы [7] полагают, что это обусловлено повышением растворимости L-тироксина и изменением диэлектрической проницаемости растворителя.

Изучена хемилюминесценция люминола, изолюминола и двух производных изолюминола в присутствии ионов кобальта(II) в циклодекстринах [8, 9]. По мнению авторов [8, 9], добавление циклодекстринов вызывает увеличение интенсивности хемилюминесценции вследствие стабилизации хемилюминесцентных молекул в гидрофобном ядре циклодекстринов. Продemonстрирована возможность определения с помощью хемилюминесцентной реакции люминол–пероксид водорода критической концентрации мицеллообразования (ККМ) ПАВ [10]. Замечено, что в точке ККМ наблюдается характерно выраженный эффект «разгорания» хемилюминесценции, природу которого авторам установить не удалось.

Следует заметить, что хемилюминесцентная реакция люминола с пероксидом водорода в присутствии ее типичных катализаторов гексацианоферрата(III) калия и сульфата меди(II) и с добавлением ПАВ, образующих мицеллы с различным знаком заряда, является наиболее изученной [11–16] и востребованной при проведении анализа на микробиологическую опасность [17–19].

Цель работы – определение закономерностей влияния мицеллярных растворов поверхностно-активных веществ различной природы на хемилюминесцентную систему люминол–пероксид водорода.

Экспериментальная часть

В качестве исходных реагентов в работе использовали: люминол (AppliChem, чистотой >95%); пероксид водорода (ХимМед, 32.5%-ный водный раствор); сульфат меди(II) 5-водный (ХимМед, «ч.д.а.»); гексацианоферрат(III) калия (ХимМед, «ч.»); додецилсульфат натрия (Sigma, 98.5%); цетилтриметиламмоний бромид (Sigma, 99%); Тритон X-100 (Panreac, «ч.»).

Эксперимент проводили следующим образом. Готовили смесь щелочного 0.1%-ного раствора люминола и 3%-ного водного раствора пероксида водорода в объемном соотношении 1:1 и выдерживали ее в течение 20 мин для насыщения раствора выделяющимся при смешении реагентов кислородом. Катионные, анионные и неионогенные углеводородные и перфторированные поверхностно-активные веще-

ства добавляли в концентрациях, соответствующих удвоенной критической концентрации мицеллообразования (ККМ) для каждого выбранного ПАВ. Далее 1 мл смеси помещали в фотоячейку хемилюминометра.

Для регистрации хемилюминесценции использовали хемилюминометр Эксперт-0010 (Эконикс-Эксперт, Россия). Фотоячейка представляла собою содержащую смешанный реагент пробирку, помещенную в полированный алюминиевый цилиндр, на дне которого находился фотоприемник – панель кремниевых лавинных фотодиодов диаметром 3 мм (твёрдотельный фотоэлектронный умножитель, ФЭУ). Внесение катализатора гексацианоферрата(III) калия и/или сульфата меди осуществляли с помощью разового шприца, которым прокалывали светонепроницаемую резиновую крышку фотоячейки (далее–септа)¹. При внесении катализатора наблюдали хемилюминесценцию, которую фиксировали с помощью штатного программного обеспечения хемилюминометра, обеспечивающего вывод на компьютер зависимости интенсивности света, попадающего на фотоприемник, от времени в виде графика и в виде таблицы, с разрешением 0.2 с.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 приведены полученные нами кинетические кривые, которые представляют собой зависимость интенсивности хемилюминесценции от времени после внесения катализатора, выраженные в условных единицах. Измерив площадь под кривой, можно найти интегральную интенсивность хемилюминесценции, которая необходима далее для сравнения хемилюминесцентных кривых. Стоит уточнить понятие «катализатор» применительно к реакции люминола с пероксидом водорода. Вещества, инициирующие хемилюминесцентную реакцию в смешанном реагенте, называют катализаторами только

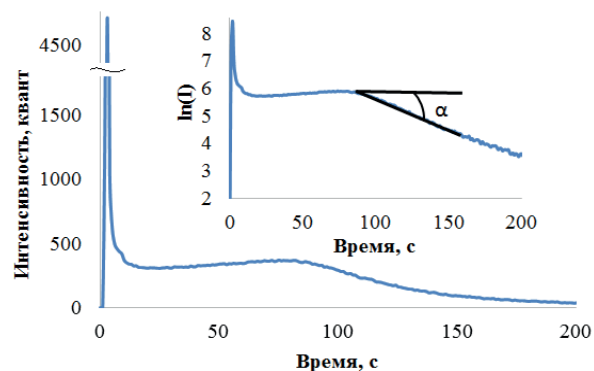


Рис. 1. Кинетическая кривая хемилюминесцентной реакции люминол–пероксид водорода–катализатор; на вставке – зависимость натурального логарифма интегральной интенсивности от времени.

¹Приготовленную реакционную систему, содержащую катализатор, можно использовать в течение 2 ч.

по традиции. В действительности они выступают в качестве реагентов и расходуются в ходе протекания реакции. Так как «катализатор» находится в недостатке, логично предположить, что реакция идет по псевдопервому порядку. Зависимость натурального логарифма интегральной интенсивности от времени

имеет линейный характер (рис. 1, вставка), что подтверждает данное предположение.

Константы скорости затухания реакции (t_{ga}) обобщены в таблице. Здесь же приведены результаты исследования влияния различных ПАВ на хемилюминесцентную систему люминол – пероксид водорода – катализатор.

Результаты исследования влияния различных ПАВ на хемилюминесцентную систему люминол – пероксид водорода – катализатор

ПАВ	Интенсивность, квант/с	Константа скорости затухания реакции, s^{-1}
Катализатор – $K_3[Fe(CN)_6]$ (0.250 г/дм ³)		
Без ПАВ	84×10^4	0.042
Катионный ПАВ (бромид цетилтриметиламмония)	13×10^4	0.017
Катионный ПАВ (FT-135)	26×10^4	0.019
Анионный ПАВ (додецилсульфат натрия)	109×10^4	0.053
Анионный ПАВ (FT-248)	145×10^4	0.056
Неионогенный ПАВ (Тритон X-100)	39×10^4	0.064
Катализатор – $CuSO_4$ (0.008 г/дм ³)		
Без ПАВ	13×10^3	0.034
Катионный ПАВ (бромид цетилтриметиламмония)	9×10^3	0.114
Анионный ПАВ (додецилсульфат натрия)	21×10^3	0.038
Неионогенный ПАВ (Тритон X-100)	15×10^3	0.058

Хемилюминесцентная система люминол–пероксид водорода–гексацианоферрат(III) калия. Изучение системы в присутствии катионных, анионных и неионогенных углеводородных и перфторированных поверхностно-активных веществ показало, что при добавлении к ЦТАБ наблюдается образование осадка. При этом, как видно из таблицы, происходит резкое снижение интегральной интенсивности. По-видимому, оно обусловлено образованием нерастворимой соли комплексного аниона $Fe(III)$ с четвертичным аммониевым катионом ПАВ, и, таким образом, катализатор не участвует в хемилюминесцентной реакции (рис. 2).

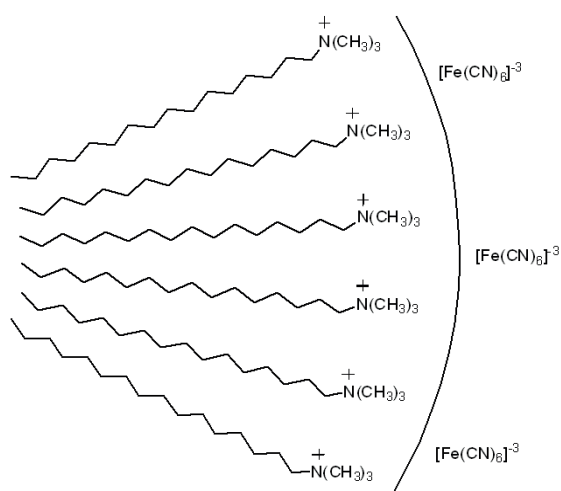


Рис. 2. Образование поверхностной соли гексацианоферрат(III)-иона с концевыми группами мицелл.

При внесении анионного углеводородного поверхностно-активного вещества додецилсульфата натрия в хемилюминесцентную систему люминол–пероксид водорода–гексацианоферрат(III) калия интегральная интенсивность возрастает (таблица). Причины такого «разгорания» пока не вполне ясны, но, возможно, присутствующие в воде микропримеси промежуточных электронно-возбужденных продуктов, которые вызывают дезактивацию, связываются додецилсульфатом.

Добавление перфторированных катионных (FT-135) и анионных (FT-248) ПАВ вызывает аналогичный эффект: катионный ПАВ уменьшает интегральную интенсивность, а анионный ПАВ – увеличивает (таблица).

Поскольку растворимость синглетного кислорода в неполярных перфторированных средах выше, чем в неполярных углеводородных, следовало ожидать значительного повышения хемилюминесцентного сигнала. Однако при переходе к растворам, содержащим мицеллы из перфторированных ПАВ, значительного увеличения интегральной интенсивности хемилюминесценции не наблюдалось. Это подтверждает общепринятое мнение, что данная реакция протекает без участия синглетного кислорода [5].

Внесение неионогенного поверхностно-активного вещества Тритон X-100 приводит к незначительному повышению интегральной интенсивности (таблица). Скорее всего, гексацианоферрат(III) не

образует поверхностную соль с мицеллами Тритона Х-100, и влияние ПАВ может быть связано с разделением реагентов.

Хемилюминесцентная система люминол–пероксид водорода–сульфат меди(II). Добавление катионного ПАВ (ЦТАБ) вызывает понижение интегральной интенсивности (таблица). Чтобы понять причину наблюдаемого эффекта, следует учесть, что в щелочной среде люминол находится в форме моноаниона, и происходит его связывание с концевыми группами положительно заряженной мицеллы ЦТАБ, а присутствие Cu(II) не оказывает влияния на хемилюминесценцию. При внесении анионного ПАВ (додецилсульфат натрия) наблюдается увеличение интегральной интенсивности (таблица). Так как поверхностная соль двухзарядного катиона меди с концевыми группами мицелл додецилсульфата растворима, то это практически не сказывается на величине хемилюминесцентного сигнала. Однако отрицательный заряд мицеллы влияет на локализованный в ней пероксид водорода, что приводит к увеличению сигнала.

При добавлении неионогенного ПАВ (Тритон Х-100) наблюдается небольшое увеличение интегральной интенсивности (таблица), что, по нашему мнению, также обусловлено разделением реагентов.

Литература / References:

1. Fletcher P., Andrew K., Calokerinos A., Forbes S., Worsfold P. Analytical applications of flow injection with chemiluminescence detection – a review // *Luminescence*. 2001. V. 16. № 16. P. 1–23.
2. Yamaguchi M., Yoshida H., Nohta H. Luminol-type chemiluminescence derivatization reagents for liquid chromatography and capillary electrophoresis // *J. Chromatography A*. 2002. V. 950. № 1. P. 1–19.
3. Meng L., Zi-Yue W., Chun-Yang Z. Recent advance in chemiluminescence assay and its biochemical applications // *Chin. J. Anal. Chem.* 2016. V. 44. № 12. P. 1934–1941.
4. Iranifam M. Revisiting flow-chemiluminescence techniques: Pharmaceutical analysis // *Luminescence*. 2013. V. 28. № 23 P. 798–820.
5. Christophe A. Marquette, Loïc J. Blum. Applications of the luminol chemiluminescent reaction in analytical chemistry // *Anal Bioanal Chem.* 2006. V. 385. P. 546–554.
6. Eun Sook Lee, Deepagan V.G., Dong Gil You, Jueun Jeon, Gi-Ra Yi, Jung Young Lee, Doo Sung Lee, Yung Doug Suh, Jae Hyung Park. Nanoparticles based on quantum dots and a luminol derivative implications for in vivo imaging of hydrogen peroxide by chemiluminescence resonance energy transfer // *Chem.*

Выводы

Измерены кинетические кривые нарастания и затухания хемилюминесценции в реакции люминол–пероксид водорода и определены константы скорости затухания хемилюминесценции в рамках кинетической модели первого порядка.

Выполнено сравнительное исследование влияния катионных, анионных и неионогенных углеводородных и перфторированных поверхностно-активных веществ на хемилюминесцентные системы люминол – пероксид водорода – гексацианоферрат(III) калия и люминол – пероксид водорода – сульфат меди(II). Установлено, что указанные системы сохраняют способность к хемилюминесценции в присутствии ПАВ. Показано, что в присутствии катионных углеводородного и перфторированного поверхностно-активных веществ интенсивность хемилюминесценции уменьшается. Добавление анионных углеводородных и перфторированных поверхностно-активных веществ к хемилюминесцентной системе люминол – пероксид водорода – катализатор вызывает увеличение интегральной интенсивности. Добавление неионогенных поверхностно-активных веществ сопровождается незначительным уменьшением интегральной интенсивности хемилюминесценции.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-03-00722 («Хемилюминесцентные реакции в организованных молекулярных системах»).

Comm. 2016. V. 52. № 22. P. 4132–4135.

7. Cao J., Wang H., Liu Y. Determination of l-thyroxine in pharmaceutical preparations by flow injection analysis with chemiluminescence detection based on the enhancement of the luminol– KMnO_4 reaction in a micellar medium // *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015. V. 140. № 140. P. 162–165.
8. Maeztu R., Tardajos G., Gonza'lez-Gaitano G. Natural cyclodextrins as efficient boosters of the chemiluminescence of luminol and isoluminol exploration of potential applications // *J. Phys. Chem. B*. 2010. V. 114. № 114 P. 2798–2806.
9. Maeztu R., Gonza'lez-Gaitano G., Tardajos G. Enhancement of the chemiluminescence of two isoluminol derivatives by nanoencapsulation with natural cyclodextrins // *J. Phys. Chem. B*. 2010. V. 114. № 32. P. 10541–10549.
10. Maeztu R., Gonza'lez-Gaitano G., Tardajos G., Stilbs P. Chemiluminescence of phthalhydrazide derivatives in organized media Interactions with surfactants and cyclodextrins // *J. Luminescence*. 2011. V. 131. № 4. P. 662–668.
11. Zhao D., Zhang G., Jiang T., Deng Z., Wu Y. Flow-injection chemiluminescence method for determination of critical micelle concentration of surfactants // *Int. J. Environm. Anal. Chem.* 2015. V. 95. № 11 P. 980–988.

12. Baxendale J.H. Pulse radiolysis study of the chemiluminescence from luminol. (5-Amino-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione) // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1. 1973. V. 69. P. 1665–1667.

13. Lind J., Merenyi G., Eriksen T.E. Chemiluminescence mechanism of cyclic hydrazides such as luminol in aqueous solutions // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 7655–7661.

14. Merenyi G., Lind J., Eriksen T.E. The reactivity of superoxide (O₂⁻) and its ability to induce chemiluminescence with luminol // Photochem. Photobiol. 1985. Vol. 41. P. 203–208.

15. Merenyi G., Lind J., Eriksen T.E. Nucleophilic addition to diazaquinones. Formation and breakdown of tetrahedral intermediates in relation to luminol chemiluminescence // J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 7716–7726.

16. Merenyi G., Lind J., Shen X., Eriksen T.E. Oxidation potential of luminol is the autooxidation of singlet organic molecules an outer-sphere electron transfer // J. Phys. Chem. B. 1990. V. 94. № 2. P. 748–752.

17. Михеева И.В., Трофимов С.И., Харитонов Ю.С. Микробиологическое исследование хемилюминесцентным экспресс-методом антропогенного загрязнения реки Сходня // Научные и образовательные

проблемы гражданской защиты. 2011. №1. С. 31–36.

Mikheeva I.V., Trofimov S.I., Kharitonova Y.S. Microbiological investigation by chemiluminescent express method of anthropogenic pollution of the Shodnya river // Nauchnie i obrazovatelnie problem gragdanskoj zashiti (Scientific and Educational Problems of Civil Protection). 2011. № 1. P. 31–36. (in Russ.)

18. ГОСТ Р 54354-2011. Мясо и мясные продукты. Общие требования и методы микробиологического анализа. Введ. 12.07.2011. М.: Стандартинформ, 2013. С. 42.

GOST R 54354-2011. Meat and meat products. General requirements and methods of microbiological analysis. Moscow: Standartinform, 2013. P. 42. (in Russ.).

19. Трофимов С.И. Экспрессный способ определения микробного загрязнения сыпучих и волокнистых органических продуктов и сыпучих минеральных материалов: пат. 2467313 Рос. Федерация. № 2011135862/15; заявл. 29.08.2011; опубл. 20.11.2012, Бюл. № 32. С. 5.

Trofimov S.I. Express method for the detection of microbial contamination of bulk and fibrous organic products and bulk mineral materials: Pat. 2467313 Ros. Federation. № 2011135862/15; appl. 29/08/2011; publ. 20.11.2012. (in Russ.).

Об авторах:

Ибрагимова Диана Ахмедовна, студентка кафедры аналитической химии имени И.П. Алимарина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Камиль Осамах Мохаммед, студент кафедры аналитической химии имени И.П. Алимарина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Янькова Татьяна Вячеславовна, аспирантка кафедры химической кинетики Химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1).

Яштулов Николай Андреевич, доктор химических наук, профессор кафедры энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Зайцев Николай Конкордиевич, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой энергетических технологий, систем и установок Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About authors:

Diana A. Ibragimova, Student, I.P. Alimarin Chair of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Osamah M. Kamil, Student, I.P. Alimarin Chair of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Tatyana V. Yankova, Postgraduate Student, Chair of Chemical Kinetics, Faculty of Chemistry, Lomonosov Moscow State University (1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia).

Nikolai A. Yashtulov, Dr.Sc. (Chemistry), Professor, Chair of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Nikolay K. Zaitsev, Dr.Sc. (Chemistry), Docent, Head of the Chair of Energy Technologies, Systems and Installations, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭТЕРИФИКАЦИИ ГЛИЦЕРИНСОДЕРЖАЩИХ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА БИОДИЗЕЛЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛАСТИФИЦИРУЮЩИХ КОМПОЗИЦИЙ

С.П. Сафронов, Е.А. Красных, С.В. Леванова[@]

Самарский государственный технический университет, г. Самара 443100, Россия

[@]Автор для переписки, e-mail: kinterm@samgtu.ru

В работе на модельных системах исследована кинетика каталитической этерификации глицерина бутановой кислотой. Определены порядки реакции по реагентам (бутановая кислота, глицерин), которые близки к единице. Показано что в областях концентрации катализатора более 0.1 моль/л, порядок по нему равен нулю. Оценено значение наблюдаемой энергии активации, которое составило 51.9±8.0 кДж/моль. Результаты эксперимента позволяют рекомендовать условия для создания технологии промышленной реализации процесса синтеза трибутирата глицерина, который может быть использован в качестве альтернативной нефталатной пластифицирующей композиции для изделий из ПВХ. Полученная кинетическая модель проверена на глицеринсодержащих отходах процесса синтеза биодизеля из возобновляемого сырья, что позволяет предложить способ утилизации побочных продуктов при производстве биотоплива с получением технически востребованного продукта для полимерной промышленности с высокой добавленной стоимостью.

Ключевые слова: глицерин, этерификация, бутановая кислота, кинетические исследования.

ASPECTS OF ESTERIFICATION PROCESS OF GLYCEROL-CONTAINING WASTE FROM BIODIESEL PRODUCTION FOR OBTAINING OF PLASTICIZING COMPOSITIONS

S.P. Safronov, E.L. Krasnykh, S.V. Levanova[@]

Samara State Technical University, Samara 443100, Russia

[@]Corresponding author e-mail: kinterm@samgtu.ru

Kinetics of catalytic esterification of glycerol with butanoic acid on model systems was studied. Reaction orders for the reactants (butanoic acid and glycerol) were determined. They are close to 1. It was shown that the reaction order with respect to the catalyst – orthophosphoric acid – in regions where its concentration is above 0.1 mol/l is equal to zero. The estimated value of activation energy is 51.9± 8.0 kJ/mol. The results of the experiment can be used to create an industrial technological process for the synthesis of glycerol tributyrate. This compound can be used as an alternative non-phthalate plasticizer for articles made of PVC. The obtained kinetic model was validated on glycerol-containing waste of the biodiesel synthesis from renewable raw materials. The recycling of the by-product in the biofuel production with obtaining plasticizing compositions for the polymer industry can be developed on the basis of the studies.

Keywords: glycerol, etherification, butanoic acid, kinetic study.

Введение

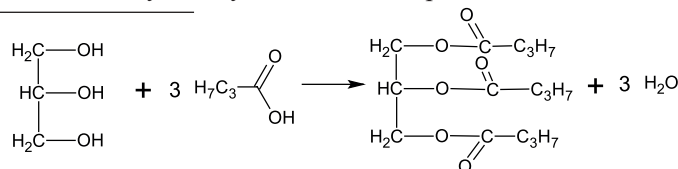
Традиционный процесс получения биодизеля путем метанолиза растительных масел в присутствии щелочных катализаторов стехиометрически приводит к образованию 150 кг глицерина на 1 тонну биодизеля [1]. В настоящее время объем глицерина-отхода оценивается в 1 млн. тонн в год [2]. Использо-

зование этого продукта для пищевой, парфюмерной и фармацевтической промышленности затруднено, ввиду остаточного содержания метанола и других компонентов сырья. Прямая продажа неочищенного глицерина экономически нецелесообразна в условиях низких цен на этот продукт и ограниченности сфер его применения [3, 4]. Необходимость в утили-

зации образующегося побочного продукта существенно увеличивает цену биотоплива [5]. Технологически простым и востребованным способом утилизации глицериновой фракции может стать производство на ее основе сложных эфиров глицерина и карбоновых кислот, которые найдут применение в качестве пластификаторов для ПВХ-композиций [6]. Учитывая наметившийся мировой тренд по замене существующих

фталатных пластификаторов и развитию «зеленых» технологий [7], триэфиры глицерина представляют интерес для полимерной промышленности.

Цель данной работы – изучение закономерностей реакции этерификации глицеринсодержащих продуктов бутановой кислотой до триглицеридов для разработки технологии производства пластификатора на основе отходов производства биодизеля.



Экспериментальная часть

Кинетические исследования реакции этерификации глицерина проводили в термостатированной системе с использованием глицерина, бутановой кислоты и толуола марки «х.ч.». В качестве катализатора использовали ортофосфорную кислоту, которая обеспечивает хороший баланс между скоростью и селективностью процесса.

Порядки по реагентам, константы скорости и наблюдаемую энергию активации определяли графическим (дифференциальным) методом по начальным скоростям [8, 9]. Динамику протекания реакции контролировали по кислотному числу, отбирая пробы реакционной массы в интервале времени 0–120 мин.

Для определения порядков реакции по реагентам использовали метод изоляции.

Результаты и их обсуждение

Динамику изменения концентрации ОН-групп глицерина отслеживали косвенно по расходу карбоновой кислоты.

Порядок по катализатору – ортофосфорной кислоте – определяли в следующих условиях:

- температура 140 °С;
- молярное соотношение глицерин/бутановая кислота = 1/3; ;
- $C_{\text{кат}} = 0.01; 0.02; 0.04; 0.08; 0.1; 0.15; 0.2; 0.3$ моль/л.

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение концентрации бутановой кислоты во времени, моль/л

Время, мин	Концентрация катализатора, моль/л							
	0.01	0.02	0.04	0.08	0.1	0.15	0.2	0.3
0	8.59	8.59	8.59	8.59	8.59	8.59	8.59	8.58
15	8.29	8.16	7.91	7.87	7.83	7.81	7.82	7.81
45	7.92	7.68	7.48	7.28	7.21	7.19	7.21	7.22
90	7.43	7.26	6.79	6.68	6.62	6.63	6.64	6.64
120	7.11	6.81	6.37	6.29	6.26	6.25	6.24	6.25

Из данных табл. 1 следует, что в диапазоне концентраций катализатора 0.1–0.3 моль/л изменения скорости не происходит, а, следовательно, порядок по катализатору в данных условиях равен нулю.

Для определения порядка реакции по ОН-группам глицерина была проведена серия опытов в следующих условиях:

- температура 140 °С.
- $C_{\text{кат}} = 0.1$ моль/л;
- начальная концентрация ОН-групп 0.24; 0.44; 0.56; 0.85 моль/л (при соотношении глицерин/кислота соответственно 1/70, 1/40, 1/30, 1/20 моль/моль).

Зависимость изменения концентрации ОН-групп от времени представлены на рис. 1. Как видно из рисунка, порядок реакции по глицерину близок к 1.

Для определения порядка реакции по бутановой кислоте исследования проводили при условиях:

- температура 140 °С;
- $C_{\text{кат}} = 0.1$ моль/л;
- начальная концентрация бутановой кислоты 1.2; 1.9; 3; 6 моль/л (при соотношении глицерин/кислота соответственно 9/1, 6/1, 3/1 1/1 моль/моль).

Результаты представлены на рис. 2. Порядок реакции по бутановой кислоте также близок к 1.

Определение энергии активации проводили по начальным скоростям в диапазоне температур 110–150 °С, при соотношении глицерин : бутановая кислота = 1:1, $C_{\text{кат}} = 0.1$ моль/л (рис. 3).

Полученное кинетическое уравнение для модельной системы имеет второй порядок:

$$r = 6242.9 \cdot \exp \frac{-51.9}{R \cdot T} \cdot [C_{\text{б.к.}}] \cdot [C_{\text{ОН}}] \quad (1)$$

Найденное значение энергии активации 51.9 ± 8.0 кДж/моль согласуется с данными работы [10], в которой были определены кинетические параметры реакции этерификации глицерина высшими изомерными кислотами (ВИК), олеиновой и стеариновой кислотами. На основании сравнительных дан-

ных (табл. 2) можно констатировать незначительную зависимость реакционной способности различных монокарбоновых кислот от числа атомов углерода в молекуле. Разветвленные структуры имеют большие значения энергии активации, по сравнению с линейными структурами, примерно на 20 кДж/моль.

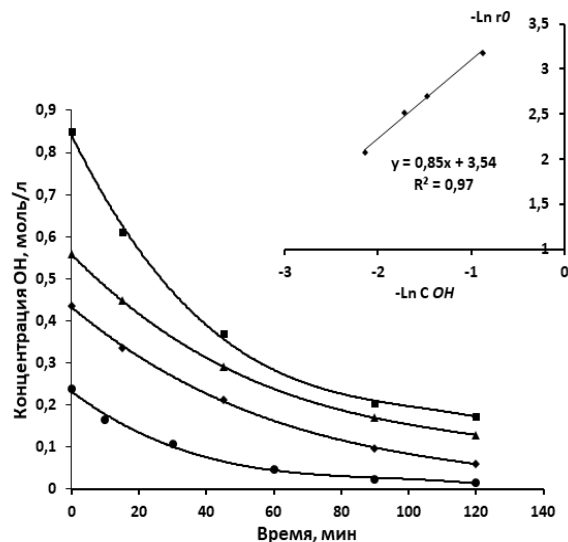


Рис. 1. Изменение концентрации ОН-групп глицерина во времени при разной начальной концентрации глицерина.
(На вкладке – зависимость логарифма начальной скорости от логарифма концентрации ОН-групп).

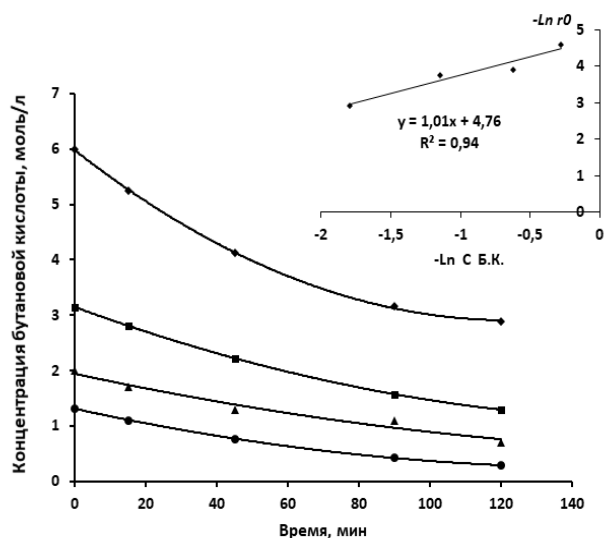


Рис. 2. Изменение концентрации бутановой кислоты во времени при разной ее начальной концентрации.
(На вкладке – зависимость логарифма начальной скорости от логарифма концентрации бутановой кислоты).

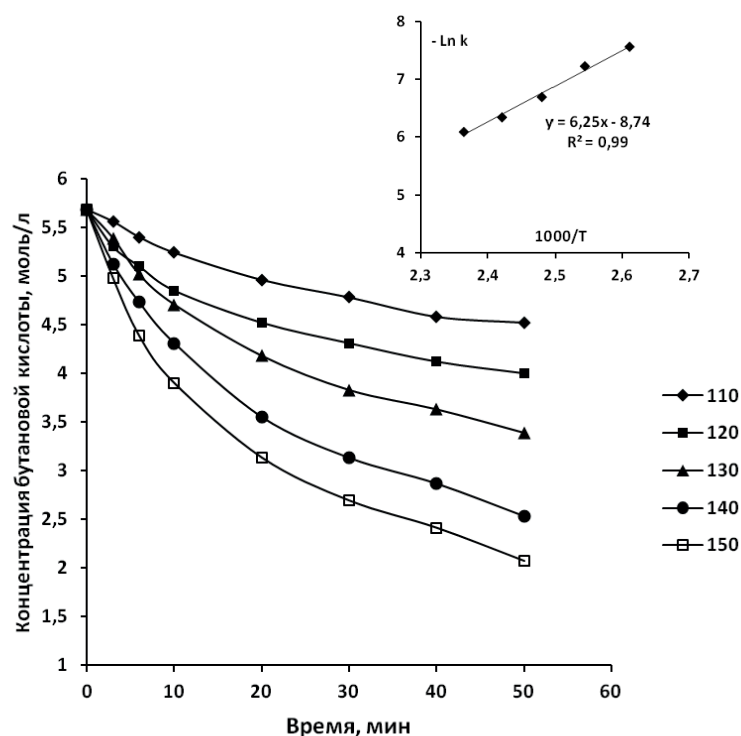


Рис. 3. Изменение концентрации бутановой кислоты во времени при разных температурах.

(На вкладке – температурная зависимость логарифма константы скорости).

Таблица 2. Кинетические параметры реакции этерификации глицерина монокарбоновыми кислотами, при мольном соотношении глицерин:карбоновая кислота = 1:1

Карбоновая кислота	Константа скорости реакции, л/моль·мин, при различных температурах				Энергия активации $E_{акт}$, кДж/моль
	185 °C	195 °C	205 °C	205 °C	
ВИК [10]	0.0017	0.0026	0.0039	0.0057	75.8
Олеиновая кислота [10]	130 °C	140 °C	150 °C	160 °C	57.5
	0.0012	0.0018	0.0027	0.0039	
Стеариновая кислота[10]	130 °C	140 °C	150 °C	160 °C	55.2
	0.0013	0.0020	0.0029	0.0042	
Бутановая кислота	120 °C	130 °C	140 °C	150 °C	51.9± 8.0
	0.0007	0.0014	0.0017	0.0023	

*ВИК (высшие изомерные кислоты) – α -разветвленные монокарбоновые кислоты $C_{10}-C_{22}$.

Проверку адекватности полученного уравнения проводили на реальной системе с использованием отхода производства биодизеля (процесса переэтерификации растительных масел). Согласно уравнению (1), через 5 часов конверсия глицерина должна составить около 90%, что и было подтверждено экспериментально. Сравнение расчетных и экспериментальных данных в диапазоне конверсии от 0 до 90% представлено на рис. 4.

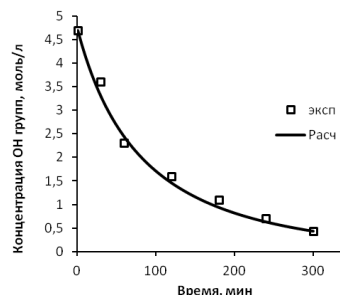


Рис. 4. Экспериментальные и расчетные данные расходования гидроксильных групп (при $C_{кат} = 0.1$ моль/л; температуре 110 °C и соотношении глицерин/кислота = 1: 4).

Заключение

Таким образом, взаимодействие глицерина с бутановой кислотой протекает по уравнению второго порядка. Концентрация катализатора в диапазоне 0.1–0.3 моль/л не оказывает влияния на скорость реакции. Полученное значение наблюдаемой энергии активации (51.9 ± 8.0 кДж/моль) соответствует литературным данным для аналогичных систем.

Использование в качестве сырья для процесса этерификации отхода производства биодизеля показало возможность промышленной реализации производства трибутирата глицерина, который может быть

использован в качестве альтернативной нефталатной пластифицирующей композиции для изделий из ПВХ.

Полученная кинетическая модель проверена на глицеринсодержащих отходах процесса синтеза биодизеля из возобновляемого сырья, что позволяет предложить способ утилизации побочных продуктов при производстве биотоплива с получением технически востребованного продукта для полимерной промышленности с высокой добавленной стоимостью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, номер проекта 17-08-00967_а.

Список литературы:

1. Thompson J.C., He B.B. Characterization of crude glycerol from biodiesel production from multiple feedstocks // Appl. Engin. in Agricul. 2006. V. 22(2). P. 261–265.
2. Nilles D. Combating the Glycerin Glut // Biodiesel Magazine. 2006. September. P. 5–7.
3. Ким С. Биодизель: От радужных перспектив к насущным проблемам // Химический журнал. 2007. Ноябрь С. 27–29.
4. Hejna A., Kosmela P., Formela K., Piszczek L., Haponiuk J. Potential applications of crude glycerol in polymer technology—Current state and perspectives // Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2016. V. 66. P. 449–475.
5. Khanday W.A., Okoye P.U., Hameed B.H. Biodiesel byproduct glycerol upgrading to glycerol carbonate over lithium–oil palm ash zeolite // Energy Conversion and Management. 2017. V. 151. P. 472–480.
6. Сафронов С.П., Красных Е.Л., Леванова С.В., Жабина А.А. Получение пластифицирующих композиций из возобновляемого растительного сырья // Химическая промышленность сегодня. 2013. № 9. С. 4–7.
7. Erythropel H.C., Shipley S., Börmann A., Nicell J.A., Maric M., Leask R.L. Designing green plasticizers: Influence of molecule geometry and alkyl chain length on the plasticizing effectiveness of diester plasticizers in PVC blends // Polymer. 2016. V. 89, P. 18–27.
8. Шмид Р., Сапунов В.Н. Неформальная кинетика. (Пер. с англ. З.Е. Самойловой. Под ред. И.П. Белецкой). М.: Мир, 1985. 264 с.
9. Глазко И.Л., Гурьянова О.П., Леванова С.В., Соколов А.Б. Кинетические характеристики получения сложных эфиров из отходов производства изопрена // Нефтехимия. 2010. Т. 50. № 5. С. 405–411.
10. Нафикова Р.Ф. Металлсодержащие добавки полифункционального действия для поливинилхлоридных композиций : автореф. дис. ... канд. техн. наук. Казань, 2009. 38 с.

References:

1. Thompson J.C., He B.B. Characterization of crude glycerol from biodiesel production from multiple feedstocks // Appl. Engin. in Agricul. 2006. V. 22(2). P. 261–265.
2. Nilles D. Combating the Glycerin Glut // Biodiesel Magazine. September. 2006. P. 5–7.
3. Kim S. Biodiesel: From bright prospects to the pressing problems // Khimicheskiy Zhurnal (Chemical Journal). 2007. November. P. 27–29. (in Russ.)
4. Hejna A., Kosmela P., Formela K., Piszczek L., Haponiuk J. Potential applications of crude glycerol in polymer technology—Current state and perspectives // Renewable and Sustainable Energy Reviews. 2016. V. 66. P. 449–475.
5. Khanday W.A., Okoye P.U., Hameed B.H. Biodiesel byproduct glycerol upgrading to glycerol carbonate over lithium–oil palm ash zeolite // Energy Conversion and Management 2017. V. 151. P. 472–480.
6. Safronov S.P., Krasnykh E.L., Levanova S.V., Zhabina A.A. Synthesis of plasticizing compositions from renewable resources // Himicheskaya promishlennost' segodna (Chemical Industry today). 2013. № 9. P. 4–7. (in Russ.)
7. Erythropel H.C., Shipley S., Börmann A., Nicell J.A., Maric M., Leask R.L. Designing green plasticizers: Influence of molecule geometry and alkyl chain length on the plasticizing effectiveness of diester plasticizers in PVC blends // Polymer. 2016. V. 89. P. 18–27.
8. Shmid R., Sapunov V.N. Non-Formal kinetics / Transl. from Engl. by Z.E. Samoilova, ed. by I.P. Beletskaya. Moscow: Mir Publ., 1985. 264 p. (in Russ.)
9. Glazko I.L., Guryanova O.P., Levanova S.V., Sokolov A.B. Kinetic characteristics of obtaining esters of waste production of isoprene // Neftehimiya (Petrochemistry). 2010. V. 50, № 5. P. 405–411. (in Russ.)
10. Nafikova R.F. Metal-containing polyfunctional additives steps for polyvinylchloride compositions : abstract of diss. ... Ph.D. (Engineering). Kazan, 2009. 38 p.

Об авторах:

Сафронов Сергей Петрович, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244).

Красных Евгений Леонидович, доктор химических наук, заведующий кафедрой «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244).

Леванова Светлана Васильевна, доктор химических наук, профессор кафедры «Технология органического и нефтехимического синтеза» ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» (443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244).

About authors:

Sergey P. Safronov, Ph.D. (Chemistry), Chair of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya Str., Samara, Russia, 443100).

Eugene L. Krasnukh, Dr.Sc. (Chemistry) Head of Chair of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya Str., Samara, Russia, 443100).

Svetlana V. Levanova, Dr.Sc. (Chemistry), Professor, Chair of Technology of Organic and Petrochemical Synthesis, Samara State Technical University (244, Molodogvardeyskaya Str., Samara, Russia, 443100).

УДК (54.061 + 546.05 + 546.06) : (546.774 + 546.719)

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСУЛЬФИДА РЕНИЯ(IV)

**А.М. Ионов¹, М.Р. Кобрин^{2,@}, Р.Н. Можчилъ¹, А.С. Сигов²,
Ю.В. Сыров², В.В. Фомичев²**

¹Институт физики твердого тела Российской академии наук,
Черноголовка, Московская область 142432, Россия

²Московский технологический университет, Москва 119571, Россия

@Автор для переписки, e-mail: kobrin92@ya.ru

Синтез и исследование халькогенидов переходных элементов в низких степенях окисления открывают широкие перспективы для развития фундаментальных проблем физики конденсированного состояния и создания новых функциональных материалов электронной техники. Особый интерес представляют дихалькогениды переходных металлов состава MX_2 , где M – Mo, W, Re; X – S, Se, Te, которые находят применение в устройствах оптоэлектроники, радиофотоники, в лазерной физике, технике связи и т.д. В настоящей работе выполнен анализ литературных данных по синтезу и исследованию сульфидов переходных элементов вышеуказанного состава. Предложен и реализован способ прямого высокотемпературного синтеза ReS_2 из исходных элементов. Полученное соединение идентифицировано методами рентгенофазового анализа, рентгенофотоэлектронной и ИК-спектроскопии. Показано, что оно кристаллизуется в структурном типе CdI_2 , и рений присутствует в синтезированном дисульфиде в степени окисления +4. На основании анализа ИК-спектров в длинноволновой области сделан вывод, что структура дисульфида рения характеризуется уменьшением угла при мостиковом атоме рения по сравнению с дисульфидом молибдена. Это приводит к деформации и сжатию слоев, формирующих кристаллическую структуру.

Ключевые слова: рений, молибден, дисульфиды, рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия, инфракрасная спектроскопия.

SYNTHESIS AND STUDY OF RHENIUM(IV) DISULPHIDE

A.M. Ionov¹, M.R. Kobrin^{2,@}, R.N. Mozhchil¹, A.S. Sigov², Yu.V. Syrov², V.V. Fomichev²

¹Institute of Solid State Physics RAS, Chernogolovka, Moscow region 142432, Russia

²Moscow Technological University, Moscow 119571, Russia

@Corresponding author e-mail: kobrin92@ya.ru

Synthesis and study of complex chalcogenides in the low oxidation state opens unexpected new opportunities of studying some fundamental problems of condensed matter physics. Dichalcogenides of transition metals, i.e., compounds with the general formula MX_2 , where M is molybdenum, tungsten, rhenium etc., and X is sulphur, selenium or tellurium, are especially interesting. These dichalcogenides find applications in optoelectronic devices, radiophotonics, in laser physics, communication technology, etc. This study contains a survey of literature concerning the synthesis of sulphides of transition

elements from different groups of the Periodic table in low oxidation states. A method of direct high-temperature synthesis of ReS_2 from source components has been proposed and implemented. The synthesized compound was identified by the X-ray fluorescence, method of photoelectron spectroscopy and IR absorption spectroscopy. We show that rhenium(IV) disulphide crystallizes in CdI_2 structural type. X-ray photoelectron spectroscopy shows that rhenium in the oxidation state of four is present. IR spectrum shows that rhenium(IV) disulphide structure in contrast to molybdenum(IV) disulphide is characterized by a greater deformation of the layers forming the crystal structure.

Keywords: rhenium, molybdenum, disulphides, X-ray photoelectron spectroscopy, infrared spectroscopy.

Введение

Халькогениды переходных элементов в низких степенях окисления представляют собой относительно мало исследованный класс соединений. Анализ литературы показывает, что большее внимание уделяется сульфидам [1–5]. При этом синтез и исследования выполнены, как правило, для простых соединений. Данные для двойных или более сложных халькогенидов крайне ограничены. В то же время халькогениды переходных металлов перспективны и с точки зрения развития общих кристаллохимических представлений, и в плане возможности их практического использования в качестве функциональных материалов электронной техники. В частности, известно, что они, как правило, имеют полупроводниковую природу проводимости и, наряду с этим, проявляют важные физико-химические свойства – сегнетоэлектрические, каталитические, оптические, обладают запрещенной зоной перестраиваемой ширины [5–11].

Основным методом синтеза простых халькогенидов переходных элементов в низких степенях окисления является непосредственное взаимодействие порошков металлов с элементарной серой. Таким способом получены, например, Sc_2S_3 , Sc_2Te_3 [12], Zr_2S [13], CrTe , CrSe [1] и NbS [6]. Гидротермальным методом (исходными компонентами служили $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.005 M), $\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.01 M), $\text{Na}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.02 M), деионизированная вода и ПАВ) синтезирован WS_2 [8]. Из раствора молибдата аммония, лимонной кислоты, гидрата гидразина и тиосульфата натрия получен MoS_2 в виде тонкой пленки [7]. С помощью газотранспортной реакции выделены MnS , MnSe [14].

Как показал анализ литературы, значительное внимание уделяется дисульфидам молибдена и вольфрама в виде тонких пленок [15–19] и наночастиц [20, 21], в которых наблюдается генерация второй гармоники излучения [9, 22–24]. Однако исчерпывающего физико-химического исследования полученных фаз, как правило, не проводилось.

Ранее дисульфид рения был синтезирован с помощью газотранспортной реакции [25–28], из ReO_3

спеканием с серой в вакуумированной кварцевой трубке [29] и из $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ в автоклаве [15].

Цель настоящей работы – синтез дисульфида рения контактным спеканием порошков металлического рения и элементарной серы, а также выявление особенностей строения дисульфида рения в сравнении с дисульфидом молибдена на основе анализа их рентгенофотозлектронных и колебательных ИК-спектров поглощения.

Экспериментальная часть

В работе использовали: рений металлический порошок с содержанием не менее 99.9% рения (ГОСТ 25278.16-87), серу элементарную (производитель «Компонент-реактив», ос.ч., ТУ 3-304-10), дисульфид молибдена (производство «Спец Металл Мастер», ТУ 48-19-133-90). ReO_3 получали, как описано в [30].

Для синтеза дисульфида рения 0.744 г металлического рения и 0.282 г серы элементарной помещали в кварцевую ампулу, создавали в ней вакуум (давление 10^{-5} атм), запаивали и помещали в муфельную печь. Чтобы не допустить образования сульфида рения в высокой степени окисления, серу брали в 10% недостатке по отношению к стехиометрии. Синтез проводили в следующем режиме: в течение 5 ч ампулу с реакционной смесью постепенно нагревали до температуры 1000 °C и затем 20 ч выдерживали при указанной температуре. После спекания ампулу с образцом охлаждали в печи в течение суток. По окончании синтеза из ампулы извлекали порошок серого цвета. Выход продукта по сере – практически количественный.

Рентгенофазовый анализ (РФА) выполняли на порошковом дифрактометре Shimadzu XRD-600 (CuK_α -излучение, графитовый монохроматор). Для идентификации фаз использовали картотеку ICDD – JCPDS. ИК-спектры поглощения образцов дисульфидов в виде суспензии в вазелиновом масле между пластинами полиэтилена высокой плотности записывали на Фурье-спектрометре EQUINOX 55 Bruker (Германия). Исследования электронной структуры

и состава методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС) проводили на электронном спектрометре Kratos AXIS Ultra DLD (Kratos Analytical, Великобритания) с монохроматизированным рентгеновским источником Al K α ($h\nu = 1486.6$ эВ, энергетическое разрешение 0.5 эВ).

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 приведена рентгенограмма образца сульфида рения, полученного прямым взаимодействием металлического рения и элементарной серы. Она содержит отражения, соответствующие рентгенограмме синтезированного в работе [11] путем проведения газотранспортной реакции дисульфида рения. Полученные параметры элементарной ячейки

составляют: $a = 6.345$; $b = 6.439$; $c = 12.614$ Å, что хорошо согласуется с данными из базы JCPDS под номером 89-0341 (параметры элементарной ячейки: $a = 6.352$; $b = 6.446$; $c = 12.779$ Å). Очевидно (рис. 1), что рентгенограмма содержит также отражения, отвечающие металлическому рению. По нашему мнению, примесь металлического рения в конечном продукте не окажет существенного влияния на дальнейшее физико-химическое исследование основной фазы. Опираясь на результаты известных исследований [26] и полученные нами данные, можно с полным основанием утверждать, что полученная фаза структурно близка дисульфиду молибдена, для которого параметры элементарной ячейки: $a = 5.645(4)$; $b = 12.107(11)$; $c = 11.797(10)$ Å (структурный тип CdI $_2$).

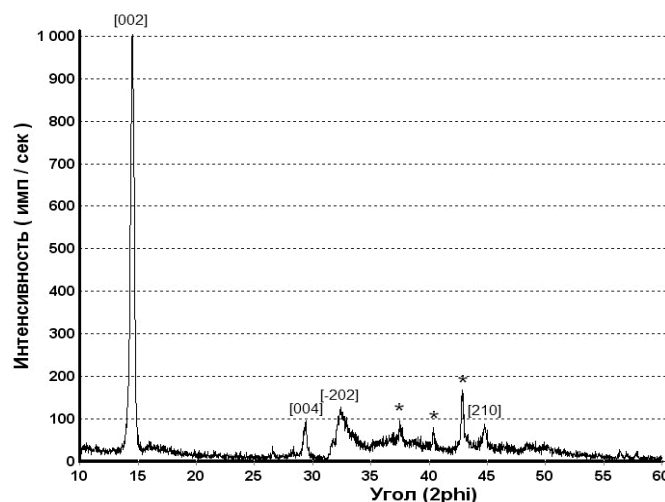


Рис. 1. Рентгенограмма сульфида рения (знаком * отмечены линии металлического рения).

Обзорный рентгенофотоэлектронный спектр синтезированного дисульфида рения и математическое разложение представлены на рис. 2 и 3. Присутствующий в РФЭС дублет Re4f с энергией связи 42.15 эВ характерен для соединений рения(IV). Следует обратить внимание на то, что в данном спектре, как и в спектрах других исследованных соединений, наблюдаются линии связей углерода и кислорода, свидетельствующие о наличии в образцах примесей этих элементов,

что является характерным признаком всех образцов *ex situ*. Заметим, что указанные примеси практически полностью удаляются при ионной бомбардировке (рис. 4, 5). Интенсивность линии, отвечающей связи Re–S в ReS $_2$, уменьшается, и после травления появляется линия Re4f $_{7/2}$ при 40.9 эВ (рис. 4). Если до травления относительная концентрация рения и серы в ReS $_2$ была близка к мольному отношению 1:2, то после травления она составила примерно 2:1.

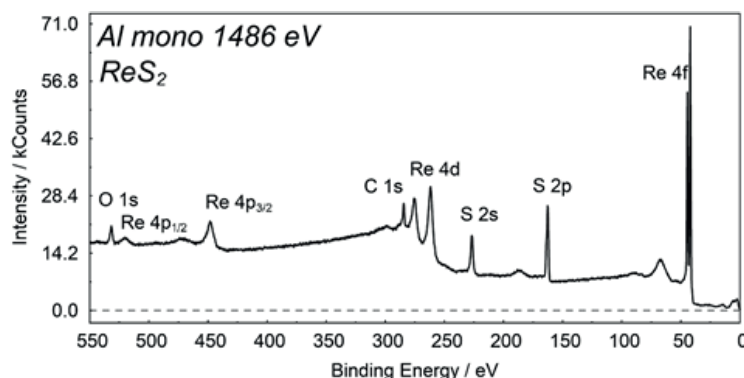


Рис. 2. Рентгенофотоэлектронный спектр дисульфида рения.

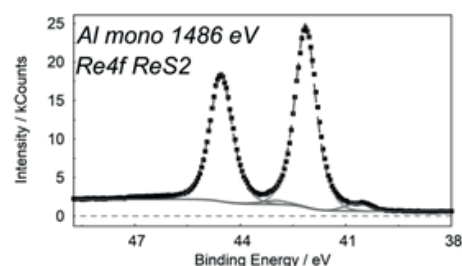


Рис. 3. Математическое разложение области Re4f спектра дисульфида рения.

Чтобы убедиться в отсутствии в полученном нами дисульфиде рения примесей оксида ReO_3 , мы специально синтезировали оксид рения(VI) и записа-

ли его рентгенофотоэлектронный спектр. Он приведен на рис. 6, а математическое разложение области $\text{Re}4f$ дано на рис. 7.

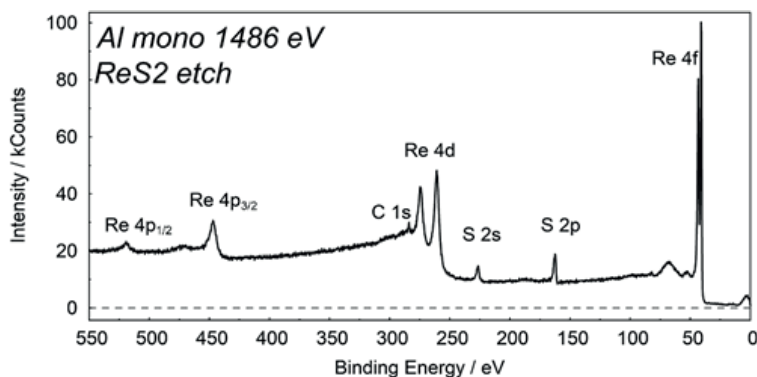


Рис. 4. Рентгенофотоэлектронный спектр дисульфида рения, полученный после ионного травления.

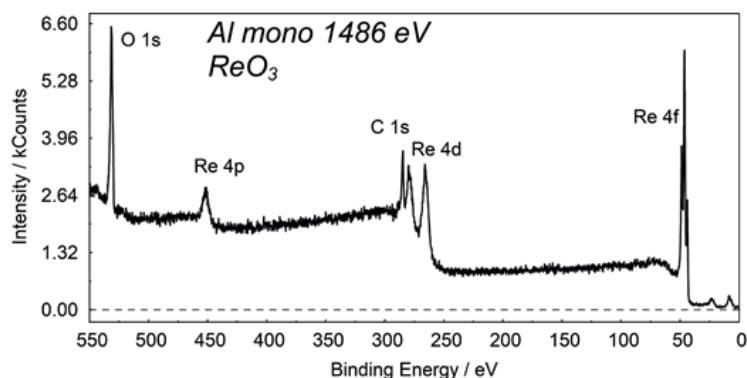


Рис. 6. Обзорный рентгенофотоэлектронный спектр оксида рения(VI).

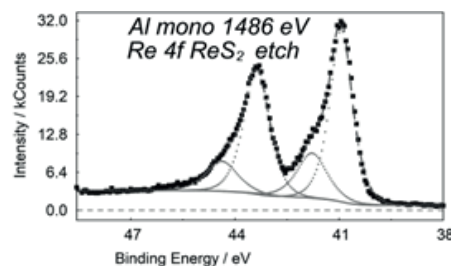


Рис. 5. Математическое разложение области $\text{Re}4f$ спектра образца дисульфида рения после ионного травления.

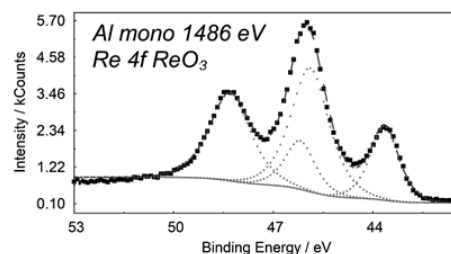


Рис. 7. Математическое разложение спектра $\text{Re}4f$ оксида рения(VI).

Эnergии связи электронов и соотношения элементов по данным рентгеновских фотоэлектронных спектров

Соединение	Элемент	Энергия связи, эВ	Соотношение элементов по данным РФЭС, %
ReO_3	Re	46.3/43.9	24 (73/27)
	O	531.5	76
ReS_2	Re	42.2	36.4
	S	162.7	63.6
ReS_2 травленный	Re	41	63.5
	S	162.3	36.5
MoS_2	Mo	229.5	33.3
	S	162.3	66.7

Математическое разложение спектра области $\text{Re}4f$ (рис. 7) для образца ReO_3 , введенного *ex situ*, продемонстрировало наличие двух дублетов, что свидетельствует о двух состояниях окисления рения (в случае единственного состояния данная линия должна быть представлена одним дублетом). Дублет с энергией связи $\text{Re}4f_{7/2}$ 46.3 эВ отвечает рению(VI), а дублет при 43.9 эВ соответствует рению с меньшей степенью окисления. Последнее, видимо, связано с поверхностными загрязнениями. Область спектра, содержащая линии кислорода, недостаточно информативна, поэтому не представляла особого интереса.

Обобщая полученные данные, можно заключить,

что полученная для дисульфида рения энергия связи $\text{Re}4f_{7/2}$, равная 42.2 эВ, выше, чем для металлического рения (40.6 эВ), и ниже, чем для ReO_3 (43.4 и 45.6 эВ). Следовательно, степень окисления рения в синтезированном дисульфиде +4.

В РФЭС дисульфида молибдена, полученном для сравнения, в области $\text{Mo}3d$, снятой с высоким разрешением, также имеет место одиночный дублет молибдена $\text{Mo}3d$, отношение молибдена к сере в образце, согласно приведенным данным, составляет 1:2 (рис. 8, 9). Важно подчеркнуть, что энергия связи $\text{S}2p$ для дисульфида рения и дисульфида молибдена имеет практически одинаковые значения.

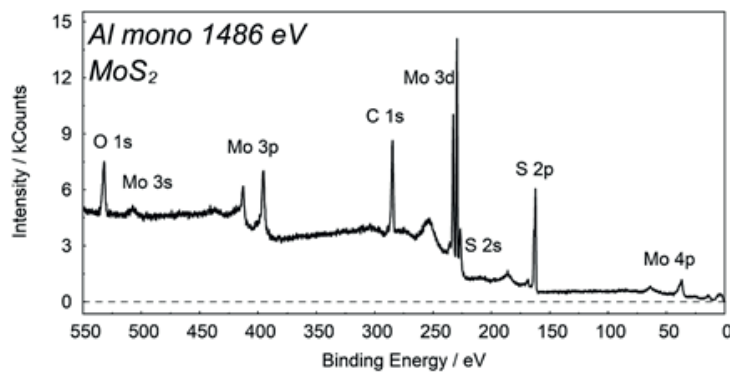


Рис. 8. Обзорный рентгенофотоэлектронный спектр дисульфида молибдена.

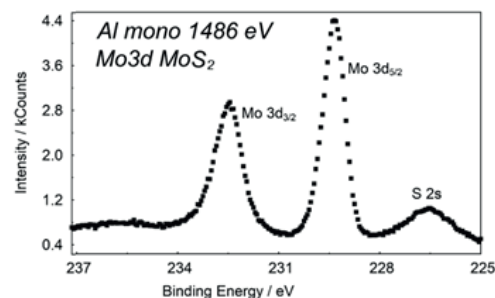


Рис. 9. Рентгенофотоэлектронный спектр области Mo3d дисульфида молибдена.

Энергии связи электронов по данным РФЭС и примерный состав соединений приведены в таблице.

Подытоживая вышесказанное, можно утверждать, что в ходе прямого высокотемпературного синтеза с использованием в качестве исходных компонентов металлического рения и элементарной серы получен сульфид рения(IV). Энергии связи S2p в дисульфидах рения и молибдена близки, а энергии связи рений–сера близки энергиям связи молибден–сера в дисульфиде молибдена. Отсюда логично сделать вывод, что изменения в колебательном спектре при переходе от дисульфида молибдена к дисульфиду рения будут определяться главным образом не динамическими факторами, а кинематическими. Последнее очевидно и в силу того, что атомная масса рения вдвое превосходит массу молибдена.

Строение дисульфида рения было предметом исследований, начиная с 1931 г. [31], причем, несмотря на несущественные расхождения в деталях, все авторы сходятся в определении слоистой структуры вещества. Известны работы, описывающие строение ReS_2 как искаженную структуру CdI_2 в рамках триклинной сингонии, пр.гр. $P\bar{1}$ ($z = 8$) [32].

Теоретико-групповой анализ колебаний кристаллов со структурой CdI_2 (фактор-группа D_{6h} про-

странственной группы кристалла, две формульные единицы в примитивной ячейке, атомы металла занимают позиции с симметрией D_{3h} , симметрия положений атомов кислорода C_{3v}) дает следующее распределение колебательных мод по неприводимым представлениям фактор-группы пространственной группы кристалла:

$$\Gamma_{\text{кол.}} = A_{1g} + 2B_{1g} + E_{1g} + 2E_{2g} + A_{2u} + B_{2u} + E_{1u} + E_{2u},$$

из которых в ИК-спектре поглощения должны быть активны 3 моды, отвечающие неприводимым представлениям типа $A_{2u} + E_{1u} + E_{2u}$.

В случае реализации структуры, описанной в [27], все атомы занимают общие положения, и распределение колебательных мод должно быть следующее:

$$\Gamma_{\text{кол.}} = 36 A_g + 33 A_u,$$

что предполагает активность в ИК-спектре тридцати трех мод.

В измеренных спектрах (рис. 10) наблюдается до тридцати полос поглощения в интервале $700\text{--}50\text{ см}^{-1}$, что вполне согласуется с последними рентгеновскими данными.

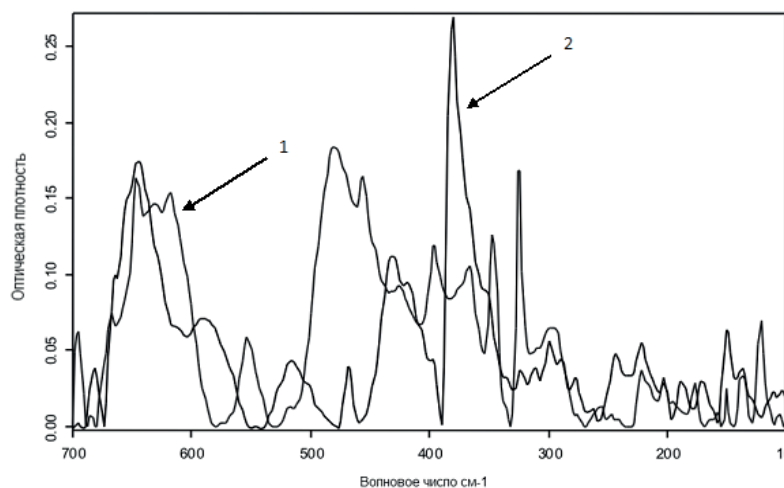


Рис. 10. ИК-спектр поглощения дисульфида рения (1) и дисульфида молибдена (2).

Ранее [33] на базе анализа колебательных спектров сложных молибдатов и вольфраматов с кристаллическими структурами, характеризующимися различной степенью и способами конденсации координационных полиэдров, была установлена следующая последовательность частот валентных колебаний молибден (вольфрам) – кислородных систем: ν асимметричных колебаний мостиковых М–О–М группировок $>$ ν колебаний концевых М–О связей $>$ ν симметричных колебаний М–О–М группировок. Увеличение межатомных расстояний М–О сопровождается понижением частот колебаний мостиковых группировок, а уменьшение валентных углов при мостиковых атомах кислорода приводит к понижению частот их асимметричных колебаний и повышению частот симметричных. Эти закономерности должны соблюдаться и в колебательных спектрах сульфидов тяжелых переходных элементов.

Анализ полученных спектров показывает, что определенные группы полос меняют свое положение при переходе от MoS_2 к ReS_2 . Так, если высокочастотные полосы поглощения сохраняют свое по-

ложение в области $700\text{--}600\text{ см}^{-1}$, то заметно растут частоты группы полос в области $575\text{--}400\text{ см}^{-1}$. В длинноволновой области (ниже 400 см^{-1}) наблюдается сдвиг ряда полос в область более низких частот. Это позволяет предположить, что при переходе от дисульфида молибдена к дисульфиду рения происходит уменьшение валентных углов при мостиковых атомах серы и сжатие, «гофрирование» слоистой структуры: симметрия позиций всех атомов понижается.

Таким образом, прямым высокотемпературным синтезом из исходных элементов получен дисульфид рения(IV), кристаллизующийся в структуре, производной от структуры CdI_2 . Из рассмотрения ИК-спектров дисульфида рения можно предположить большую, по сравнению с дисульфидом молибдена, деформацию слоев, формирующих кристаллическую структуру, и «гофрирование» слоистой структуры.

В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования Московского технологического университета.

Список литературы / References:

- Goswami A., Nikam P.S. A study of vacuum-deposited films of CrTe and CrSe on single crystals // *Thin Solid Films*. 1972. V. 11. P. 353–364.
- White J.G., Dismukes J.P. Rare earth sesquiselenides and sesquitellurides with the Sc_2S_3 structure // *Inorg. Chem*. 1965. V. 4. № 7. P. 970–973.
- Franzen H.F., Smeggi J., Conard B.R. The group IV di-transition metal sulfides and selenides // *Mat. Res. Bull.* 1967. V. 2. № 12. P. 1087–1092.
- Tsubakava I. On the magnetic properties of vanadium sulfide and selenide // *J. Phys. Soc.* 1959. V. 14. № 2. P. 196–198.
- Szuskiewicz W., Dynowska E., Witkowska B. Spin-wave measurements on hexagonal MnTe of NiAs-type structure by inelastic neutron scattering // *Phys. Rev. B*. 2006. V. 73. P. 1–7.
- Narayan P.B.V., Finnore D.K. Superconductivity in the niobium and scandium monosulfide systems at pressure up to 20 kbar // *J. Less-Common Metals*. 1978. V. 61. P. 231–235.
- Sathe D.J., Chate P.A., Sargar S.B., Kite S.V., Sande Z.D. Properties of chemically-deposited nanocrystalline MoS_2 thin films // *J. Mater. Sci: Mater. Electron*. 2015. V. 27. № 4. P. 3833–3838.
- Cao S., Liu T., Hussain S., Zeng W., Pan F., Peng X. Synthesis and characterization of novel chrysanthemum-like tungsten disulfide (WS_2) nanostructure: Structure, growth and optical absorption property // *J. Mater. Sci: Mater. Electron*. 2015. V. 26. P. 809–814.
- Sun J., Gu Y.-J., Lei D., Lau S.P. Mechanistic understanding of excitation correlated nonlinear optical properties in MoS nano sheets and nano dots: The role of exciton resonance // *ACS Photonics*. 2016. P. 1–34.
- Seyler K.L., Schaibley J.R., Gong P., Rivera P. Electrical control of second-harmonic generation in a WSe monolayer transistor // *Nature Nanotechnology*. 2015. V. 73. P. 1–5.
- Lamfers H.-J., Meetsma A., Wiegers G.A., De Boer J.L. The crystal structure of some rhenium and technetium dichalcogenides // *J. Alloys and Compounds*. 1996. V. 241. P. 34–39.
- Dismukes J.P., Lethite G. Rare earth sesquiselenides and sesquitellurides with the Sc_2S_3 structure // *Inorg. Chem*. 1965. V. 4. № 7. P. 970–973.
- Yao X., Franzen H.F. Structure refinement and chromium solubility for Zr_2S // *J. Less-Common Metals*. 1988. V. 142. P. 27–29.
- Pajaczkowska A. Chemical transport of MnS and MnSe using HCl as a transporting agent // *Mat. Res. Bull.* 1983. V. 18. P. 397–403.
- Gordon R.A., Yang D., Crozier E.D., Jiang D.T., Frindt R.F. Structures of exfoliated single layers of WS_2 , MoS_2 and MoSe_2 in aqueous suspension // *Phys. Rev. B*. 2002. V. 65. P. 65–73.
- Hu Z., Zhang S. The electronic properties tuned by the phase transition between the semiconducting and metallic phase of monolayer MoS_2/WS_2 // *Phase Transitions: A Multinatl. J.* 2015. V. 88. Iss. 7. P. 726–734.
- Zhao X., Dai X., Xia C. Magnetic properties of two nearest Cu-doped monolayer WS_2 : A first-principles study // *Solid State Commun.* 2015. V. 217. P. 66–69.
- Bui V.Q., Pham T.-T., Le D.A., Thi C.M., Le H. A first-principles investigation of various gas (CO , H_2O , NO , and O_2) absorptions on a WS_2 monolayer: Stability and electronic properties // *J. Phys.: Condens. Matter*. 2015. V. 27. № 11. doi.org/10.1088/0953-8984/27/30/305005.

19. Siddiqui G.U., Ali J., Choi K.H., Jang Y., Lee K. Fabrication of blue luminescent MoS₂ quantum dots by wet grinding assisted eco-solvent sonication // J. Luminescence. 2016. V. 169. P. 342–347.
20. Xie H., Jiang B., He J., Xia X., Pan F. Lubrication performance of MoS₂ and SiO₂ nanoparticles as lubricant additives in magnesium alloy-steel contacts // Tribology Int. 2016. V. 93. Part A. P. 63–70.
21. Kumar K.S., Li W., Choi M., Kim S.M., Kim J. Synthesis and lithium storage properties of MoS₂ nanoparticles prepared using supercritical ethanol // Chem. Eng. J. 2016. V. 285. P. 517–527.
22. Jassim N.M., Wang K., Han X., Long H., Wang B., Lu P. Plasmon assisted enhanced second-harmonic generation in single hybrid Au/ZnS nanowires // Opt. Mater. 2016. V. 64. P. 257–261.
23. Shi S.L., Xu S.J., Xu Z.-H., Roy V.A.L., Che C.-M. Broadband second harmonic generation from ZnO nano-tetrapods // Chem. Phys. Lett. 2011. V. 506. № 4–6. P. 226–229.
24. Hu H., Wang K., Long H., Han X., Chen H., Wang B., Lu P. Concentrated second-harmonic generation from a single Al-covered ZnS nanobelt // Laser Photonics Rev. 2016. P. 3–8. DOI: 10.1002/lpor.201600263.
25. Ho C.H., Huang Y.S., Electronic structure of ReS₂ and ReSe₂ from first-principles calculations, photoelectron spectroscopy, and electrolyte electroreflectance // Phys. Rev. B. 1999. V. 60. № 23. P. 766–771.
26. Marzic J.V., Kershaw R. Photoelectronic properties of ReS₂ and ReSe₂ single crystals // J. Solid State Chem. 1984. № 51. P. 170–175.
27. Huang T.-P., Lin D.-Y. Polarized thermorefectance and reflectance study of ReS₂ and ReS₂: Au single crystals // Jap. J. Appl. Phys. 2011. № 50. P. 1–6.
28. Kim Y., Kang B. Direct synthesis of large-area continuous ReS₂ films on a flexible glass at low temperature // 2D Mater. 2017. № 4. P. 1–9.
29. Aliaga J.A., Zepeda T.N. Microspherical ReS₂ as a high-performance hydrodesulfurization catalyst // Catal. Lett. 2017. V. 147. Iss. 5. P. 1243–1251.
30. Щеглов П.А., Дробот Д.В. Гетерогенные равновесия в системе рений–кислород // Журн. физ. химии. 2006. Т. 80. № 11. С. 2044–2050.
- Shcheglov P.A., Drobot D.V. Heterogeneous equilibria in the rhenium–oxygen system // Zhurnal fizicheskoi khimii (Russian Journal of Phys. Chem.). 2006. V. 80. № 11. P. 2044–2050. (in Russ.).
31. Alcock N.W., Kjekshus A. Crystal structure of ReS₂ // Acta Chem. Scand. 1965. V. 19. P. 79–94.
32. Wildervank J.C., Jellinek F. The dichalcogenides of technetium and rhenium // J. Less-Common Metals. 1970. V. 24. P. 73–81.
33. Фомичев В.В., Полозникова М.Э., Кондратов О.И. Структурные особенности, спектральные и энергетические характеристики молибдатов и вольфраматов щелочных элементов // Успехи химии. 1992. Т. 61. Вып. 9. С. 1603–1622.
- Fomichev V.V., Poloznikova M.E., Kondratov O.I. Structural features, spectral and energy characteristics of molybdates and tungstates of alkaline elements // Uspekhi Khimii (Russian Chemical Review). 1992. V. 61. Iss. 9. P. 1603–1622. (in Russ.).

Об авторах:

Ионов Андрей Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор, ФГБУН Институт физики твердого тела Российской академии наук (Россия, 142432, Московская область, Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, д. 2).

Кобрин Михаил Романович, аспирант кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов имени К.А. Большакова Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (Россия, 119571, г. Москва, просп. Вернадского, д. 86).

Можиль Раис Николаевич, аспирант ФГБУН Институт физики твердого тела Российской академии наук (Россия, 142432, Московская область, Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, д. 2).

Сигов Александр Сергеевич, доктор физико-математических наук, профессор, академик РАН, президент ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (Россия, 119454, Москва, просп. Вернадского, д. 78).

Сыров Юрий Вячеславович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры материаловедения и технологии функциональных материалов и структур Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1).

Фомичев Валерий Вячеславович, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и композиционных материалов имени К.А. Большакова Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, д. 86).

About authors:

Andrey M. Ionov, Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Institute of Solid State Physics of RAS (2, Akademica Osipyana st., Chernogolovka, Moscow region, 142432, Russia).

Mikhail R. Kobrin, Postgraduate Student, K.A. Bolshakov Chair of Chemistry and Technology of Rare and Scattered Elements, Nanoscale and Composite Materials, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia)

Rais N. Mozhchil', Postgraduate Student, Institute of Solid State Physics of RAS (2, Akademica Osipyana st., Chernogolovka, Moscow region, 142432, Russia).

Aleksandr S. Sigov, Dr.Sc. (Physics and Mathematics), Professor, Academician of RAS, President of Moscow Technological University (78, Vernadskogo Pr., Moscow 119454, Russia).

Yuri V. Syrov, Ph.D. (Physics and Mathematics), Associate Professor of the Chair of Materials Science and Technology of Functional Materials and Structures, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (1, Malaya Pirogovskaya st., Moscow 119435, Russia).

Valery V. Fomichev, Dr.Sc. (Chemistry), Professor, K.A. Bolshakov Chair of Chemistry and Technology of Rare and Scattered Elements, Nanoscale and Composite Materials, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

МОДИФИКАЦИЯ КОМПОЗИТНЫХ СМЕСЕЙ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КОРАБЕЛЬНЫХ КАБЕЛЬНЫХ ИЗДЕЛИЙ

К.В. Раев[@], Н.В. Черноусова

Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина, Москва 117997, Россия
[@]Автор для переписки, e-mail: raevkv@outlook.com

Настоящая статья посвящена разработке модифицированной полимерной смеси для изготовления наружной оболочки корабельного кабеля, работающего в агрессивных условиях, в том числе, в условиях повышенной пожароопасности. В ней обобщены и проанализированы составы основных полимерных композитных смесей, что позволило сформировать комплекс наиболее важных технико-эксплуатационных характеристик кабельной оболочки, таких, как износостойкость, маслостойкость и пожаробезопасность. Предложена ранее не описанная полимерная композиция на основе хлорированного полиэтилена TYRIN CM 3630E с повышенным кислородным индексом и улучшенными физико-механическими свойствами. Модификация смеси осуществлена путем увеличения массовой доли антипирена и введения в смесь стабилизирующих добавок. Применение разработанного компаунда, обладающего сбалансированным сочетанием необходимых свойств, позволит увеличить срок службы кабеля, а также снизить его общий вес за счет эксплуатации проводников меньшего сечения при более высокой рабочей температуре.

Ключевые слова: корабельные кабели, изоляция, полимеры, композитные смеси, рецептура, поливинилхлорид, неопрен, хлоропреновый каучук, износостойкость.

MODIFICATION OF COMPOSITE MIXTURES FOR MANUFACTURING SHIP CABLEWARE MATERIALS

K.V. Raev[@], N.V. Chernousova

A.N. Kosygin Russian State University, Moscow 117997, Russia
[@]Corresponding author e-mail: raevkv@outlook.com

The purpose of this work was to develop a modified polymeric composite mixture for the manufacture of the outer shell of a ship's cable operating under conditions of aggressive environment and increased fire hazard. The performed research resulted in the analysis of the basic polymeric composite mixtures. A complex of the most important technical and operational characteristics of the cable shell was formed. These characteristics are wear resistance, oil resistance and fire safety. On the basis of these assumptions a new polymer composition based on chloropolyethylene TYRIN CM 3630E with an increased oxygen index and improved physical and mechanical properties was developed. Modification of the mixture was carried out by increasing the mass fraction of flame-retardant additives and adding stabilizers to the mixture. Thanks to a balanced combination of technical and operational properties the use of the developed compound will increase the cable service life and operating time and will reduce the overall weight of the cable by using conductors of a smaller cross-section at a higher operating temperature.

Keywords: composition, composite mixtures, polymers, insulation, ship cables, polyvinyl chloride, neoprene, chloroprene rubber, wear resistance.

Кабельно-проводниковые изделия используются практически во всех сферах человеческой жизни: они необходимы предприятиям энергетической, транспортной, судостроительной, машиностроительной, строительной отраслей, жилищно-коммунального хозяйства и др. Качественная кабельно-проводниковая продукция (КПП) особенно важна сегодня для сложных специализированных судов и плавучих платформ, предназначенных для исследования и освоения различных месторождений, и потребность в ней существенно возрастает. Наиболее важным фактором, влияющим на развитие производства КПП для нужд судостроения, в настоящее время является конкуренция на внутреннем рынке между отечественными компаниями в связи со снижением доли импортной продукции. Спецификой сегмента корабельных кабелей является повышенные требования к пожаробезопасности и износостойкости наружной оболочки.

Судовые кабели и провода, проводящие электроэнергию на судне от источников к потребителям, изготавливают из мягкой медной проволоки. Изоляция жилы может быть различной: из резины, поливинилхлорида, лакоткани и минеральных изоляционных материалов с оболочкой из свинца, труднотгораемой резины и т.п. [1, 2]. В качестве электрической изоляции и защитной оболочки проводов и кабелей разных марок применяют в основном три класса полимеров:

- традиционные резины;
- полиолефины;
- поливинилхлоридные пластики.

Главными электроизоляционными материалами для производства кабельной продукции в мире в настоящее время остаются полиолефины: почти 10% выпускаемого в мире полиэтилена (5 млн. тонн

ежегодно) расходуется на производство широкого ассортимента кабельных компаундов. Напротив, в кабельной отрасли России и стран СНГ наиболее распространенными остаются ПВХ-пластики: более 60% от общего объема потребляемых полимерных материалов [3]. Структура потребления кабельных полимерных материалов в РФ представлена на рис. 1. Заметим, что в мире для производства кабельных изделий используется в среднем не более 10% пластиков.

В свою очередь, структура потребления кабельных ПВХ-пластиков в России приведена на рис. 2. Очевидно, что потребление пластиков пониженной горючести составляет порядка 15%.

Следует отметить, что наиболее динамично в России развивается производство пластиков пониженной горючести: на протяжении последних трех лет потребление этих материалов увеличивалось ежегодно в среднем в 1.4 раза. Благодаря более высокой способности противостоять горению, низкой дымообразующей способности, низкой эмиссии хлористого водорода, более широкой номенклатуре, эти пластики уже активно используются при производстве кабелей типа «нг-LS» и «нг-FRLS», и их область применения непрерывно расширяется. Дальнейшее развитие работ в области кабельных ПВХ-пластиков будет осуществляться в следующих направлениях:

1. Разработка и освоение производства ПВХ-пластиков пониженной пожарной опасности типа ППО с повышенным кислородным индексом (КИ). В настоящее время существует довольно широкая номенклатура кабелей с полиэтиленовой изоляцией различного назначения, к которым начали предъявляться требования по обеспечению нераспространения горения по МЭК 60332-3, категории А. Для оболочек таких

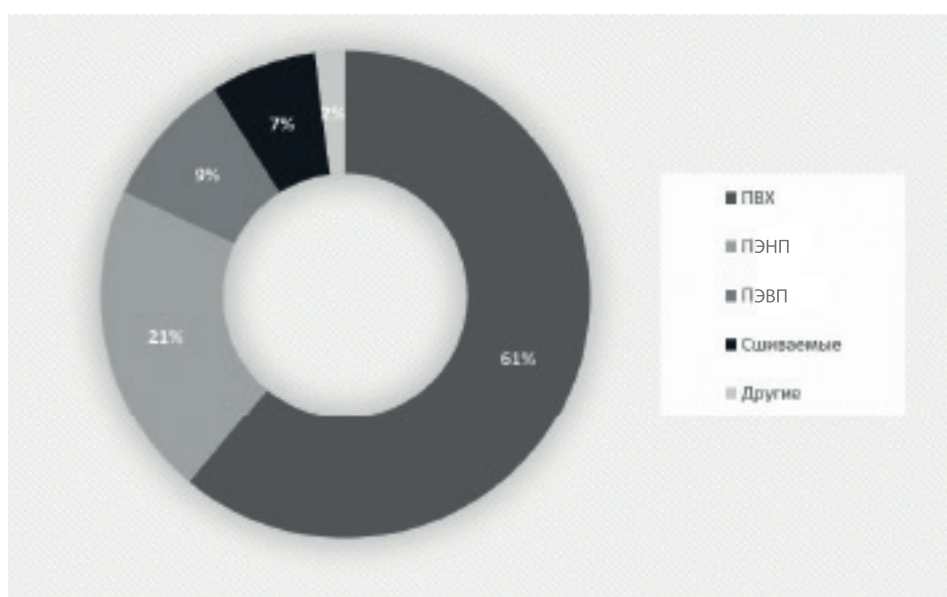


Рис. 1. Структура потребления в России кабельных полимерных композиций на основе полиэтилена и поливинилхлорида.

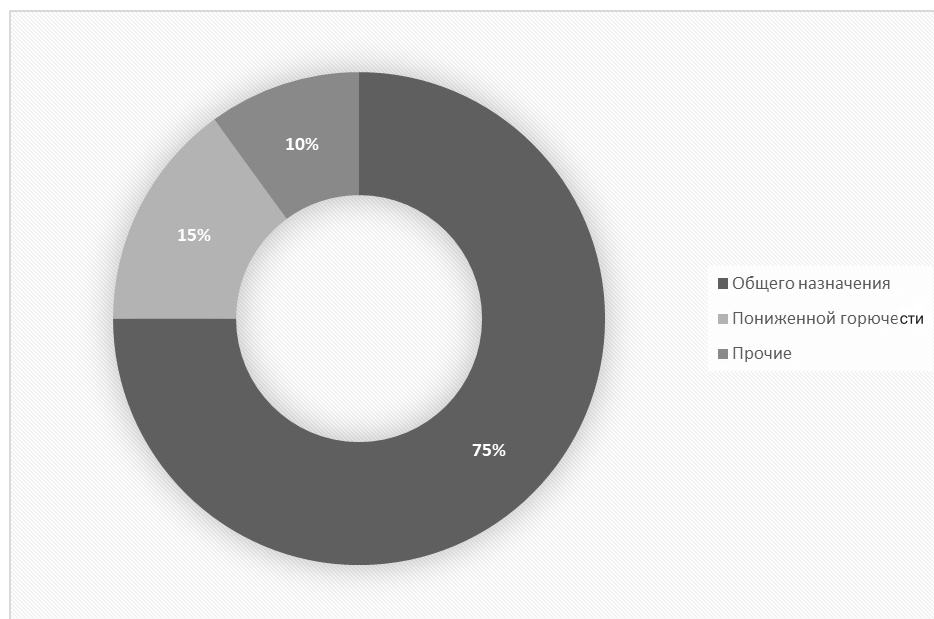


Рис. 2. Структура потребления кабельных ПВХ-пластиков в России.

кабелей требуется ПВХ-пластикат с более высоким уровнем КИ (более 40%) при сохранении остальных характеристик на уровне пластикатов типа ППО.

2. Разработка и освоение производства ПВХ-пластиков пониженной пожарной опасности типа ПП с улучшенной тропикостойкостью и пониженной дымообразующей способностью.

3. Создание серии ПВХ-пластиков пониженной пожарной опасности с улучшенной экономичностью для кабельных изделий, применяемых в гражданском строительстве.

4. Полный переход на применение ПВХ-пластиков пониженной пожарной опасности типа ПП взамен пластикатов типа НГП в кабельных изделиях, обеспечивающих требование по нераспространению горения.

5. Разработка и освоение производства кабельных ПВХ-пластиков как общепромышленного, так и специального назначения, не содержащих соединений свинца. Это связано, в первую очередь, с введением в Европе директив стандартов RoHS (*Restriction of Hazardous Substances*), регламентирующих ограничение применения определенных опасных веществ в электро- и электронном оборудовании, в частности, свинца, кадмия, ртути и т.д.¹

6. Разработка и освоение производства ПВХ-пластиков, отвечающих требованиям международных стандартов. Пластикаты, выпускаемые в России по ГОСТ 5960–72, отличаются от зарубежных пластикатов аналогичного назначения по уровню требований и методам испытаний. Эта проблема становится все более актуальной в связи с вступлением России в ВТО [4–6].

¹ПВХ-пластикаты, выпускаемые в России, обычно содержат в своем составе стабилизаторы на основе соединений свинца.

Пожарная опасность материалов и изделий из них определяется в технике следующими характеристиками:

1) горючестью, то есть способностью материала загораться, поддерживать и распространять процесс горения;

2) дымовыделением при горении и воздействии пламени;

3) токсичностью продуктов горения и пиролиза – разложения вещества под действием высоких температур;

4) огнестойкостью конструкции, то есть способностью сохранять физико-механические (прочность, жесткость) и функциональные свойства изделия при воздействии пламени.

В свою очередь, горючесть как комплексная характеристика материала (или конструкции) включает следующие величины:

1) температуру воспламенения или самовоспламенения;

2) скорости выгорания и распространения пламени по поверхности;

3) предельные параметры, характеризующие условия, при которых возможен самоподдерживающийся процесс горения.

С целью снижения горения полимерных материалов применяются:

- вещества общего назначения;
- вещества, применяемые для отдельных видов материалов (резин, тканей, пенопластов, пластмасс и других материалов);
- вещества, используемые для отдельных полимеров или классов полимеров.

В свою очередь, антипирены подразделяются на P-, N-, Hal-, S-, B-, Sb-, Si-содержащие антипирены;

комбинированные соединения (два или более действующих элементов или группировок); вещества, содержащие алильные группы, гетероциклы, пероксидные группы и др., способствующие процессам сшивания, коксования; вещества, содержащие связанную воду, карбонаты и пр., разрушение которых сопровождается фазовыми переходами (например, гидроксиды алюминия, бораты, карбонаты щелочноземельных металлов); комплексные соединения. Наиболее эффективными антипиренами-пластификаторами являются галогеналкилфосфаты.

Многочисленные исследования показали, что практически все полимерные материалы, созданные на основе низкомолекулярных соединений, в процессе использования могут выделять токсичные летучие компоненты, которые при длительном воздействии могут неблагоприятно влиять на здоровье человека [3]. В литературных источниках и патентах имеются сведения об использовании в качестве ингредиента, добавляемого в кремнийорганические резины для повышения огнестойкости, высокодисперсного гидроксида алюминия $Al_2O_3 \cdot xH_2O$ [7]. Его введение в состав резиновых смесей обеспечивает снижение расхода энергии, расходуемой на горение резин, вследствие эндотермических процессов дегидратации и испарения. На начальной стадии процесса воспламенения такой антипирен способствует образованию на поверхности материала стеклообразного слоя с низкой теплопроводностью [8]. Защитный стеклообразный слой, препятствующий распространению горения резины, образуется лишь при условии, что содержание $Al_2O_3 \cdot xH_2O$ в резиновой смеси составляет 50%, т.е. примерно 150 масс. ч. на 100 масс. ч. полимерной основы. Однако уровень физико-механических и технологических свойств значительно снижается, и возникают трудности с переработкой и хранением резиновой смеси [9, 10].

Таким образом, возникает необходимость поисков новых рецептов резиновых смесей, сочетающих в себе повышенную огнестойкость и необходимые физико-механические свойства.

Исходя из вышеизложенного и принимая во внимание общий курс Российской Федерации на импортозамещение, нами были разработаны варианты состава композитной резиновой смеси для наружной изоляции корабельных кабелей повышенной пожаробезопасности, отвечающие таким требованиям:

- работоспособность кабельно-проводниковой продукции на протяжении долгого срока службы (более 30 лет), в условиях большого перепада рабочих температур, от +45 °С до -40 °С и при воздействии открытого огня [6, 11];
- целостность оболочки кабельно-проводниковой продукции под воздействием агрессивных сред (машинное масло, морская вода);

- высокая степень пожаробезопасности и нераспространения горения.

В качестве базового аналога выбрана наиболее распространенная и часто используемая резиновая смесь на основе хлорполиэтилена (ХПЭ) марки ШНГ-50ХПЭ, которая характеризуется высокой степенью огнестойкости и пожаробезопасности при достаточных, согласно ТУ 16.К01-56-2007, упруго-прочностных свойствах, износостойкости и сопротивлению старению [6, 12]. Использование ХПЭ в качестве основы композитной резиновой смеси обусловлено его стойкостью к термодеструкции. Заметим здесь, что кинетика термодеструкции ХПЭ отличается переменной скоростью: после 10-20 мин нагрева скорость разложения ХПЭ резко снижается, и термодеструкция при заданной температуре прекращается. Обеспечение таких качеств, как пожаробезопасность и огнестойкость смесей на основе ХПЭ, достигается за счет добавления антипиренов на основе оксида алюминия и хлорпарафинов, использование которых в качестве пластификаторов позволяет увеличить морозостойкость состава вплоть до -60 °С [3].

В результате выполнения исследований было разработано и испытано свыше 20 вариантов композитных резиновых смесей. Наиболее сбалансированным набором характеристик, удовлетворяющих требованиям ТУ 16.К01-56-2007, обладает смесь под условным обозначением № 64-11259. Испытания смесей проводили согласно указанным ТУ. Образцы испытывали на сопротивление раздиру, сопротивление истиранию при скольжении, определяли вязкость и плотность резины, ее морозостойкость, кислородный индекс, удельное объемное электрическое сопротивление. Изучали также упруго-прочностные свойства резины до и после старения и выдержки в масле. Старение образцов для определения упруго-прочностных свойств осуществляли методом ускоренного старения [13].

Результаты и их обсуждение

Нами разработана смесь на базе хлорполиэтилена TYRIN CM 3630E. В качестве катализатора вулканизации использовали пероксид Luperox 40 (вместо Percadox 14-40 для ШНГ-50ХПЭ). По сравнению с модельной смесью предложенная нами композиция отличается пониженным содержанием дибутилфталата (ГОСТ 8728-88) и технического техуглерода П-234 с одновременным увеличением доли гидроксида алюминия как антипирена. Кроме того, несколько увеличена массовая доля жженой магнезии и трехоксида сурьмы соответственно. Полученные результаты обобщены на рис. 3 и 4.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что благодаря выбранному составу и соотношениям компонентов резиновой смеси удалось

увеличить значение кислородного индекса до 43%, что на 1.8% больше, чем у базовой смеси. При этом прочность при растяжении увеличилась на 31%, снизилось (на 33 и 61%, соответственно) влияние старения и воздействия агрессивных сред (масло промышленное И-40), на 5.2% улучшилась морозо-

стойкость, на 50% возросло сопротивление раздиру. Истираемость снизилась до 80 м³/ТДж, что на 36.8% меньше, чем у ШНГ-50ХПЭ. Остальные характеристики удовлетворяют заявленным в ТУ 16.К01-56-2007 показателям.

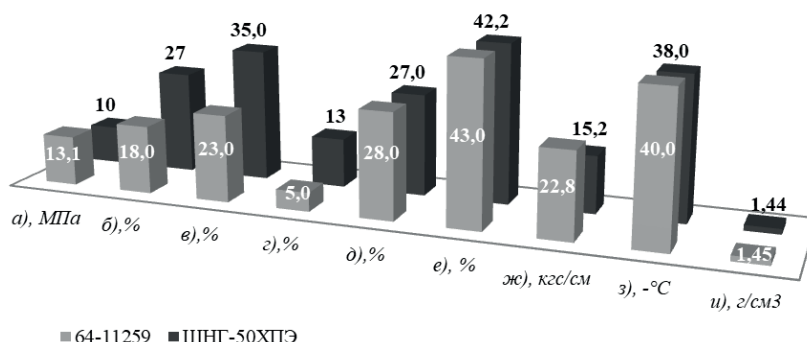


Рис. 3. Эксплуатационные характеристики композитных смесей:

- а) прочность при растяжении; б) ухудшение прочности после старения при 100 °С в течение 168 ч;
 в) уменьшение относительного удлинения после старения при 100 °С в течение 168 ч;
 г) ухудшение прочности после выдержки в масле И-40 при 100 °С в течение 24 ч;
 д) уменьшение относительного удлинения после выдержки в масле И-40 при 100 °С в течение 24 ч;
 е) кислородный индекс; ж) сопротивление раздиру;
 з) морозостойкость резины; и) плотность.

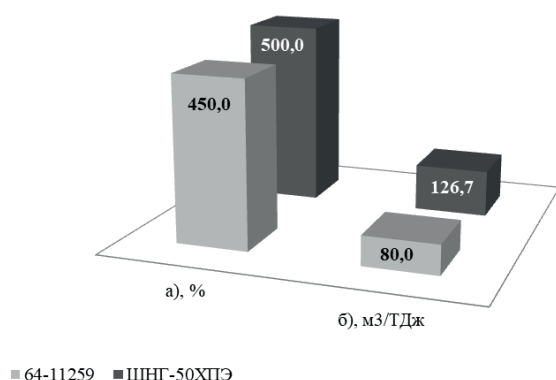


Рис. 4. Эксплуатационные характеристики композитных смесей:

- а) относительное удлинение при разрыве;
 б) истираемость резины.

Таким образом, предложенная композитная смесь обладает повышенной пожаробезопасностью и огнестойкостью, обеспечивая на должном уровне

Список литературы:

- Аблеев Р.И., Гимаев Р.Н. Инновации в области полимерных материалов для кабельной индустрии // Вестник Башкирского университета. 2008. Т. 13. № 1. С. 214–217.
- Дагаева И.А., Звягинцева Т.В. Анализ рынка кабельно-проводниковой продукции // Вестник Псковского государственного университета. Серия:

остальные эксплуатационные характеристики. Применение композитной смеси № 64-11259 для изготовления наружной оболочки корабельных кабелей позволит:

- увеличить срок службы и наработки кабельно-проводниковой продукции;
- повысить степень защищенности КПП от механических повреждений и воздействия агрессивных сред в виде дизельного топлива, машинного масла и морской воды;
- увеличить термостойкость композитной резиновой смеси;
- уменьшить общий вес кабеля за счет эксплуатации проводников меньшего сечения при более высокой рабочей температуре;
- расширить температурный диапазон использования КПП, что особенно актуально в свете перспектив освоения месторождений, расположенных в арктических широтах.

References:

- Ableev R.I., Gimaev R.N. Innovations in the field of polymer materials for the cable industry // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo universiteta. (Bulletin of Bashkir University). 2008. V. 13. № 1. P. 214–217. (in Russ.).
- Dagaeva I.A., Zviagintseva T.V. Analysis of the market of cable and wire products // Vestnik

Экономика. Право. Управление. 2012. № 1. С. 21–27.

3. Черников А.И., Воробьев Е.А. Особенности горения полимерных материалов // Проблемы обеспечения безопасности при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. 2014. № 1. С. 325–327.

4. Миткевич А.С., Паверман Н.Г., Елагина А.Н. Кабельные композиции на основе полиэтилена и поливинилхлорида. Тенденции развития в России // Кабели и провода. 2007. № 1. С. 3–7.

5. Беспрозванных А.В., Мирчук И.А. Оценка возможности нормальной эксплуатации кабелей на основе витых пар в поливинилхлоридной защитной оболочке в условиях повышенной влажности и температуры // Электротехника и электромеханика. 2017. № 5. С. 51–54.

6. Ломакин С.М., Заиков Г.Е., Микитаев А.К. Замедлители горения для полимеров // Энциклопедия инженера – химика. 2012. № 9. С. 22–34.

7. Петрова Н.П., Ушмарин Н.Ф., Кольцов Н.И. Повышение огнестойкости резины на основе БНК с использованием комбинаций трихлорэтилфосфата с различными антипиренами // Вестник Казанского технологического университета. 2012. № 19. Т. 15. № 19. С. 94–97.

8. Жданов Ю.С., Попов О.А. Применение этиленпропиленовой резины в кабельной технике // Вестник НИПУ. 2014. № 10. С. 70–78.

9. Палютин Ф.М., Михайлова Г.А., Бабурина В.А. Повышение огнестойкости силиконовых резин // Вестник Казанского технологического университета. 2006. № 2. С. 226–228.

10. Золотарев В.М., Антонен Т.Ю. Динамика нагрева высоковольтных силовых кабелей с пластмассовой изоляцией // Электротехника и электромеханика. 2013. № 4. С. 52–53.

11. Леонов А.П., Матери Т.М. Исследование влияния внешних факторов на полимерные материалы оболочек гибких кабелей, применяемых в системах питания транспортного и горного электротехнического оборудования // Интернет-журнал «Наукоедение». 2017. № 2. Т. 9. С. 106. <http://naukovedenie.ru/PDF/19TVN217.pdf>

12. Мещанов Г.И. Развитие производства новых типов пожаробезопасных кабелей в России // Кабели и провода. 2007. № 4. С. 5–9.

13. Schuchardt M. Entwicklung eines Diagnosekonzeptes für Mittelspannungskabelanlagen mit Massekabeln: Dissertation. Berlin, 2013. 192 p.

Pskovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Economica. Pravo. Upravlenie. (Bulletin of Pskov State University. Series: Economy. Law. Management). 2012. № 1. P. 21–27. (in Russ.).

3. Chernikov A.I., Vorobiev E.A. Features of burning polymeric materials // Problemy obespecheniya bezopasnosti pri likvidatsii posledstviy chrezvychaynykh situatsiy (The problems of ensuring safety in the post-accident clean-up). 2014. № 1. P. 325–327. (in Russ.).

4. Mitkevich A.S., Paverman N.G., Elagina A.N. Cable compositions based on polyethylene and polyvinyl chloride. Development trends in Russia // Kabeli i provoda (Cables and Wires). 2007. № 1. P. 3–7. (in Russ.).

5. Bezprozvannykh G.V., Mirchuk I.A. The evaluation of possibility of normal operation of cables based on twisted pairs with PVC jacket under the conditions of high humidity and temperature // Elektrotehnika i elektromekhanika (Electrical Engineering and Electromechanics). 2017. № 5. P. 51–54. (in Russ.).

6. Lomakin S.M., Zaikov G.E., Mikitaev A.K. Flame retardants for polymers // Encyclopedia inzhenera-himika (Encyclopedia of Chemical Engineer). 2012. № 9. P. 22–34. (in Russ.).

7. Petrova N.P., Ushmarin N.F., Koltsov N.I. Increase of fire resistance of rubber based on NBR using combinations of trichloroethyl phosphate with various flame retardants // Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta (Bulletin of Kazan Technological University). 2012. V. 15. P. 94–97. (in Russ.).

8. Zhdanov Yu.S., Popov O.A. Application of ethylene-propylene rubber in cable technology // Vestnik NIPU. 2014. № 10. P. 70–78. (in Russ.).

9. Paliutin F.M., Mikhailova G.A., Baburina V.A. Increase of fire resistance of siloxane rubbers // Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta (Bulletin of Kazan Technological University). 2006. № 2. P. 226–228. (in Russ.).

10. Zolotaryov V.M., Antonets T.Yu. Dynamics of high-voltage plastic-insulated power cable heating // Elektrotehnika i elektromekhanika (Electrical Engineering and Electromechanics). 2013. № 4. P. 52–53. (in Russ.).

11. Leonov A.P., Materi T.M. Study of factors influencing on polymeric materials of flexible cables sheath for transport and mining electrical equipment power supply applications // Internet-journal «Naukovedenie». 2017. V. 9. P. 106. <http://naukovedenie.ru/PDF/19TVN217.pdf> (in Russ.).

12. Meshchanov G. I. Development of new types of fireproof cables production in Russia // Kabeli i provoda (Cables and Wires). 2007. № 4. P. 5–9. (in Russ.).

13. Schuchardt M. Entwicklung eines Diagnosekonzeptes für Mittelspannungskabelanlagen mit Massekabeln: Dissertation. Berlin, 2013. 192 p.

Об авторах:

Раев Константин Валерьевич, Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство) (Россия, 117997, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1).

Черноусова Наталья Владимировна, доцент, кандидат технических наук, доцент, Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство) (Россия, 117997, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1).

About authors:

Konstantin V. Raev, the Kosygin State University of Russia (33, Bld.1, Sadovnicheskaya Str., Moscow, 117997, Russia).

Nataliya V. Chernousova, Docent, Ph.D. (Engineering), Associate Professor, the Kosygin State University of Russia (33, Bld.1, Sadovnicheskaya Str., Moscow, 117997, Russia).

К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ ТОПЛИВНОГО КРИЗИСА В РОССИЙСКОЙ ИМПЕРИИ В НАЧАЛЕ XX ВЕКА

Е.В. Бодрова[@], В.Н. Красивская

Московский технологический университет, Москва 119454, Россия

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

Изучение проблем, связанных с модернизацией нефтяной отрасли в конце XIX – начале XX вв., дает возможность утверждать, что быстрое техническое перевооружение нефтеперерабатывающих предприятий в указанный период было вызвано целенаправленной государственной политикой, весьма эффективной системой привилегий (патентов), массовой пропагандой технических знаний и достижений. Значительна и роль предпринимателей, поддерживающих отдельных изобретателей и научные общества, обеспечивших «приток умов» и инвестиций в Россию, способствовавших быстрому внедрению в производство технических новшеств. Так, переход к широкому использованию нефти в качестве промышленного топлива, благодаря изобретению «нобелевской форсунки», способствовал более интенсивному развитию фабрично-заводской промышленности. Однако сжигание нефтяного топлива под котлами паровых машин в огромных объемах оказалось крайне неэкономичным. Тем не менее, «нефтяной перекося» определил подавление угольной отрасли страны. Одновременно выявление причин топливного кризиса как одного из важнейших факторов, обусловивших крушение Российской империи, позволило заключить, что снижение нефтедобычи и увеличение спроса на мазут в годы Первой мировой войны при дефиците топлива и росте цен на него вызвало дезорганизацию всей экономики, сбои в поставках продовольствия, сырья и вооружений.

Ключевые слова: изобретение, форсунка, нефтяная отрасль, топливный кризис.

TO THE QUESTION OF THE REASONS OF THE FUEL CRISIS IN THE RUSSIAN EMPIRE AT THE BEGINNING OF THE 20th CENTURY

E.V. Bodrova[@], V.N. Krasivskaya

Moscow Technological University, Moscow 119454, Russia

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

The study of problems related to the modernization of the oil industry at the end of the 19th – beginning of the 20th centuries allows asserting that the rapid technical re-equipment of oil refineries was due to the targeted state scientific and technical policy that was being implemented at that time, as well as to the highly effective system of privileges (patents) and mass promotion of technical knowledge and achievements. Besides, the role of entrepreneurs that supported individual inventors and research companies providing "brain gain" and investment in Russia was also significant. This contributed to the rapid introduction of technical innovations in production. Thus, the transition to extensive use of oil as industrial fuel contributed to a more intensive development of the factory industry. Modernization of the oil industry became a powerful incentive and, at the same time, a part of Russian industrialization. One of the most successful and quickly implemented innovations that were at the same time crucial for the changing nature of the Russian energy sector and the economy in general was the invention of "Nobel burner". It seemed that

this solved the problem of oil residues. However, it proved to be extremely uneconomical to burn large amounts of oil fuel under the boilers of steam engines. Thus, "oil" energetics formed. The "oil imbalance" resulted in the suppression of the coal industry of the country. At the same time identifying the causes of the fuel crisis as one of the most important factors that led to the collapse of the Russian Empire allowed us to formulate a conclusion that the decline in oil production and increased demand for fuel oil in the First World War by the military and metallurgical industries, railways, the shortage of fuel and rising prices led to the disorganization of the whole economy, disruptions in the supply of food, raw materials and weapons.

Keywords: *invention, injection nozzle, oil industry, fuel crisis.*

Глобальные вызовы, перед которыми оказалась Россия в начале третьего тысячелетия, требуют обеспечения технологического рывка, активизации инновационных процессов. На протяжении последних лет ведущие специалисты призывали изучать позитивный отечественный и зарубежный опыт, использовать его для создания подлинной интеграции науки, образования и производства, внедрения новейших технологий. Одной из наиболее известных является, в частности, концепция ресурсно-инновационной экономики, предлагающая модернизировать нефтегазовый комплекс страны, использовать полученные доходы и отечественный опыт «Второго Баку» для технического перевооружения всей российской промышленности [1].

Не менее актуальным в условиях санкционных технологических ограничений, на наш взгляд, представляется изучение исторического опыта осуществления модернизации нефтяной отрасли во второй половине XIX – начале XX вв. Исследуя результаты государственной научно-технической и социально-экономической политики того времени, важно акцентировать внимание на долговременных последствиях внедрения тех или иных изобретений, точнее, каким образом ими распорядились. Одним из наиболее ярких примеров блестящего с технической точки зрения и весьма неоднозначного для развития экономики решения является изобретение и широкое использование «нобелевской форсунки».

Достаточно быстрое внедрение этого изобретения в производство было обусловлено реализуемой на рубеже XIX–XX вв. целенаправленной государственной научно-технической политикой, весьма эффективной системой привилегий (патентов), массовой пропагандой технических знаний и достижений. Государство поддерживало организацию научно-промышленных и промышленных выставок, проведение конкурсов на лучшее изобретение, деятельность Императорского Русского технического общества и других научных обществ. Весьма эффективным было сотрудничество власти с научным и предпринимательским сообществом и при разработке государственной экономической политики, и в сфере форми-

рования кадрового потенциала. В частности, нельзя переоценить в обеспечении роста и технического перевооружения отечественной индустриальной базы России роль братьев Нобелей. Инженер-технолог С.И. Гулишамбаров в 1887 г. так оценивал их вклад: «Ни один промышленник не внес в русское нефтяное дело столько энергии и инициативы, сколько внесли бр. Нобель. Благодаря их деятельности, оно стало развиваться неимоверно быстро. Бр. Нобель первые ввели в Баку железные резервуары для хранения сырой нефти и продуктов ее переработки, они первые проложили трубопровод от балаханских промыслов к Черному городку. Они первые ввели наливную перевозку керосина на судах, они же первые поставили в Россию вагоны-цистерны для транспортировки осветительных материалов. Каждый из этих шагов доставался новаторам дорогой ценой, тогда как другие промышленники пользовались их результатами без всяких затрат» [2].

С точки зрения современного историка А.А. Матвейчука, основным конкурентным преимуществом «Товарищества нефтяного производства братьев Нобель» являлся системный подход к новаторству и изобретательству, воплощенный в трех главных инженерных принципах: «простота, целесообразность и практичное решение задачи» [3]. На механическом заводе фирмы Нобелей в Санкт-Петербурге проектировалось, изготовлялось всё нефтепромысловое и нефтеперегонное оборудование. Значительный вклад в его создание внесли конструкторские разработки самого Людвига Нобеля. Фирма имела собственную исследовательскую лабораторию, приглашала ученых и специалистов из-за рубежа. По сути, Нобелям удалось создать не просто одну из первых в России вертикально-интегрированных компаний, но и локальную инновационную систему, причем различные технические новшества Нобелям приходилось внедрять сначала самостоятельно, зачастую вопреки мнению предпринимателей и специалистов. И лишь когда становилось очевидным, что работать по-новому гораздо выгоднее, их изобретения и методы начинали активно использоваться. Так было и с внедрением машинного бурения, позволившим

«Товариществу нефтяного производства братьев Нобель» резко нарастить объемы нефтедобычи, и со строительством мощного нефтеналивного флота, и с модернизацией нефтеперерабатывающих производств, быстро обеспечившей увеличение выпуска керосина.

Примером может стать использование кубовой батареи на заводах Нобеля. Позже русские инженеры В.Г. Шухов, Ф.А. Инчик, А.Р. Кушелевский и др. предложили усовершенствованные перегонные аппараты непрерывного действия. В качестве лучших специалистами назывались аппараты, разработанные В.Г. Шуховым и Д.И. Менделеевым, так как они позволяли осуществить непрерывную перегонку в одном компактном аппарате. В частности, Д.И. Менделеевым была разработана и испытана опытная конструкция куба непрерывного действия. На нефтеперегонном заводе «Товарищества Русско-Американского производства» в Кусково в 1883 г. перегонный куб этой конструкции обеспечивал непрерывную подачу нефти и отвод нефтяных остатков. Изобретение русских ученых явилось первым шагом к техническому перевороту, позволившему не только резко повысить производительность нефтеперегонных заводов, но и значительно глубже производить разделение нефти, тем самым повысив степень использования нефти и теплоту нагрева кубов, легче регулировать режим перегонки. Этот перегонный аппарат отличался весьма несложной конструкцией и потому был достаточно быстро внедрен в производство. Реализация непрерывного процесса нефтеперегонки позволила создать специализированные батареи для разгонки «тяжелой» нефти и нефтяных остатков после отбора из нефти керосина [4]. Так, была создана масляная кубовая батарея, позволившая развить производство смазочных масел, которые стали одной из важнейших составляющих российского экспорта. Заметим, что из страны в то время вывозилась лишь незначительная часть «сырой» нефти: ее удельный вес в экспорте составлял 0.05%. Согласно проведенным в то время расчетам, возможные убытки в случае экспорта «сырой» нефти вместо нефтепродуктов составили бы 19 копеек с пуда. Всего же в 1913 г. экспортировалось 10.3% нефтепродуктов от добычи, отрасль ориентировалась, прежде всего, на внутренний спрос [5]. Поэтому уже к началу 90-х годов XIX в. мощность нефтяных заводов России позволяла полностью удовлетворять потребность империи в смазочных маслах высокого качества.

Эксперты в нефтепереработке сумеют лучше оценить отличия и достоинства тех или иных аппаратов, но именно нобелевским инженерам-нефтяникам были вручены свидетельства на два важных изобретения: привилегия № 11236 от 8 декабря 1886 г. на «куб усовершенствованной системы для дробной и

непрерывной нефти» [6] и привилегия № 12402 от 30 декабря 1887 г. на «сепарационный аппарат для отделения механических примесей от нефти и ее продуктов» [6]. В работе над этими изобретениями, наряду с самим Л. Нобелем, активное участие принимали инженеры Я. Круселль, А. Леснер и К. Хагелин.

Советский исследователь С.М. Лисичкин, полагавший непатриотичным акцентировать внимание на роли братьев Нобелей в развитии российской нефтяной промышленности, утверждал, что этот аппарат был широко разрекламирован под названием «нобелевская батарея», но в действительности он был сконструирован В.Г. Шуховым на основе принципа менделеевского непрерывно действующего аппарата. Поэтому, с его точки зрения, название было неверным [7].

На заводе фирмы «С.М. Шибаете и Ко», учрежденной в 1879 г. как «Товарищество на вере», инженер А. Мейро в 1890 г. осуществил перегонку нефти на основе процесса термического крекинга с использованием аппарата изобретателя Г.В. Алексеева. Когда в 1911 г. результаты работы были впервые опубликованы, аппарат уже почти 5 лет эксплуатировался. Особенностью аппарата являлось использование вместо перегретого пара легких углеводородов. В 1889 г. на нефтеперегонном заводе Товарищества «Бранобель» был установлен непрерывно-действующий аппарат дробной перегонки конструкции В.Г. Шухова и Ф.А. Инчика (привилегия № 13200, 1888 г.) Эта установка обеспечила прорыв в нефтепереработке. Изобретатели смогли устранить самые существенные недостатки конструкции куба непрерывного действия [8]. Пять подобных установок построили на нефтеперегонном заводе С.М. Шибаете в Баку, и они работали с небольшими переделками с 1889 г. до середины 1920-х гг., обеспечивая переработку до 10 тыс. пудов нефти в сутки и получение большого числа нефтепродуктов – от легкого бензина до тяжелых масляных фракций. Компактность и простота устройства позволили пяти шуховским аппаратам заменить работу большой 15-ти-кубовой нобелевской батареи, обеспечив тройную экономию воды и топлива [9].

Следующим этапом модернизации нефтеперерабатывающего производства стали разработанные в 1891 г. В.Г. Шуховым и С.П. Гавриловым приборы для дробной перегонки и разложения нефти и подобных жидкостей под значительным давлением в трубчатой печи. В дальнейшем эта конструкция получила название крекинг-установки. Впервые в мире для осуществления крекинг-процесса изобретателями была предложена система труб, подвергаемых действию горячих газов, причем трубы могли быть как прямыми, так и спирально изогнутыми. В привилегии Российской империи на изобретение В.Г. Шухова и С.П. Гаврилова № 12926 от 27 ноября

1891 г. описана его суть: «При недостаточности естественной циркуляции для удаления остатков кокса в трубах, а равно и для лучшей передачи тепла вводится искусственная циркуляция» [10]. Таким образом, в России была зарегистрирована первая в мире промышленная установка термического крекинга нефти в трубчатой печи [11]. Создавая ее, изобретатели стремились увеличить выход керосина, не подозревая, что это революционный технологический прорыв мирового масштаба – установка для получения бензина. Однако, к сожалению, как это часто бывает, установка в то время не была построена, отсутствовали даже публикации в печати. Только через много лет удалось внедрить крекинг-процесс в нашей стране. Как это тоже часто бывало, за приоритет изобретения правообладателям патента пришлось бороться с американцами в 1920-х гг. В ходе судебных процессов приоритет В.Г. Шухова был подтвержден, и в 1929 г. он вместе с изобретателем турбобура М.А. Капелюшниковым начал работу над созданием новой нефтеперегонной установки. Спустя 43 года после выдачи патента установка, получившая название «Советский крекинг», была запущена [12]. Исследователями называются и иные даты запуска: 1930, 1934 год [13, 14]. Так или иначе, до 1935 г. установка работала как опытная, на ней испытывались различные технологические схемы и режимы, но затем была законсервирована. В 1936 г. ее снесли из-за невозможности размещения 12 соляровых крекингов на территории завода [14].

В 1929 г. Шухов В.Г. был избран почетным членом Академии наук СССР и награжден премией им. В.И. Ленина. В 1932 г. указом Президиума ВЦИК Советов ему было присвоено звание Героя Труда. В.Г. Шухов в своем дневнике рассказывал о том, как встречался с американцами в Сокольниках, доказывая свое первенство и отказываясь сотрудничать с ними: «...Работаю для нашей нефтяной промышленности, а не для американской» [15]. В одной из статей изобретатель написал, что «русская нефтяная промышленность может спокойно строить аппараты для крекинга без упреков со стороны американцев в даровом позаймствовании» [16]. Международный патентный суд признал Шухова первым и единственным изобретателем крекинг-процесса [17].

Горный инженер С.К. Квитко опередил американца Бартона, разработав новый способ термического разложения нефтяных остатков в начале XX в. Изобретение Квитко еще до Первой мировой войны предполагало использовать Морское министерство. Уже была заказана часть аппаратуры за границей, но начавшаяся война помешала осуществлению намеченного плана [18, 19]. Промышленная реализация этого способа в нашей стране была осуществлена только в 1925 г.

Таким образом, судьба многих российских изобретений того времени оказалась весьма не простой. Тем не менее, техническое перевооружение нефтяной отрасли стало мощным стимулом и, одновременно, составляющей индустриализации России.

Одним из самых успешно и быстро внедренных изобретений, имеющих определяющее значение для изменения характера российской энергетики и экономики в целом, явилось изобретение «нобелевской форсунки», решившей, казалось, проблему нефтяных остатков.

В течение нескольких десятилетий второй половины XIX в. основным целевым продуктом нефтепереработки являлся керосин, причем привозной американский был вытеснен с отечественного рынка, а Россия вполне успешно конкурировала с США и другими странами на рынках мировых. Мазут как остаток переработки нефти был тогда побочным продуктом, около 70% которого долгое время сжигалось в земляных амбарах. Специалисты пытались его использовать, но приспособления для его экономичного, полного и безопасного сжигания создать не удавалось, хотя конструкции предлагались самые разнообразные: в 1869 г. – инженером Порецким, в 1873 г. – инженером Каменским, в 1866 г. – Шпаковским [12]. Определенного успеха достиг В.И. Калашников, назвавший свою нефтяную форсунку «Митральеза» и получивший за нее в 1885 г. на Нижегородской выставке медаль Императорского Русского технического общества с надписью: «Достойному» и медаль «За трудолюбие и искусство». Только за первые 12 лет (с 1884 по 1896 гг.) на волжских пароходах было установлено около 700 форсунок системы Калашникова [7].

Самая совершенная конструкция форсунки, по утверждению многих специалистов, принадлежала все-таки В.Г. Шухову. В 1876 г. он ее изобрел, а в 1880 г. получил патент. Его форсунка быстро вытеснила серию самых разнообразных аппаратов для сжигания жидкого топлива, так как в ней вытекающий по узкому каналу мазут распылялся водяным паром в мельчайшую пыль. Распыленный мазут в топке испарялся, хорошо смешивался с воздухом и полностью сгорал. Распыление жидких топлив при помощи пара оказалось настолько эффективным, что такие форсунки используются и в наше время, наряду с воздушными и механическими [21]. Эта форсунка заняла первое место в теплотехнике [22], открыла широкие возможности для применения жидкого топлива. «Горный журнал» с гордостью писал по этому поводу: «В деле нефтяного отопления Россия далеко оставила за собою все остальные государства, и наши приборы для этой цели постоянно служат предметом удивления американцев, приезжающих в Баку» [7].

Форсунка получила название «нобелевской», так как благодаря Нобелям быстро была внедрена и

стала в больших объемах производиться на их механическом заводе в Санкт-Петербурге. «Нобелевская форсунка» совершила переворот в нефтяной промышленности и изменила топливно-энергетический баланс России [23]. Форсунка, распыляя мазут струей пара, позволила использовать его в качестве топлива и сжигать под котлами паровых машин. Правительство поддержало и изобретение, и его внедрение. 28 декабря 1883 г. Департамент торговли и мануфактур выдал Л. Нобелю привилегию № 10111 «на усовершенствованную систему нефтяного отопления, применимую ко всякого рода промышленным целям» [24]. Описание содержало краткую характеристику: «Система нефтяного отопления характеризуется существенным устройством и расположением корытообразных колосников, приспособленных к топке котлов и разного рода печей, как обыкновенных, так и металлургических... Она работает при естественной тяге, без помощи дутья, пара или воды» [25, 26].

Внедрение «нобелевской форсунки» и других изобретений в корпорации Нобелей стало ярким доказательством того, что технические и технологические инновации являются неотъемлемой частью производства и именно они способны обеспечить необходимый и достаточный уровень конкурентоспособности компании, даже в условиях неблагоприятной рыночной конъюнктуры. Профессор Горного института, известный нефтехимик К.И. Лисенко говорил о Л. Нобеле: «Я не стану перечислять всего, что сделано Нобелем в области перегонки нефти и укажу только на главное: он первым устроил непрерывную перегонку, первым поставил кубы и мешалки на открытом воздухе, завел тщательный контроль дистиллятов и готовых продуктов, устроил подогревание нефти, подлежащей перегонке горячими остатками, ввел перегонку нефти на керосин с перегретым паром» [27].

С самого начала создания компании у Нобелей работали ученые, геологи, химики, горные инженеры, инженеры-техники, архитекторы. Результаты их изысканий и изобретений использовались и в технике эксплуатации промыслов, и в разведке. Руководство компании не жалело средств, даже в том случае, когда результаты оказывались отрицательными [28]. Важно, что сырую нефть «Товарищество производства братьев Нобелей» вывозило в ничтожных количествах: в 1901 г. не более 65 тыс. пудов, в 1904 г. – 2281 тыс. пудов [29] и всегда выступало против стремления ряда чиновников самого высокого ранга и части предпринимателей придать российской экономике сырьевой характер.

Практически все современные исследователи оценивают вклад Нобелей в индустриализацию России как очень значительный. Однако оценки их роли в создании так называемого «нефтяного перекоса»

и в развитии топливного кризиса, имевших самые серьезные для страны последствия, разнятся. Так, ряд авторов самым важным достижением Нобелей называют именно превращение нефтяной промышленности из «осветительной» в топливную: главными потребителями нефтепродуктов стали железные дороги и заводы [30]. И напротив, часть исследователей характеризует роль ряда технических изобретений в нефтяной отрасли того времени как весьма неоднозначную, поскольку мазут в качестве топлива стал использоваться и в промышленности, и на флоте, и на железных дорогах. В результате изобретения «нобелевской форсунки» мазут из негодного отброса превратился в главный нефтяной товар. С началом упадка российского керосинового экспорта из-за острой конкурентной борьбы на внешних рынках доходы, полученные от мазута, стали для нефтяной промышленности России преобладающими [31–34].

Однако из-за низкого процента извлечения керосина из нефти и сжигания нефтяных остатков под паровыми котлами И.А. Дьяконова справедливо охарактеризовала тип энергетики, сложившийся тогда в России, энергорасточительным [31]. Рассуждая о специфике нефтеперерабатывающей промышленности страны, исследователь характеризует ее как «мазутную». Стоит подчеркнуть, что правительство этот перекоп всячески поддерживало: керосин был обложен акцизом, а мазут – свободен от него. До 70–80% бакинской нефти при получении керосина шло в «остатки», т.е. в мазут, который все чаще использовался на внутреннем рынке как промышленное топливо, применение которого в России в 1900 г. составляло 41.7% от всего потребляемого топлива, т.е. в объеме большем, чем во всей Западной Европе [35]. Часто к мазуту добавляли «сырую» нефть, что превращало сжигание такого нефтепродукта под паровыми котлами в совсем небезопасное.

«Мазутное» направление в топливной промышленности США не приобрело столь всеобъемлющих масштабов, как в России, из-за добываемой там «легкой нефти» и ориентации на использование в энергетике по преимуществу не нефти, а каменного угля. В России же «нефтяной перекоп» создавал серьезные препоны на пути развития угольных районов местного значения, в том числе, Подмосковского бассейна, значительно снизившего добычу к 1893 г. Донбасс не разделил эту участь во многом из-за строительства Екатерининской железной дороги, соединившей донецкий каменный уголь с криворожской железной рудой, что способствовало бурному росту южной базы металлургии, привлекавшей иностранные капиталовложения.

Подобный тип энергетики обусловил не только серьезное отставание угольной отрасли России, но и закрытие значительной части предприятий, исполь-

зующих «нефтяное» топливо, сокращение рабочих в период революции 1905 года и в ходе Первой мировой войны. На фоне снижения нефтедобычи и роста цен на нее «нефтяной перекося» явился одной из важнейших причин топливного кризиса [31]. Один из зарубежных предпринимателей, работавших в то время в горной промышленности дореволюционной России, писал: «Не будет преувеличением сказать, что недостаток угля стал основной причиной крушения России в военном и, прежде всего, в экономическом отношении. Недостаток угля поднял цены на него. Вследствие этого все остальные цены автоматически рванули вверх, поскольку жизнь современного хозяйственного организма основывается на угле и зависит от него» [35].

Современный исследователь В.Н. Косторниченко формулирует, на наш взгляд, также совершенно справедливый вывод о том, что «катастрофическое положение с топливом стало во многом результатом структурного кризиса российской энергетики, вызванного, прежде всего, создавшимся в России уже к 1900 г. «нефтяным перекося», когда широкое использование нефти в качестве топлива... означало непомерную зависимость российской экономики от состояния дел в нефтяной отрасли» [36].

Полагаем важным дополнить и подтвердить подобные выводы исследователей ссылкой на ряд документов и научных публикаций. Так, еще в 1920-е гг. известный экономист В.И. Фролов писал о том, что рыночная экономика конца XIX – начала XX вв. мало смотрела на широкие теоретические, а тем более стратегические расчеты, ибо все решал коммерческий интерес данного конкретного момента: «Было выгодно сжигать мазут, и его сжигали десятками миллионов тонн» [33]. Под теоретическими расчетами автором понимались оценки Д.И. Менделеева, считавшего еще в 1886 г., что сжигание под котлами нефтяных остатков, из которых можно и должно вырабатывать ценнейшие продукты, противоречило народнохозяйственным интересам России [37].

Изученные нами документы позволяют уточнить позицию Д.М. Менделеева по этому вопросу. На самом деле, она менялась. Известно, что к рекомендациям ученого российское правительство прислушивалось. С целью получения более точной и объективной оценки состояния нефтяного дела в январе 1888 г. министр государственных имуществ М.Н. Островский распорядился о выдаче Д.И. Менделееву 1600 руб. на покрытие расходов по поездке на Юг России и Кавказ. Министерство обосновывало эту командировку следующим образом: у углепромышленников Юга России «возникают опасения, что нефтяные остатки, успешно конкурирующие с каменным углем, послужат к упадку отечественной каменноугольной промышленности». Как раз для предупреждения «вредных последствий такового вли-

яния нефтяных остатков» руководство Министерства и посчитало полезным командировать профессора Санкт-Петербургского университета Д.И. Менделеева, «хорошо знакомого с положением нефтяного производства в России и за границей» [38]. Большое значение для характеристики принятых тогда правительственных решений и изучения сложившейся в начале XX века весьма опасной экономической ситуации имеет найденная нами в Российском государственном историческом архиве в Санкт-Петербурге сопроводительная записка Д.И. Менделеева, направленная им в Министерство государственных имуществ и названная «Вопросы, относящиеся к каменноугольной и нефтяной промышленности». В ней, в частности, ученый писал: «Нигде в мире нефтяное топливо не составляет предмета обширного потребления, в России же нефть применяется как топливо..., а с проведением нефтепровода, конечно, станет потребляться и на Причерноморье... Нефтяное топливо успешно соперничает в Москве не только с дровами, но и с донецким углем» [38]. В связи с этим ученый задавался следующими вопросами:

«1. Не составляет ли нефтяное топливо высшее промышленное благо России, какого лишены другие страны?

2. Имеет ли донецкий и другие каменные угли возможность соперничать противу нефти в Центральной России и Поволжье?

3. Какое всеобщее значение может иметь нефтяное топливо после проведения нефтепровода и при возможности сбыта нефтяных остатков в иные страны?

4. Следует ли поэтому выжидательно относиться к возможной конкуренции между нефтяными остатками и донецким углем или следует деятельно принять участие в этом соперничестве, дабы оно так или иначе решилось в скорейшем времени для блага страны и ее предпринимателей?» [38].

Отвечая на эти вопросы и настаивая на особой ценности нефтяных остатков, которые давали «важные преимущества пароходам» и могли бы стать предметом мировой торговли, Д.И. Менделеев в 1888 г. стал полагать правильным осуществление правительственных мероприятий «направляющего влияния» с целью поддержки увеличения производства нефтяного топлива: «Как растениям необходимо тепло солнца, так заводам и паровым двигателям необходимо топливо» [38]. Между тем, реальная практика и расчеты, осуществленные позднее, показали, что теоретические изыскания ученого относительно ценности нефтяного топлива не подтвердились.

Таким образом, реализуемая на рубеже веков государственная научно-техническая политика и поддержка значительной частью предпринимателей и ученых [39] обусловили быстрое техническое перевооружение нефтяной отрасли, ставшей одной из

составляющих форсированной индустриализации России. Так, изобретение «нобелевской форсунки» явилось рубежным событием в модернизации нефтяной отрасли, в индустриализации России в конце XIX – начале XX вв. в целом. Переход к широкому использованию нефти в качестве промышленного топлива способствовал более интенсивному развитию фабрично-заводской промышленности в ряде регионов страны. С другой стороны, Россия, используя в начале XX в. нефтяное топливо в огромных объемах, сжигала его крайне неэкономичным образом – под котлами паровых машин. Российская экономика, в отличие от других стран, сделавших своим господствующим энергетическим топливом каменный уголь, востребовала его запасы лишь в незначительной степени. Подобным образом сформировался «мазутный» характер энергетики. «Нефтяной перекося» определил подавление угольной отрасли страны. Между тем объемы нефтедобычи снижались, и в годы Первой мировой войны увеличение спроса со стороны военной, металлургической отраслей, железных дорог при дефиците топлива обусловило дезорганизацию всей экономики, сбой в поставках продовольствия, сырья и вооружений. Останавливали работы фабрики и заводы, работавшие на оборону. Промышленность Москвы не получала и половины от требуемого нефтяного топлива.

«Нефтяной перекося», сложившийся в результате массового внедрения нефтяной форсунки, из-за стратегических и теоретических просчетов, в первую очередь, определил и непомерную зависимость российской экономики от состояния дел в нефтяной отрасли в начале XX в. Устранение усиливающегося топливного кризиса, имевшего сильное дестабилизи-

рующее влияние на экономическую и внутривластную ситуацию, требовало все более активного государственного регулирования по устранению создавшегося в российской промышленной энергетике значительного и феноменального для мировой промышленности и ее энергетики того периода дисбаланса. Уже в начале Первой мировой войны тенденция к этатизации определилась достаточно четко: первым органом межведомственного регулирования стал Центральный комитет по снабжению топливом, созданный по решению Совета Министров 23 июля 1914 г. при Министерстве торговли и промышленности. Затем 4 марта 1915 г. был сформирован Комитет по распределению топлива при Министерстве путей сообщения. Фактически под контроль со стороны государства было поставлено распределение минерального топлива между потребителями. Действовало и Особое совещание по топливу, установившее предельные цены на него. Виновные в неисполнении постановлений могли быть подвергнуты заключению в тюрьму или крепости на срок не менее трех месяцев или денежному взысканию не свыше 3000 рублей [40]. Однако решить топливную проблему, как и стабилизировать внутривластную ситуацию в стране, власти так и не удалось.

Положение, сложившееся в современной экономике, ее сырьевая зависимость также является следствием стратегических просчетов [41]. Во многом оно не позволит осуществить в наиболее благоприятные сроки техническое перевооружение нефтегазового комплекса страны. Полагаем, что изучение исторического опыта должно способствовать извлечению уроков при разработке стратегии дальнейшего развития российской экономики.

Список литературы:

1. Дмитриевский А.Н. Ресурсно-инновационная экономика: история, проблемы, перспективы // Энергетическая политика. 2011. № 2. С. 35–40.
2. Гулишамбаров С.И. Краткий очерк нефтяной промышленности на Кавказе // ИРТО. Выставка предметов освещения и нефтяного производства, 1887-1888 гг. СПб., 1887. С. 20–25.
3. Матвейчук А.А. Нобелевская вертикаль [Электронный ресурс] – URL <http://www.gazprom-neft.ru/press-center/sibneft-online/arhive/2014-may/1104855/> (дата обращения 21.02.2017).
4. Сергиенко С.Р. Роль русских ученых и инженеров в развитии химии и технологии нефти. М.-Л., 1949. 140 с.
5. Иголкин А.А. Нефтяной фактор во внешне-экономических связях России за последние 100 лет // Экономический вестник Ростовского государственного университета. 2008. Т. 6. № 1. С. 87–93.
6. Свод привилегий, выданных в России в 1886 г.

References:

1. Dmitrievsky A.N. Resource-innovation economy: History, problems, prospects // Energeticheskaya politika (Energy Policy). 2011. № 2. P. 35–40. (in Russ.)
2. Gulishambarov S.I. A brief sketch of the oil industry in the Caucasus // IRTO. Exhibition of lighting and oil production, 1887-1888. SPb., 1887. P. 20–25. (in Russ.)
3. Matveichuk A.A. Nobel vertical. [Electronic resource] – URL <http://www.gazprom-neft.ru/press-center/sibneft-online/arhive/2014-may/1104855/> (accessed 21.02.2017). (in Russ.)
4. Sergienko S.R. The role of Russian scientists and engineers in the development of chemistry and technology of petroleum. M.-L., 1949. 140 p. (in Russ.)
5. Igolkin A.A. The oil factor in the foreign economic relations of Russia during the past 100 years // Economic Bulletin of Rostov State University. 2008. V. 6. № 1. P. 87–93. (in Russ.)
6. A set of privileges, issued in Russia in 1886 for the Department of Trade and Manufactures. SPb., 1886.

по Департаменту Торговли и Мануфактур. СПб., 1886. С. 133, 171.

7. Лисичкин С.М. Выдающиеся деятели отечественной нефтяной науки и техники. М.: Недра, 1967. 284 с.

8. Матвейчук А.А. Нефтяник из Богородска [Электронный ресурс] – URL http://matveychykaa.info/index/neftjanik_iz_bogorodska/0-82 (дата обращения 21.02.2016).

9. Вышетравский С.А. Непрерывно-действующий нефтеперегонный аппарат системы В.Г. Шухова // Нефтяное и сланцевое хозяйство. 1925. № 18. С. 238–241.

10. Свод привилегий, выданных в России в 1891 г. по Департаменту Торговли и Мануфактур. 1891. Привилегия № 175. С. 1–4.

11. Изобретения России. Крекинг [Электронный ресурс] URL <http://rus-eng.org/invention/Kreking.htm> (дата обращения 21.02.2017).

12. Мир-Бабаев М.Ф. Краткая история азербайджанской нефти. Баку: Азернешр, 2009. 376 с.

13. Вавицкий И.Д., Петропавловская И.А. Инженерная и научная деятельность В.Г. Шухова (краткий очерк) // В.Г. Шухов выдающийся инженер и ученый. Труды объединенной научной секции АН СССР, посвященной научному инженерному творчеству почетного академика В.Г. Шухова / Отв. ред. И.П. Мельников, Л.Ю. Ишлинский. М., 1984. С. 6–10.

14. Ахмадова Х.Х., Сыркин А.М., Мовсумзаде Э.М. Предпосылки создания процесса термического крекинга // Социально-гуманитарные проблемы современности: человек, общество и культура. Коллективная монография. Кн. 3. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2011. С. 58–104.

15. Шухов Е.М. Владимир Григорьевич Шухов. Первый инженер России. М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2003. 366 с.

16. Шухов В.Г. Заметка о патентах по перегонке и разложению нефти при повышенном давлении // Нефтяное и сланцевое хозяйство. 1923. Т. V. № 10. С. 481–483.

17. Ермаков Ю. Глыбы // Техника – молодежи. 1999. № 11. С. 64–67.

18. Пархоменко В.Е. Крекинг-процесс инж. С.К. Квитко // Нефтяное хозяйство. 1951. № 7. С. 53–59.

19. Трегубов А. Конструктивная сторона в установке для крекинга по патенту инж. Квитко // Азербайджанское нефтяное хозяйство. 1926. № 5. С. 51–59.

20. Николаев Г., Иванов А., Емельянов А. Советские инженеры. М., 1985 <http://bookre.org/reader?file=772014&pg=3> (дата обращения 21.02.2017)

21. Большая энциклопедия Нефти и Газа. Форсунка – система. [Электронный ресурс] – URL <http://www.ngpedia.ru/id568793p3.html> (дата обращения 21.02.2017).

P. 133, 171. (in Russ.)

7. Lisichkin S.M. Outstanding figures of Russian oil science and technology. Moscow: Nedra Publ., 1967. 284 p. (in Russ.)

8. Matveichuk A.A. Oilman from Bogorodsk [Electronic resource] – URL http://matveychykaa.info/index/neftjanik_iz_bogorodska/0-82 (accessed 21.02.2016). (in Russ.)

9. Vyshetravskiy S.A. Continuously-operating refinery machine system named after V.G. Shukhov // Neftyanoe i slantsevoe khozyaistvo (Oil and Slate Farming). 1925. № 18. P. 238–241. (in Russ.)

10. A set of privileges, issued in Russia in 1891 under the Department of Trade and Manufactures. 1891. Privilege No. 175. P. 1–4. (in Russ.)

11. The invention of Russia. Cracking [Electronic resource] – URL <http://rus-eng.org/invention/Kreking.htm> (accessed 21.02.2017). (in Russ.)

12. Mir-Babayev M.F. A brief history of Azerbaijani oil. Baku: Azerneshr Publ., 2009. 376 p. (in Russ.)

13. Vavitskiy I.D., Petropavlovskiy I.A. Engineering and scientific activities of V.G. Shukhov (brief article) // V.G. Shukhov, outstanding engineer and scientist. Proceedings of the joint scientific section of the USSR Academy of Sciences dedicated to the research, engineering creativity honorary academician V.G. Shukhov / Eds. I.P. Mel'nikov, L.Yu. Ishlinskiy Moscow, 1984. P. 6–10. (in Russ.)

14. Akhmadova Kh.Kh., Syркин A.M., Movsumzade E.M. The background of the process thermal cracking // Socio-humanitarian problems of modernity: Man, society and culture. The collective monograph. Book 3. Krasnoyarsk: Scientific-Innovative Centre, 2011. P. 58–104. (in Russ.)

15. Shukhova E.M. Vladimir Grigoryevich Shukhov. The first engineer of Russia. Moscow: MGТУ im. N. Bauman Publ., 2003. 366 p. (in Russ.)

16. Shukhov V.G. A note on patents for the distillation and decomposition of oil at elevated pressure // Neftyanoe i slantsevoe khozyaistvo (Oil and Slate Farming). 1923. V. V. № 10. P. 481–483. (in Russ.)

17. Ermakov Yu. Blocks // Tekhnika – molodezhi (Technology for Youth). 1999. № 11. P. 64–67. (in Russ.)

18. Parkhomenko V.E. Cracking process of engineer S.K. Kvitko // Neftyanoe khozyaistvo (Oil Farming). 1951. № 7. P. 53–59 (in Russ.)

19. Tregubov A. Constructive side in the installation for cracking on the patent of engineer Kvitko // Azerbaidzhanskoe neftyanoe khozyaistvo (Azerbaijan Oil Farming). 1926. № 5. P. 51–59. (in Russ.)

20. Nikolaev G., Ivanov A., Emelyanov A. Soviet engineers. M., 1985 <http://bookre.org/reader?file=772014&pg=3> (accessed 21.02.2017) (in Russ.)

21. Big encyclopedia of Oil and Gas. Nozzle system. [Electronic resource] – URL <http://www.ngpedia.ru/>

22. История нефтяной и газовой промышленности [Электронный ресурс] – URL <http://stud24.ru/geology/istoriya-neftyanoj-i-gazovoj-promyshlennosti/94375-284300-page7.html> (дата обращения: 17.02.2017).
23. Гулишамбаров С.И. Нефтяное отопление пароходов и паровозов: С прил. 52 черт. разных аппаратов для нефт. отопления и граф. изображения развития нефт. пром-сти на Кавказе с 1830 по 1880 г. / [Соч.] инж.-технол. Ст. Гулишамбарова. СПб.: Тип. (б.) А.М. Котомина, 1880. 30 с.
24. Документы жизни и деятельности семьи Нобель. Т. 1. СПб.: Гуманистика, 2009. 480 с.
25. Заявление 06.10.1882. Опубликовано 28.12.1883 // Записки ИРТО и свод привилегий. 1885. Вып. 9. Привилегия 174. С. 1–4. 1 л. черт.
26. Свод привилегий, выданных в России в 1883 г. по Департаменту Торговли и Мануфактур. СПб., 1883. С. 174.
27. Памяти Людвиг Эммануиловича Нобеля Торжеств. заседание Имп. рус. техн. о-ва 31 марта 1889 г. СПб.: Издательство: тип. бр. Пантелеевых, 1889. 59 с.
28. Двадцатипятилетие Товарищества нефтяного производства бр. Нобель. 1879–1904 гг. СПб.: Т-во Р. Голике и Вильборг, 1904. 171 с.
29. Тридцать лет деятельности Товарищества нефтяного производства братьев Нобель. 1879–1909. СПб., 1914. 416 с.
30. Драгульский С.А. Рождение нефтяной отрасли в России [Электронный ресурс] – URL: <http://www.ria-stk.ru/mi/adetail.php?ID=45523> (дата обращения: 20.02.2017).
31. Дьяконова И.А. Нефть и уголь в энергетике царской России в международных сопоставлениях. М.: РОСПЭН, 1999. 296 с.
32. Beeby-Thompson. The oil fields of Russia and the Russian petroleum industry. London: C. Lockwood, 1908. 415 p.
33. Фролов В.И. Экономика нефтяного хозяйства. М.-Л.: Совет нефтяной пром-сти, 1928. 392 с.
34. Першке С., Першке Л. Русская нефтяная промышленность, ее развитие и современное положение в статистических данных. Тифлис, 1913. 66 с.
35. Дьяконова И.А. Нефть и уголь в промышленной энергетике России XIX в. – начала XX века : автореф. дис. ... д-ра ист. наук. М., 1996. 40 с.
36. Косторниченко В.Н. К вопросу о национализации отечественной нефтяной промышленности в 1918 г. // Экономическая история. Обзорение / Под ред. Л.И. Бородин. Вып. 10. М.: Изд-во МГУ, 2005. С. 80–100.
37. Менделеев Д.И. Сочинения: в 25-ти т. Л.-М.: Изд-во АН СССР. Т. X. Нефть, 1949. С. 645, 587; Т. XIX. Экономические работы. II, 1950. С. 693.
- id568793p3.html (accessed 21.02.2017). (in Russ.)
22. The history of the oil and gas industry [Electronic resource] – URL <http://stud24.ru/geology/istoriya-neftyanoj-i-gazovoj-promyshlennosti/94375-284300-page7.html> (date accessed: 17.02.2017). (in Russ.)
23. Gulishambarov S.I. Oil heating steamships and locomotives: With the attachment of 52 drawings of different apparatus for oil heating and a graphic depiction of the development of the oil industry in the Caucasus from 1830 to 1880 / Eng.-Technol. St. Gulishambarov Compositions. SPb.: Tipografiya (b.) A.M. Kotomnina, 1880. 30 p. (in Russ.)
24. Documents of life and activities of the Nobel family. V. 1. SPb.: Gumanistika Publ., 2009. 480 p. (in Russ.)
25. Statement 06.10.1882. Published 28.12.1883 // Zapiski IRTTO and set of privileges. 1885. Iss. 9. Privilege 174. P. 1–4. 1 list of drawing. L. S. 1 the devil. (in Russ.)
26. A set of privileges, issued in Russia in 1883, the Department of Trade and Manufactures. Saint Petersburg, 1883. P. 174. (in Russ.)
27. To the memory of Ludwig Emmanuilovich Nobel Ceremonial Meeting of the Imperial Russian Technical Society. Islands 31 March 1889. Saint Petersburg: Publisher: Tipografiya of Panteleyev's brothers, 1889. 59 p. (in Russ.)
28. Twenty-fifth anniversary of the Partnership of oil production of Nobel's brothers. 1879–1904. Saint Petersburg: Partnership of R. Golike and Vilborg, 1904. 171 p. (in Russ.)
29. Thirty years of activity of the Partnership of oil production of Nobel's brothers. 1879–1909. Saint Petersburg, 1914. 416 p. (in Russ.)
30. Dragulsky S.A. The birth of the oil industry in Russia [Electronic resource] – URL: <http://www.ria-stk.ru/mi/adetail.php?ID=45523> (accessed 20.02.2017). (in Russ.)
31. Dyakonova I.A. Oil and coal in the power industry of tsarist Russia in international comparisons. M: ROSPEN, 1999. 296 p. (in Russ.)
32. Beeby-Thompson. The oil fields of Russia and the Russian petroleum industry. London: C. Lockwood, 1908. 415 p.
33. Frolov V.I. Economics of oil farming. Moscow-Leningrad: the Council of the Oil Industry, 1928. 392 p. (in Russ.)
34. Perske S., Perske L. Russian oil industry, its development and current situation of the statistical data. Tiflis, 1913. 66 p. (in Russ.)
35. Dyakonova I.A. Oil and coal in industrial energy of Russia at the XIX century – the beginning of 20th: abstract of diss. ... D.Sc. (History). Moscow, 1996. 40 p. (in Russ.)
36. Kostornichenko V.N. To the question of the nationalization of the domestic oil industry in 1918 // Ekonomicheskaya istoriya. Obozrenie (Economic History. Survey) / Ed. by L.I. Borodkin. Iss. 10. Moscow:

38. Российский государственный исторический архив. Ф. 37. Оп. 31. Д. 421. Л. 4-6, 7, 8, 11-11 об.
39. Бодрова Е.В., Красивская В.Н. Роль государства в становлении технического образования и научно-технических учреждений в России // Российский технологический журнал. 2016. Т. 4. № 5 (14). С. 89–101.
40. Центральный государственный архив Москвы. Ф.1109. Оп.1. Д. 7. Л.34.
41. Бодрова Е.В., Калинов В.В., Филатова М.Н., Гусарова М.Н., Сергеев С.В. Государственная политика в нефтегазовой сфере в контексте российской модернизации. М.: МАОРИ, 2014. 813 с.
- MGU Publ., 2005. P. 80–100. (in Russ.)
37. Mendeleev D.I. Compositions: in 25 v. Leningrad- Moscow: USSR Academy of Sciences Publ. Vol. X. Oil, 1949. P. 645, 587; Vol. XIX. Economic works. II, 1950. P. 693. (in Russ.)
38. The Russian State Historical Archive. F. 37. Op. 31. D. 421. L. 4–6, 7, 8, 11.
39. Bodrova E.V., Krasivskaya V.N. The role of the state in the development of technical education and science and technology institutions in Russia // Rossiyskiy tekhnologicheskii zhurnal (Russian Technological Journal). 2016. V. 4. № 5 (14). P. 89–101. (in Russ.)
40. Central State Archive of Moscow. F. 1109. Op.1. D. 7. L. 34. (in Russ.)
41. Bodrova E.V., Kalinov V.V., Filatova M.N., Gusarova M.N., Sergeev S.V. The state policy in the oil and gas sector in the context of Russian modernization. Moscow: MAORI Publ., 2014. 813 p. (in Russ.)

Об авторах:

Бодрова Елена Владимировна, доктор исторических наук, профессор, заведующий кафедрой истории Института экономики и права ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78).

Красивская Валерия Николаевна, магистр кафедры экономики и инновационного предпринимательства Института экономики и права ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78).

About authors:

Elena V. Bodrova, D.Sc. (History), Professor, Head of the Chair of History, Institute of Economics and Law, Moscow Technological University (78, Vernadsky Pr., Moscow, 119454, Russia).

Valeriya N. Krasivskaya, Master, the Chair of Economics and Innovative Entrepreneurship, Institute of Economics and Law, Moscow Technological University (78, Vernadsky Pr., Moscow, 119454, Russia).

Подписной индекс в Объединенном каталоге «Пресса России» **36924**

Свидетельство о регистрации СМИ *ПИ № ФС77-64884* от 10 февраля 2016 г.

Подписано в печать 27.12.2017
Уч.-изд. листов 13,5

Формат 60×90/8
Тираж 100 экз.

Печать цифровая
Заказ 760

Московский технологический университет
119454, Москва, пр. Вернадского, 78.

Цена 854.40 руб.