

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
- | Аналитические методы в химии и химической технологии
- | Математические методы и информационные системы в химической технологии

2

2018

ТОМ
XIII

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)

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)

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

CONTENTS

Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений

Chemistry and Technology of Medicinal Compounds and Biologically Active Substances

Горшкова А.С., Румянцева В.Д., Миронов А.Ф.
Соединения висмута и его комплексы с порфиринами:
применение, структура и свойства

5

Gorshkova A.S., Rumyantseva V.D., Mironov A.F.
Compounds of bismuth and its porphyrine
complexes: application, structure and properties

Ежов А.В., Вальба Ф.Ю., Жданова К.А.,
Миронов А.Ф., Жижин К.Ю., Брагина Н.А.
Синтез и сравнение свойств металлокомплексов
мезо-арилзамещенных порфиринов как потенциальных
красителей для солнечных ячеек

21

Ezhov A.V., Vyalba F.Yu., Zhdanova K.A.,
Mironov A.F., Zhizhin K.Yu., Bragina N.A.
Synthesis and properties comparison
of meso-arylporphyrins metal complexes
as potential dyes for solar cells

Мохамед А.М.Х.А., Амзаева Д.Н.,
Пшеничникова А.Б., Швец В.И.
Влияние полимиксина в на формирование
био пленки бактерией *Methylophilus quaylei*
на полипропилене и тефлоне

31

Mohamed A. M. H. A., Amzaeva D.N.,
Pshenichnikova A.B., Shvets V.I.
Influence of polymyxin b on the formation
of biofilms by bacterium *Methylophilus quaylei*
on polypropylene and teflon

Теоретические основы химической технологии

Theoretical Bases of Chemical Technology

Серна-Лоаиза С., Писаренко Ю.А., Кардона К.А.
Производство этанола из колоказии (*Xanthosoma
sagittifolium*): применение термодинамико-
топологического анализа (статья на англ. языке)

40

Serna-Loaiza S., Pisarenko Yu.A., Cardona C.A.
Ethanol production from cocoyam (*Xanthosoma
sagittifolium*): application of thermodynamic-
topological analysis

Химия и технология органических веществ

Chemistry and Technology of Organic Substances

Терентьева В.Б., Николаев А.И., Пешнев Б.В.,
Конькова Н.А.
Кавитационная обработка дизельной фракции нефти

51

Terentyeva V.B., Nikolayev A.I., Peshnev B.V.,
Kon'kova N.A.
Cavitation treatment of oil diesel fraction

Химия и технология неорганических материалов

Гайтко О.М., Баранчиков А.Е., Иванов В.К.
Гидротермально-микроволновой синтез
нанокристаллического MnO_2 в присутствии
гексаметиленetetрамина

Синтез и переработка полимеров и композитов на их основе

*Фролов И.А., Зверева У.Г., Дударева Т.В.,
Красоткина И.А., Никольский В.Г., Люсова Л.Р.,
Наумова Ю.А.*
Использование многотоннажных техногенных
отходов для создания битумных композитов
с улучшенными показателями долговечности

Аналитические методы в химии и химической технологии

Носикова Л.А., Кочетов А.Н.
Анализ инсектицидных гелей, содержащих
фипронил, методом ОФ-ВЭЖХ

Математические методы и информационные системы в химической технологии

Карташов Э.М.
Аналитические решения гиперболических
моделей нестационарной теплопроводности

*Корнюшко В.Ф., Панов А.В., Богонова И.В.,
Николаева О.М., Флид А.А.*
Системный подход к информационной поддержке
фармацевтической разработки готовых
лекарственных средств

Chemistry and Technology of Inorganic Materials

56 *Gaytko O.M., Baranchikov A.E., Ivanov V.K.*
Microwave-hydrothermal
hexamethylenetetramine-mediated synthesis
of nanocrystalline MnO_2

Synthesis and Processing of Polymers and Polymeric Composites

64 *Frolov I.A., Zvereva U.G., Dudareva T.V.,
Krasotkina I.A., Nikol'skii V.G., Lyusova L.R.,
Naumova Yu.A.*
Using large-tonnage industrial waste to create
bitumen composites with improved fatigue life

Analytical Methods in Chemistry and Chemical Technology

72 *Nosikova L.A., Kochetov A.N.*
Analysis of insecticidal gels containing fipronil
by RP-HPLC

Mathematics Methods and Information Systems in Chemical Technology

81 *Kartashov E.M.*
Analytical solutions of hyperbolic models
of non-stationary heat conduction

91 *Kornushko V.F., Panov A.V., Bogunova I.V.,
Nikolayeva O.M., Flid A.A.*
System approach to informational support
of pharmaceutical development of finished
medicinal products

СОЕДИНЕНИЯ ВИСМУТА И ЕГО КОМПЛЕКСЫ С ПОРФИРИНАМИ: ПРИМЕНЕНИЕ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

А.С. Горшкова^{1,@}, В.Д. Румянцева^{1,2}, А.Ф. Миронов¹

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

²Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН, Фрязино, Московская область 141190, Россия

@Автор для переписки, e-mail: asgorsh@mail.ru

Обзор посвящен использованию висмута и его соединений, в частности солей, в медицинской практике при лечении таких заболеваний, как спирохетозы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в терапии рака. Наряду с твердыми препаратами разработаны жидкие пероральные лекарственные формы для лечения диареи, колитов, язв и др. Препараты висмута используются в стоматологии для лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Рассмотрены синтезы и свойства висмутовых комплексов с природными и синтетическими порфиринами, которые находят применение в медицине и иных областях науки и техники. Значительное внимание уделено особенностям строения висмутовых комплексов порфиринов, их пространственной структуре, влиянию стерических и электронодонорных эффектов, образованию димеров и влиянию различных экстралигандов. Так, показано действие протоионов на конформацию, физико-химические свойства и устойчивость висмутовых металлокомплексов порфиринов

Ключевые слова: висмут, порфирины, висмутовые комплексы, димерные структуры, лейшманиоз, атипичная пневмония, коронавирусная инфекция.

COMPOUNDS OF BISMUTH AND ITS PORPHYRINE COMPLEXES: APPLICATION, STRUCTURE AND PROPERTIES

A.S. Gorshkova^{1,@}, V.D. Rumyantseva^{1,2}, A.F. Mironov¹

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

²Kotel'nikov Institute of Radioengineering and Electronics RAS, Fryazino, Moscow region 141190, Russia

@Corresponding author: asgorsh@mail.ru

Bismuth and its compounds have been known since ancient times and now are widely used in practice in various fields. Bismuth use in medicine can be traced back to the Middle Ages, and its wide application is due to its very low toxicity – for most bismuth compounds it is less than for sodium chloride.

Bismuth and its compounds, in particular salts, are used in medical practice in the treatment of diseases such as spirochetosis, gastric and duodenal ulcer, leishmaniasis and coronaviral infection, as well as in cancer therapy. In addition to solid preparations liquid peroral pharmaceutical forms have been developed for the treatment of diarrhea, colitis, ulcers etc. Bismuth preparations are used in stomatology for the treatment of inflammatory diseases of paradontium.

The review considers the syntheses and properties of bismuth complexes with natural and synthetic porphyrins, which are used in medicine and other fields of science and technology. Considerable attention is paid to the structure features of bismuth porphyrins complexes, their dimeric structures, and the influence of various extra ligands.

The counterion nature and structure make a substantial contribution in solving the problem of complexes stability. The central bismuth atom in these complexes extends far above the plane of the macrocycle due to the large ionic radius. Thus, the counterions action on the conformation, physicochemical properties and stability of metal porphyrins complexes is shown. A separate section is devoted to unique and interesting properties of bismuth porphyrins complexes, such as fluorescence and color variation of crystals.

Keywords: bismuth, porphyrins, bismuth complexes, dimer structures, leishmaniasis, SARS, coronaviral infection.

Введение

Висмут и его соединения известны с глубокой древности и в настоящее время широко применяются на практике в различных областях. Использование этого элемента в медицине прослеживается еще со средних веков, однако первое зарегистрированное упоминание датируется 1786 годом, когда швейцарский врач Луи Ожье лечил висмутом расстройство желудка [1].

Первое упоминание о висмуте относится к XV веку. Химическую индивидуальность этого элемента установил в 1739 году И. Потт [2]. Висмут может проявлять степени окисления -3, +3 или +5, но ввиду особой устойчивости конфигурации $6s^2$ наиболее характерной степенью окисления является +3 [3].

Широкое применение висмута в медицинской практике обусловлено его очень низкой токсичностью по сравнению, например, с оловом и свинцом, обладающими похожими на висмут химическими свойствами. Токсичность большинства соединений висмута меньше, чем у хлорида натрия. Низкую токсичность можно объяснить тем, что соединения висмута нерастворимы в нейтральных водных растворах, включая биологические жидкости, и обладают ингибирующим действием на патологические бактерии, такие как *Helicobacter pylori* и др. [4].

1. Соединения висмута и их применение в медицине

Наибольшее распространение получили такие вещества, как бисмутил (бензоат висмута, $\text{Bi}(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_3$), дерматол (галлат висмута, $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_7$), бизантол (салицилат висмута, $\text{BiOC}_7\text{H}_4\text{O}_3$), бисмоверол (соль винной кислоты, $\text{Bi}(\text{OH})_2\text{Bi}(\text{OH})\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6$), ксероформ (трибромфенолят висмута, $\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot \text{Bi}(\text{OH})\text{C}_{12}\text{H}_4\text{Br}_6\text{O}_2$) и др. [2]. Так, бисмоверол используется для борьбы со спирохетозами – заболеваниями, вызванными микроорганизмами спирохетами [5], в то время как ксероформ и дерматол входят в состав вяжущих присыпок, мазей и паст при лечении кожных заболеваний [6], бисмоверол в виде масляной взвеси применяется при лечении сифилиса, а основной бромид – в ветеринарии.

В последнее время особое место среди висмутовых соединений, используемых в медицинской практике, занимают такие соли, как цитрат и салицилат висмута, являющиеся основными компонентами лекарственных препаратов, направленных против

язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (Де-нол, Трибимол, Десмол, Пилорид и др.) [2]. Данные препараты относятся к числу наиболее эффективных противоязвенных лекарственных средств при комплексной терапии язвенной болезни. Развитие этого недуга вызвано бактериями *Helicobacter pylori*, а также нарушением баланса факторов агрессии и защиты. Агрессивные факторы среды подавляют факторы защиты и негативно влияют на компоненты слизистой оболочки, приводя к ее разрушению, а необходимым условием, при котором происходит подавление, является повышенная кислотность [7]. Бактерия *Helicobacter pylori* и ее определяющая роль в патогенезе язвенной болезни были открыты австралийскими учеными Р. Уореном и Б. Маршалом в 1983 г. [8], хотя гипотеза об инфекционной составляющей заболевания была выдвинута еще в 90-ые годы XIX в.

Единственным видом терапии язвенной болезни можно считать эрадикацию бактерии *Helicobacter pylori* [9]. При использовании препарата Де-нола или его аналога Трибимола имеет место минимальный уровень рецидивов язвенной болезни после курсового лечения. В кислой среде желудочно-кишечного тракта Де-нол образует на поверхности язв и эрозий защитную пленку, которая способствует их рубцеванию и предохраняет от воздействия желудочного сока. Де-нол увеличивает синтез простагландина E_2 , стимулирующего образование слизи и секрецию бикарбоната. Кроме того, препарат оказывает бактерицидное действие на *Helicobacter pylori*.

Наряду с твердыми, разработаны также жидкие пероральные лекарственные формы на основе соединений висмута для лечения диареи, колитов, язв и заболеваний пищеварительного тракта. Жидкие лекарства представляют собой водные суспензии, содержащие цитрат висмута, гидроксид калия, лимонную кислоту и водный раствор аммиака. Из жидких лекарственных средств в последние годы предложен противоязвенный и антидиарейный препарат Десмол, выпускаемый в США. Этот препарат оказывает также обволакивающее и противомикробное действие, он образует нерастворимое защитное покрытие в месте локализации язвы. Кроме того, Десмол повышает устойчивость слизистой оболочки к воздействию пепсина, других ферментов и соляной кислоты, усиливает выработку слизи в желудке и

улучшает ее защитные свойства. Препарат обладает неспецифическим противодиарейным действием.

В настоящее время одним из наиболее известных противоязвенных средств в странах Западной Европы и в Америке является ранитидин-цитрат висмута (Пилорид), сочетающий в себе антисекреторные эффекты Ранитидина и гастропротекторные и бактерицидные свойства соединений висмута в отношении *Helicobacter pylori*. Эффективность препарата Пилорида при тройной терапии, в которой сочетаются три различных лекарственных средства, была доказана в нескольких работах [10, 11].

Не так давно предложено средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки рта на основе кремнийорганического глицерогидрогеля состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \times 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \times 24\text{H}_2\text{O}$ и висмута трикалия цитрата формулы $[\text{HOC}(\text{CH}_2\text{COO})_2\text{COO}]_2\text{K}_3\text{Bi}$ [12]. Для лечения пародонтита средство наносят на десневую поверхность и вводят в пародонтальные карманы. Кроме того, оксид висмута(III) предложено добавлять в специальные пластики для зубных протезов в качестве вяжущего и антисептического лекарственного средства, а оксохлорид – при изготовлении стенок медицинских капиллярных трубок [13]. Смесь оксидов висмута и вольфрама предложено использовать в качестве рентгеноконтрастного средства.

Соединения висмута в последние годы находят новые применения в виде радиоактивных таргетных изотопов (^{212}Bi и ^{213}Bi) в терапии рака [14–16], а также интенсивно изучается возможность использования в водных средах двухядерных комплексов висмута, что позволило бы увеличить число испускаемых изотопами α -частиц в клетках-мишенях и тем самым повысить эффективность лучевой терапии [17, 18].

Препараты висмута в виде комплексов с порфиринами нашли применение как химиотерапевтические средства для лечения лейшманиозов. Лейшманиозы – это группа облигатных трансмиссивных заболеваний, возбудителями которых являются простейшие рода *Leishmania* [19]. В качестве эффективных средств для лечения лейшманиозов были предложены висмутотетрафенилпорфирина и 5,10,15,20-тетра(4-метоксикарбонилфенил)порфирина [20].

Коронавирус человека (Coronaviridae, Coronavirus) был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вунос от больных с гриппоподобными симптомами [21]. Согласно современной таксономической классификации, все известные коронавирусы человека и животных разделены на четыре рода: Alfa-, Beta-, Gamma- и Delta-coronavirus. Особое место занимает род Beta-coronavirus, в который входят опасные возбудители летальных пневмоний – ТОРС-КоВ (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus),

более известный как вирус атипичной пневмонии, и БВРС-КоВ (коронавирус ближневосточного респираторного синдрома; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus), природным резервуаром последнего являются летучие мыши, выделяющие вирус со слюной, мочой и фекалиями. Для лечения ТОРС были синтезированы, а затем проверены на ингибирующее действие против геликазной АТФазы ТОРС-КоВ и на процессы дуплекс-разматывания восемь координационных комплексов висмута [22]. Ранее проведенные исследования [23–25] продемонстрировали крайне важную роль в жизненном цикле вируса NTP-азы/геликазы, что сделало ее перспективной мишенью в противо-ТОРС-терапии. По-видимому, ионы висмута могут замедлять биокаталитические процессы геликазы ТОРС-КоВ за счет образования N-терминального металл-связывающего домена – области, богатой цистеином, с которой висмут эффективно связывается, образуя Bi–S-связи. Как показали данные анализа высвобождения фосфата, по которому измеряли эффективность ингибирования, а также результаты ингибирующего действия, направленного против дуплексного раскручивания, самыми эффективными из синтезированных соединений оказались два висмутотетрафенилпорфиринов.

Изучена противоопухолевая эффективность комплекса висмута с диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПА) для бинарной лучевой терапии, являющейся перспективным таргетным методом лечения злокачественных новообразований [26]. В основу метода положено преимущественное взаимодействие внешнего рентгеновского излучения с химическими элементами, имеющими порядковый номер в периодической таблице более 52. Висмут, обладающий самым высоким порядковым номером из всех стабильных химических элементов, является перспективным агентом для бинарной лучевой терапии. Исследования проводились на мышах с привитыми опухолями аденокарциномы молочной железы C57BL6 и меланомы B16F10. Полученные результаты показали значительное увеличение противоопухолевого эффекта рентгеновского облучения при введении комплекса висмута с ДТПА.

Надмолекулярные порфириновые нанотрубки были изучены в качестве объектов самосборки при лечении раковых опухолей и других болезней [27]. Для создания нанотрубок использовали внеплоскостной координированный висмутотетрафенилпорфирин – тетранатриевую соль нитрата висмут-тетрасульфотетрафенилпорфирина ($\text{BiNO}_3\text{-TPPS}_4$). Полученные нанотрубки позволяют эффективно визуализировать биологические объекты. Подобная агрегированная структура висмутотетрафенилпорфиринов позволяет рассматривать их в качестве перспективных материалов для лечебной терапии. При включении в комплекс радиоактивного висмута нано-

трубки могут также стать потенциальным радиотерапевтическим средством.

2. Особенности строения висмутовых комплексов порфиринов

Впервые комплекс висмута с порфирином был получен Трайбсом в 1969 г. путем взаимодействия мезопорфирина IX с нитратом висмута(III) [28] (рис. 1). Соединение было охарактеризовано лишь ЭСП и элементным анализом, и наиболее вероятным считалось образование комплекса с ионом трехвалентного висмута.

Спустя 5 лет Бухлером и Леем был осуществлен

синтез комплекса октаэтилпорфирина (ОЕР) в пиридине также с нитратом висмута(III) [29, 30] (рис. 2). Полученное вещество было охарактеризовано с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, однако окончательная структура соединения оставалась невыясненной. В частности, было высказано предположение о наличии в комплексах внеплоскостного координированного иона металла, поскольку катион Bi^{3+} имеет ковалентный радиус 1.5 Å, а радиус порфириновой полости близок к 2 Å [1] (оптимальный ионный радиус для координации порфирина с металлом составляет 1.25–1.30 Å [31]).

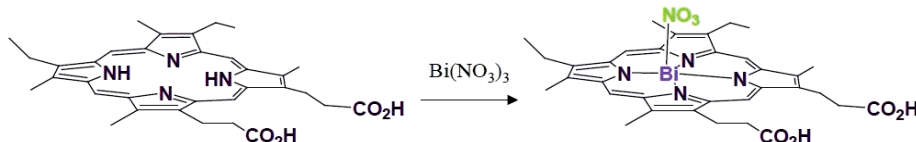


Рис. 1. Схема синтеза висмутового комплекса мезопорфирина IX.

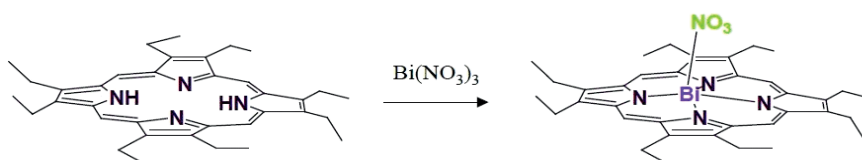


Рис. 2. Схема синтеза висмутового комплекса октаэтилпорфирина.

В 1992 г. был синтезирован Bi(III) -комплекс тетратолилпорфирина (ТТР) [32], изучение которого с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии при различных температурах позволило получить доказательство наличия у комплексов внеплоскостной координации катиона висмута.

В 1994 г. впервые был получен растворимый в воде комплекс висмута с порфирином – Bi(III) -тетракис-(*N*-метил-3-пиридил)порфирин [33] и было установлено, что удаление висмута из макроцикла, как и ожидалось, катализируется протонами. При этом присутствует вклад основного аниона и гидроксида, что имеет большое значение в вопросе стабильности комплексов, в которых центральный атом металла значительно выступает над плоскостью макроцикла из-за большого ионного радиуса [1].

В 2000 г. был выполнен рентгеноструктурный анализ висмутового комплекса трифлат-производного октаэтилпорфирина [34]. Было установлено, что данный комплекс является димером, у которого две молекулы симметрично связаны друг с другом посредством инверсионного центра, при этом важную роль играет размер лиганда, стабилизирующего связывание иона висмута с порфириновым макроциклом. Изучение строения комплексов путем рентгеноструктурного анализа было продолжено в 2003 г., в ходе которого удалось объяснить две необычные и весьма интересные структуры на примере двух висмутовых комплексов тетракис-(*p*-хлорфенил)-пор-

фирина [35]. Полученные результаты показали исключительную роль противоаниона в подобных комплексах.

Влияние противоанионов на пространственную структуру и физико-химические свойства висмутовых комплексов порфиринов более подробно рассматривается в следующих разделах.

2.1. NO_3^- -противоанион

В 2003–2006 гг. [36, 37] были изучены комплексы висмута с так называемыми «picket»-порфиринами, у которых заместители располагаются под углом, близким к 90° по отношению к плоскости порфирина. Были синтезированы и охарактеризованы два комплекса: (а) α -5,10,15,20-тетракис(2-[3-(этоксикарбонил)пропиониламино]фенил)-порфирин висмут(III) нитрат и (б) α -5,10,15,20-трис(2-(ацетиламино)фенил)- α -20-(2-[3-(карбоксилат)пропиониламино]фенил)порфирин висмут(III) (рис. 3) [17].

В обоих комплексах Bi(III) восьмикоординирован и обладает приблизительно плоскостным антипризматическим пространственным строением: одна плоскость образована четырьмя атомами азота порфирина, а другая – четырьмя атомами кислорода. Было показано, что главной стабилизирующей компонентой подобных структур является карбоксильная группа, которая связывает на бидентатный манер металл, занимая два координационных положения и приводя к нейтральному комплексу. В органических

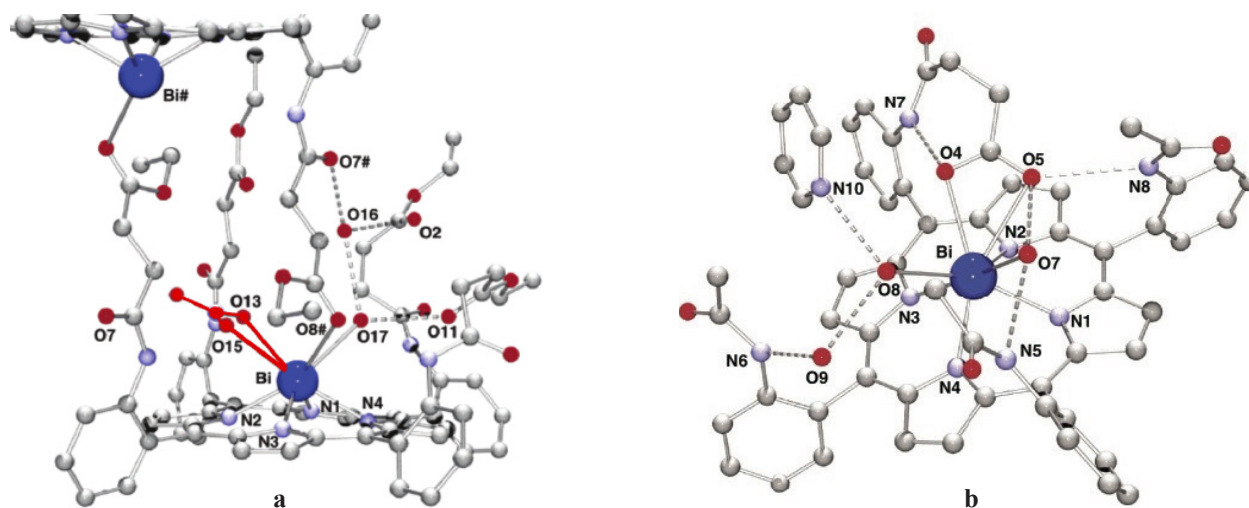


Рис. 3. Модели пространственных структур димерного висмутового комплекса с остатком NO_3 (a) и мономерного висмутового комплекса без нитрат-аниона (b) [17].

растворителях данная карбоксильная группа обеспечивает почти мгновенное образование комплекса с висмутом. Это значительно облегчает реакцию, поскольку для сложноэфирного «picket»-аналога было необходимо нагревание при 50°C [36].

В обоих комплексах (a) и (b) катион висмута значительно удален от плоскости порфирина, которую образуют атомы азота (1.125 и 1.145 Å у соединений с одним остатком BiNO_3 и с Bi без нитратного остатка, соответственно), а расстояние между ионами металла у первого комплекса составило 10.61 Å. Получившиеся комплексы отличаются друг от друга следующим: во-первых, комплекс (a)

с одним остатком BiNO_3 – это центросимметричный димер, а комплекс (b) с Bi без нитратного аниона – мономолекулярная структура; во-вторых, антипризматическая координационная сфера у первого комплекса почти правильная, а у другого комплекса – сильно искаженная, и третье отличие касается самого порфиринового ядра. Согласно подсчетам смещений атомов макроцикла в среднеквадратичной срединной плоскости порфирина, а также с учетом торсионного угла $\text{C}^\alpha\text{--N--C}^\alpha$, димер (a) оказался куполообразным. В свою очередь, в мономерной форме (b) порфирин был как гофрированным, так и седлообразным (рис. 4).

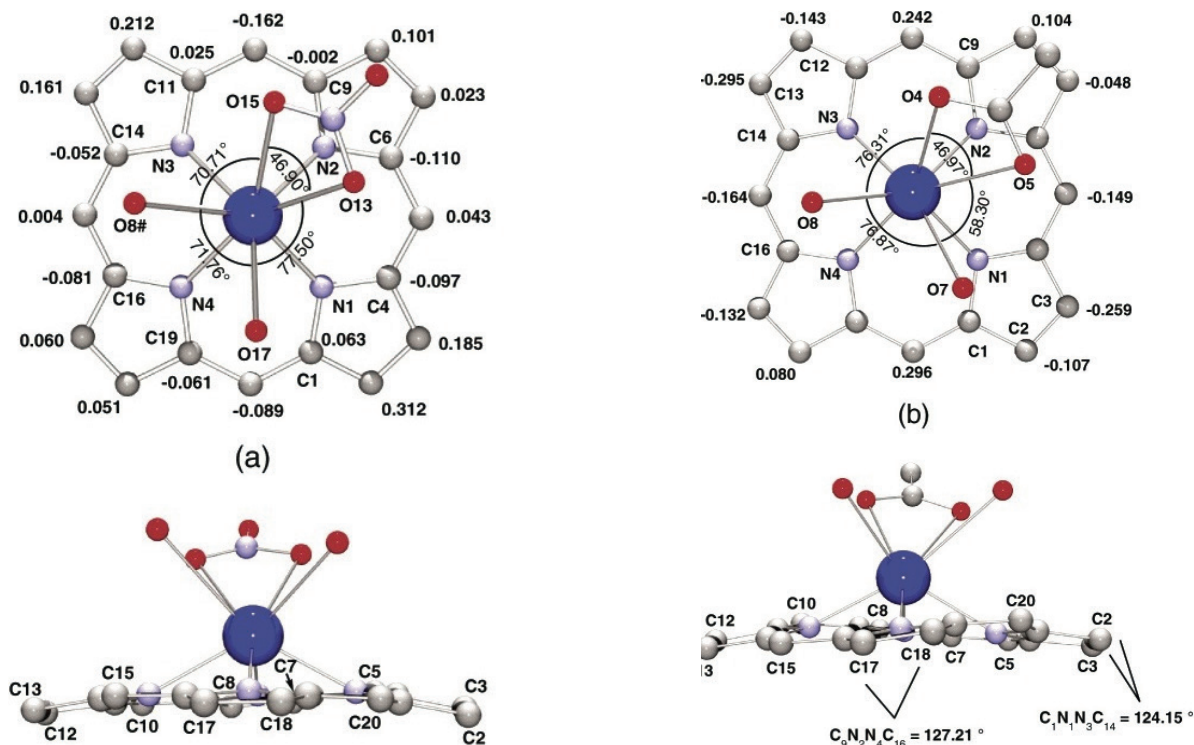


Рис. 4. Шаростержневые полиэдрические координационные модели висмутовых комплексов: димерного с одним остатком NO_3 (a) и мономерного без нитрат-аниона (b) [17].

Куполообразный тип искажения является характерным для большинства ранее изученных с помощью рентгеноструктурного анализа висмутовых комплексов порфиринов [34, 35] и может быть отнесен к внеплоскостной координации самого металла [38–40]. Обычно куполообразная форма конформации наблюдается только тогда, когда порфирин координирует с крупным центральным ионом металла и, как правило, с одним или несколькими аксиальными лигандами.

С другой стороны, нетипично смешанная конформация мономера может возникать из-за несимметричного замещения порфирина. Однако значения отклонения от срединной плоскости характерны скорее для гофрированной структуры, чем для седловидной. Благодаря значениям торсионных углов и углов наклона плоскостей пирролов, подобная конформация была найдена в порфиринах, у которых ион металла небольших размеров (например, Ni(II)) из-за укорачивания связи Ni–N [41, 42], но, насколько известно, нет такой информации для крупного катиона с кристаллическим радиусом 1.31 Å (для координационного числа 8) [43]. Стоит отметить, что подобное смешанное искажение может являться результатом слишком небольшой длины координирующего лиганда порфирина, поскольку при координировании происходит «вытягивание» мезо-атома углерода, с которым связан лиганд для взаимодействия с металлом.

2.2. Hal-противоанион

В работе [35] рассмотрен синтез новых висмутовых комплексов с анионами хлора, брома и иода. Изучены особенности строения мезо-тетраарилпорфирина висмут(III) хлорида с замещенными арильными кольцами. Показано, что комплекс кристаллизуется как центросимметричный димер, дважды скрепленный атомом хлора, и атомом висмута, являющийся шестикоординированным, значительно удален от плоскости порфирина [44]. Спектры ^1H -ЯМР безметалльного ТТР и $[\text{BiCl}_3\text{-ТТР}]_2$ показали смещение протонов у NH-групп, а также β -протонов кольца. Эти данные, а также сдвиги в УФ-видимой области спектра комплексов различных мезо-тетраарилпорфиринов с BiCl_3 указывают на то, что π -резонанс в отличие от σ -индукционных эффектов преимущественно передается от арильных заместителей к ядру порфирина.

Важно отметить, что анализ данных ^1H -, ^{13}C -ЯМР- и УФ-видимых спектров порфиринов с σ - и π -акцепторами в фенильных кольцах, когда на одну донорную группу приходится два акцептора, и их висмутовых комплексов указывает на аналогичное строение порфиринового ядра, в котором пирролы поочередно наклонены вверх и вниз [45–48]. Такая конформация заставляет неподеленные пары двух пиррольных атомов азота играть роль доноров электронов для одной молекулы BiCl_3 , которая располагается над или под

средней плоскостью порфирина, и, следовательно, два атома водорода пирролов размещены по другую сторону от плоскости [44] (рис. 5).

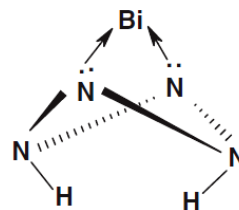


Рис. 5. Схема, изображающая внеплоскостное искажение порфиринового ядра.

С помощью масс-спектрометрии удалось установить, что молекулярный комплекс $[\text{BiCl}_3\text{-ТТР}]_2$ обладает схожей структурой с комплексами, у которых в качестве лигандов выступали дифосфин и арсин, связанные с BiCl_3 . Эти соединения имеют близкие значения колебательных полос связи Bi–Cl. В комплексе ион висмута обладает октаэдрической пространственной структурой, которая включает в себя хелатообразующий ТТР-лиганд, две концевые связи Bi–Cl и $(\mu\text{-Cl})_2$ -мостик (рис. 6).

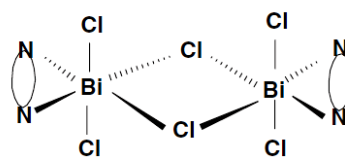


Рис. 6. Схема пространственной структуры комплексов $[\text{BiCl}_3\text{-ТТР(X)}]_2$.

Найдено, что полоса валентных колебаний не изменяется в течение всей реакции комплексообразования с BiCl_3 , что свидетельствует об отсутствии внутримолекулярных и межмолекулярных связываний с участием связи N–H в димерных комплексах мезо-тетраарилпорфиринов.

Рассмотрена пространственная структура еще одного комплекса с хлорид-противоанионом – тетра(4-пиридил)порфирин бис-висмутатохлорид, $(\text{BiCl}_6)_2\text{TPyP}$ [49]. Установлено, что комплекс состоит из одного катиона $[\text{TPyP}]^{6+}$ и двух анионов $[\text{BiCl}_6]^{3-}$. Наличие катиона указывает на то, что у порфиринового кольца есть седловидное искажение, аналогичное $\text{T(PyCl}_4\text{)PCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, что хорошо согласуется с данными для протонированных мезо-замещенных порфиринов [50–52]. На рис. 7 изображен фрагмент кристаллической структуры комплекса, на котором видны «связки» $[\text{TPyP}]^{6+}$ и $[\text{BiCl}_6]^{3-}$: длины выбранных связей Bi–Cl указаны в Å, а прерывистые (красные) линии показывают взаимодействия N–H...Cl в области 2.4–2.6 Å.

Изолированные анионы $[\text{BiCl}_6]^{3-}$ были найдены в ряде других гибридных хлорид-висмутовых сое-

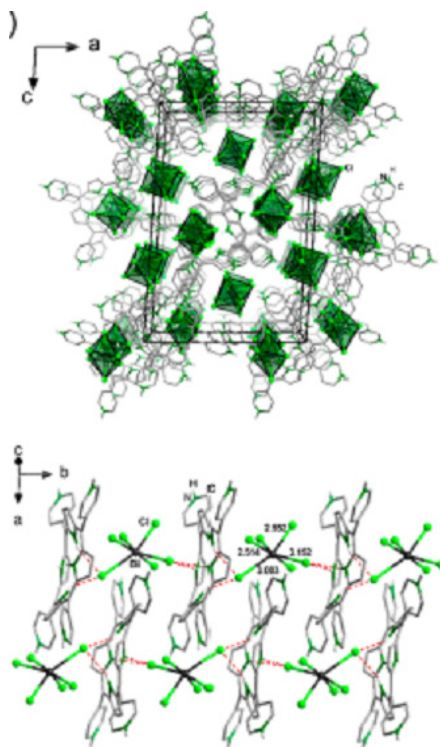


Рис. 7. Модель фрагмента кристаллической структуры висмутового комплекса $(\text{BiCl}_6)_2\text{TPyP}$ [49].

динениях. Длина связи $\text{Bi}-\text{Cl}$, а также углы между связями $\text{Cl}-\text{Bi}-\text{Cl}$ в соответствующих кристаллических структурах часто обладают тенденцией к искажению, особенно когда принимают участие в образовании водородных связей.

Как видно из рис. 7, катионы $[\text{TPyP}]^{6+}$ образуют «пучки» вдоль b -осей. Помещенные в промежуток катионов, эти «пучки» являются сильно искаженными анионами $[\text{BiCl}_6]^{3-}$. Второй набор анионов $[\text{BiCl}_6]^{3-}$ локализован за пределами этих «пучков» и показывает малую степень искажения структуры. Расстояния между атомами Bi и Cl , обнаруженные в $(\text{BiCl}_6)_2\text{TPyP}$, варьируются от 2.514 до 3.152 Å [49]. Это более широкий диапазон, нежели обычно наблюдается у изолированных $[\text{BiCl}_6]^{3-}$ -анионов, например, у $\text{BiCl}_6\cdot[\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2]_2\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, для которого длины связей $\text{Bi}-\text{Cl}$ находятся в диапазоне от 2.551 до 2.930 Å [53]. Подобный широкий и нехарактерный диапазон длин связей обнаружен также у соединений с мультядерными хлоридовисмутовыми анионами, такими как $(\text{BzV})_5[\text{Bi}_3\text{Cl}_{14}]_2$ (где $\text{BzV}^{2+} = \text{N,N}'$ -дибензил-4,4'-бипиридин) [54]. Диапазон значений длин связей $\text{Bi}-\text{Cl}$ варьируется от 2.544 Å до 3.176 Å. Помимо вынужденного удлинения связи $\text{Bi}-\text{Cl}$ в $[\text{BiCl}_6]^{3-}$ между катионами $[\text{H}_6\text{TPyP}]^{6+}$, взаимодействия также приводят к сильному искажению углов связей $\text{Cl}-\text{Bi}-\text{Cl}$, максимальное значение угла равно 114° между двумя *цис*-хлорид-лигандами, находящимися в тесном контакте с катионами порфирина.

Вследствие возникновения зарядов (наличие $[\text{H}_6\text{TPyP}]^{6+}$ -катионов в рассмотренных порфиринах) не наблюдаются короткие межмолекулярные расстояния, соответствующие π - π -взаимодействиям, характерные для ряда нейтральных соединений порфиринов [49].

Получен комплекс висмут(III) йод этиопорфирин II и охарактеризован методами ИК-, ^1H -ЯМР-, электронной спектроскопии и масс-спектрометрии [55]. Масс-спектр представлен одной интенсивной линией m/z 684.990, соответствующей комплексному иону без атома йода. Выполнен анализ ИК-спектров поглощения полученного комплекса при комнатной температуре и 145°C .

Оптимизация геометрии и расчет частот поглощения выполнены в программе Priroda15 методом DFT с использованием функционала PBE в базисе L1 в полноэлектронном скалярно-релятивистском приближении Dyall Modified Dirac (рис. 8). Проведено отнесение колебательных частот.

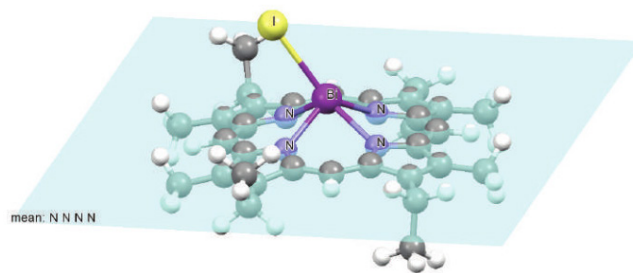


Рис. 8. Оптимизированная структура комплекса висмут(III) йод этиопорфирин II [55].

Полученные результаты [55] позволяют заключить, что комплекс висмут(III) йод этиопорфирин II представляет собой неустойчивое соединение, которое легко гидролизуется на воздухе с образованием гидроксидного комплекса (рис. 9). При этом структура порфиринового кольца не претерпевает заметных изменений.

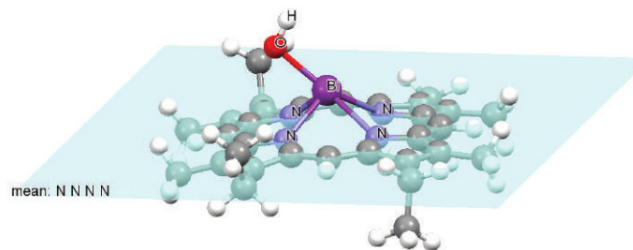


Рис. 9. Оптимизированная структура комплекса висмута с этиопорфирином II после замещения йодид-иона на гидроксильную группу [55].

2.3. Трифлат-противоион

Описан висмутовый комплекс $\text{Bi}(\text{SO}_3\text{CF}_3)\text{OEP}$, в котором трифлат выступает в качестве противоиона [34]. В твердом состоянии $\text{Bi}(\text{SO}_3\text{CF}_3)\text{OEP}$ является

димером, в котором два порфирина симметрично расположены вокруг центра инверсии, а оба катиона $[\text{BiOEP}]^+$ связаны через три атома кислорода, принадлежащие двум анионам SO_3CF_3^- . Получающийся centrosимметричный димер очевидно стабилизируется за счет кулоновских взаимодействий, а не благодаря ковалентным связям висмут–кислород, при этом длины связей Bi–O значительно превышают суммы их ионных радиусов [43]. Кроме того, эти величины больше, чем найденные для оксида висмута(III) [56] и кристаллов $[\text{Bi}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}(\text{SO}_3\text{CF}_3^-)_3$ [57], где нет прямого взаимодействия между висмутом и атомами кислорода трифлат-аниона.

В димерном комплексе $\text{Bi}(\text{SO}_3\text{CF}_3)\text{OEP}$ из-за большого радиуса иона Bi [43] и возможного стерического препятствия между CF_3 и циклом порфирина не может происходить полимеризации. Катион висмута лежит на расстоянии 1.07 Å над плоскостью четырех атомов азота порфирина по направлению к трифлатному аниону. Описание координационной сферы висмута усложнено из-за искажения его связи с третьим атомом кислорода трифлатной группы. В катионе $[\text{BiOEP}]^+$ висмут взаимодействует с четырьмя атомами азота. Координационная сфера дополняется тремя атомами кислорода. Для минимизации электростатических взаимодействий с анионами трифлата неподеленная пара висмута располагается параллельно оси первого и третьего атомов азота порфирина.

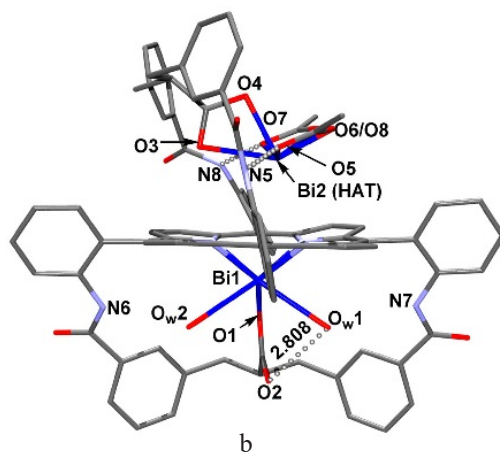
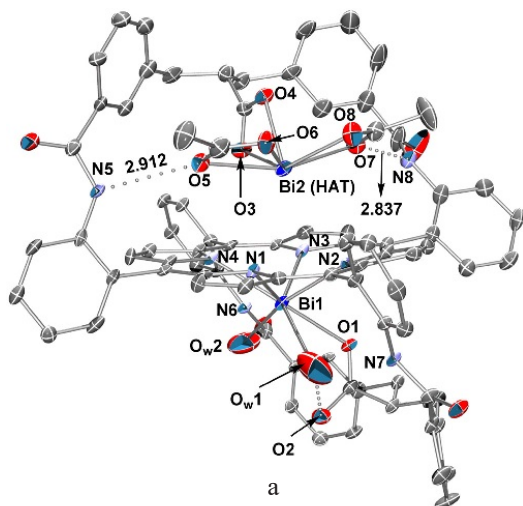


Рис. 10. ORTEP¹-диаграмма (a) и структурная схема (b) гомобиметаллического комплекса с остатком $\text{Bi}(\text{OAc})_2$ [18].

Данные элементного анализа, а также рентгеноструктурного анализа подтвердили гомобиядерную природу комплекса. Было выявлено существование двух атомов висмута, один из которых связан непосредственно с атомами азота порфирина. Этот катион висмута является семикоординированным и располагается вне плоскости порфиринового ядра, при этом расстояние до

2.4. Влияние стерических и электронодонорных эффектов

Важную роль в реакциях комплексообразования играют стерические факторы. Стерические затруднения у *m*-заместителей арильных колец в порфиринах выражены сильнее, чем у *p*-заместителей, и это приводит к ослаблению передачи электронов *m*-заместителю. Порфирины с *o*-метил- и *o*-метокси-заместителями никак не реагировали с BiCl_3 в условиях эксперимента [44]. Электронодонорная способность заместителей в порфиринах уменьшается следующим образом: *p*-положение > *m*-положение > *o*-положение. Примечательно, что протонирование *o*-заместителей арильных колец в мезо-замещенных тетраарилпорфиринах (2-Me или 2-OMe) приводит к образованию в хлороформе соответствующих зеленых дипротонированных продуктов.

Особенности реакций металлизации можно рассмотреть на примере получения гомобиметаллических комплексов. В работе [18] описан синтез порфиринового комплекса с двумя атомами висмута, обладающего уникальной структурой – он оказался симметричным, поскольку второй катион висмута, встраиваясь в порфириновое ядро, заимствует ту же координационную сферу, что и первый катион (рис. 10). Согласно данным ЯМР, частицы BiOAc располагаются по обе стороны от плоскости порфирина. При этом катионы чередуют два способа координации: «нависающий» и «внеплоскостной».

¹ORTEP – Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (диаграмма молекулярного моделирования)

благодаря водородным связям с амидными группами «застежки». Плоскости ацетатных групп почти перпендикулярны к таковым межмолекулярных карбоксильных групп, что определяет направленность координационной сферы второго атома висмута.

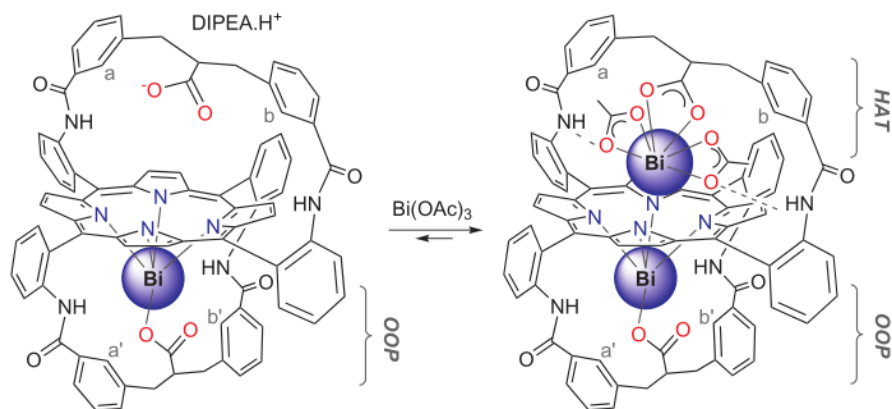


Рис. 11. Схема синтеза висмутового комплекса порфирина с двойной «застежкой» ацетата висмута (DIPEA – диизопропилэтиламин; HAT («hanging-a-top») – координация металла «нависанием сверху», OOP («out-of-plane») – координация металла вне плоскости макротетрацикла [18].

2.5. Флуоресценция и варьирование цвета кристаллов

Значительный интерес представляют фотофизические свойства висмутовых комплексов порфиринов. Фотофизические свойства самого аниона висмута в составе хлоридных комплексов изучены в работе [58]. В спектре поглощения обнаружены две интенсивные полосы при 231 и 333 нм, что хорошо согласуется с данными для типичных бесцветных простых хлорид-висмутовых соединений, а также определено значение полосы испускания 475 нм. Свойства оп-

тического поглощения и эмиссии катиона $[TPyP]^{6+}$ в растворе детально рассмотрены в работе [59].

Полученный в работе [49] комплекс $[H_6TPyP][BiCl_6]$ изучен на способность к флуоресценции. Спектр комплекса характеризуется широкой полосой фотолуминесценции в области 650–850 нм при комнатной температуре. На рис. 12 представлены спектры поглощения и фотолуминесценции для образцов $T(PyCl_4)PCl_2$ и его висмутового комплекса. В заключение был сделан вывод о том, что основную роль в поглощении играет порфириновый катион, а $[BiCl_6]^{3-}$ влияет лишь косвенно, выполняя функцию матрицы.

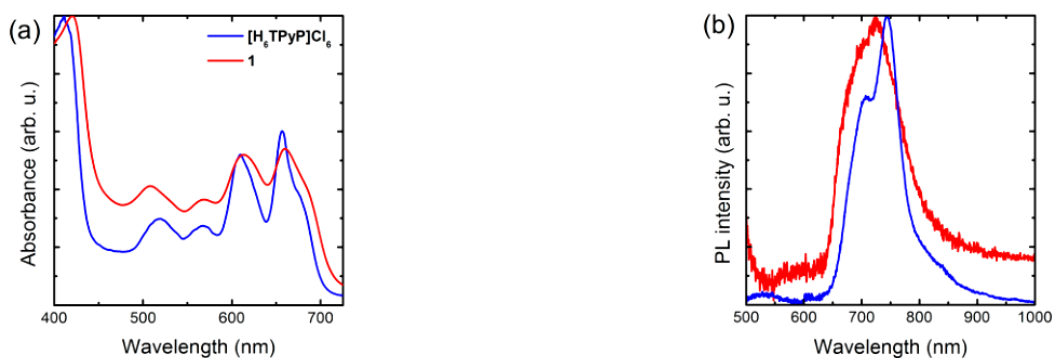


Рис. 12. Спектры поглощения (a) и фотолуминесценции (b) для $T(PyCl_4)PCl_2$ (синяя нижняя линия) и его висмутового комплекса (красная линия 1) [49].

Для изученного комплекса $(BiCl_6)_2-TPyP$ выявлено ослабление фотолуминесценции по сравнению с безметалльным порфирином (рис. 13). Разница в свойствах соединений может быть обусловлена или энергетическими различиями в низлежащих состояниях переноса заряда в системе анион–порфирин,

или в эффекте тяжелого атома, который увеличивает межсистемные переходы к триплетным состояниям.

У кристаллов $(BiCl_6)_2-TPyP$ была обнаружена весьма интересная особенность: кристаллы вещества, находясь в растворе, имели синюю с металлическим блеском окраску, однако после промывки

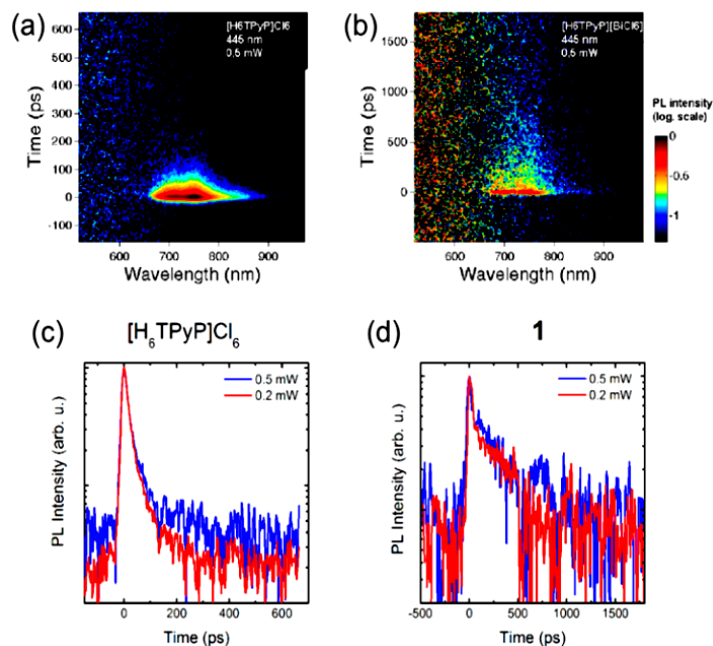


Рис. 13. Графики с искусственной расцветкой фотолюминесценции (а и б) и переходного режима (с и d) безметалльного $T(PyCl_4)PCl_2$ и его висмутового комплекса, соответственно [49].

цвет становился мутно-зеленым. Синяя окраска легко возвращалась при смачивании кристаллов в различных растворителях, таких как этанол или толуол. Это явление было исследовано с помощью методов оптической спектроскопии, растровой электронной микроскопии (SEM), рентгеновской фотоэлектронной и NEXAFS²-спектроскопии.

Как известно, явление фотохромизма (изменение цвета под действием света) было ранее выявлено у хлоридовисмутовых соединений, обычно с виологенными катионами. Фотохромный эффект индуцировался УФ-излучением, приводя к резкому изменению цвета, а затем при нагревании на воздухе происходило возвращение изначального окрашивания [60–62].

Данные дифракции показали, что структурные изменения в кристаллах происходят не из-за включения молекул растворителя, а обусловлены поверхностно-связанным структурным эффектом окрашивания. Проверая при разных условиях феномен изменения цвета, исследователи пришли к выводу, что изменение окраски кристаллов зависит лишь от смачивания поверхности независимо от природы растворителя, и поэтому для этих целей могут быть использованы даже самые инертные жидкости, такие, как, например, силиконовое масло.

Список литературы:

1. Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth. Ed. H. Sun. John Wiley & Sons, 2011. 410 p.
2. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висму-

Заключение

Комплексы висмута представляют собой большой интерес для современной медицины и иных областей науки и техники в связи с тем, что с их помощью можно решить целый ряд актуальных проблем: создание новых медицинских препаратов для лечения различных заболеваний, разработка материалов для технических задач.

В последнее время особое внимание уделяется синтезу и изучению висмутовых комплексов порфиринов, являющихся перспективными препаратами для лечения лейшманиозов и коронавирусных инфекций (атипичной пневмонии). Кроме того, радиоактивные таргетные изотопы висмута в составе порфириновых комплексов находят применение в лучевой терапии рака, а их включение в надмолекулярные структуры в виде нанотрубок может привести к получению потенциальных радиотерапевтических средств для лечения онкологических заболеваний.

Актуальными остаются вопросы синтеза и поиска висмутовых комплексов, обладающих необходимыми физико-химическими свойствами и биологической активностью.

Благодарность

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки РФ (проект 4.9596.2017/8.9).

References:

1. Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth. Ed. H. Sun. John Wiley & Sons. 2011. 410 p.
2. Yukhin Yu.M., Mikhailov Yu.I. Chemistry of

²NEXAFS – Near Edge X-Ray Absorption Fine Structure (околопороговая тонкая структура рентгеновского спектра поглощения)

товых соединений и материалов. Новосибирск: СО РАН, 2001. 359 с.

3. Обзор минеральных ресурсов СССР. Сост. Ю.Л. Деньгин. Висмут. Вып. II. Ленинград. Издание геологического комитета, 1927. 32 с.

4. Yang Y., Ouyang R., Xu L., Guo N., Li W., Feng K., Ouyang L., Yang Z., Zhou S., Miao Y. Review: Bismuth complexes: Synthesis and applications in biomedicine // J. Coord. Chem. 2015. V. 68. № 3. P. 379–397.

5. Евсеев В.И. Процессы получения висмута виннокислого и галловокислого основного высокой чистоты из нитратных растворов: дис. ... канд. хим. наук. Красноярск: Ин-т химии и хим. техн. СО РАН, 2008. 117 с.

6. Фисенков Н.Н. Разработка рецептуры ранозаживляющей антисептической присыпки и ее сравнительная фармако-токсикологическая оценка: дис. канд. вет. наук. СПб., 2002. 129 с.

7. Елисеев А.Г. [и др.] Большая медицинская энциклопедия. Актуализированное и дополненное издание бестселлера. М.: Эксмо, 2014. 1320 с.

8. Кудрявцева Л.В., Щербakov П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии: Пособие для врачей. НИИ физико-химической медицины Министерства здравоохранения РФ, Научно-производственная фирма «Литех», НЦЗД, ЦКБ МЦ УД Президента РФ. М., 2004. 41 с.

9. Сарсенбаева А.С., Игнатова Г.Л., Воротникова С.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: Учебное пособие. Челябинск: ФГОУП УГ-МАДО, 2005. 50 с.

10. Mégraud F., Roberts P., Williamson R. Ranitidine bismuth citrate can help to overcome *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin *in vivo* // *Helicobacter*. 2000. V. 5. № 4. P. 222–226.

11. Graham D.Y., Hoffman J., Andersson S.-Y., Qureshi W., Osato M.S. El-Zimaity H.M.T. Ranitidine bismuth citrate, tetracycline, clarithromycin twice-a-day triple therapy for clarithromycin susceptible *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* Blackwell Science Ltd. 1999. № 13. P. 169–172.

12. Орлова Е.С., Брагин А.В., Акмалова Г.М. Средство лечения пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией, и способ его применения: пат. 2549445 Рос. Федерация. № 2014104751/15; заявл. 12.02.2014; опубл. 27.04.2015, Бюл. № 12.

13. Химическая энциклопедия. Под ред. И.Л. Кнунянца и др. М.: Советская энциклопедия, 1988. Т. 1. 623 с.

14. Halime Z., Balieu S., Lachkar M., Roisnel T., Richard P., Boitrel B. Functionalization of porphyrins: Mechanistic insights, conformational studies and structural characterizations // *Eur. J. Org. Chem.* 2006. P. 1207–1215.

bismuth compounds and materials. Novosibirsk: SB RAS, 2001. 359 p. (in Russ.).

3. A review of USSR mineral resources. Comp. Yu.L. Den'gin. Vismut. Iss. II. Leningrad. Izdanie geologicheskogo komiteta, 1927. 32 p. (in Russ.).

4. Yang Y., Ouyang R., Xu L., Guo N., Li W., Feng K., Ouyang L., Yang Z., Zhou S., Miao Y. Review: Bismuth complexes: Synthesis and applications in biomedicine // J. Coord. Chem. 2015. V. 68. № 3. P. 379–397.

5. Evseenko V.I. Processes of bismuth obtaining: tartrate-acid and gallic-acid basic high-purity from nitrate solutions: Ph.D. (Chem.) dissertation. Krasnoyarsk: Inst. of Chem. and Chem. Technol. Siberian Branch RAN, 2008. 117 p. (in Russ.).

6. Fisenkov N.N. Development of the wound healing antiseptic powder formulation and its comparative pharmaco-toxicological evaluation: Ph.D. (Vet.) dissertation. St. Petersburg, 2002. 129 p. (in Russ.).

7. Eliseev A.G. [et al.] Great Medical Encyclopedia. Undated and supplemented bestseller edition. Moscow: Eksmo Publ., 2014. 1320 p. (in Russ.).

8. Kudryavtseva L.V., Sherbakov P.L., Ivanikov I.O., Govorun V.M. *Helicobacter pylori*-infection: Modern aspects of diagnosis and therapy. A manual for doctors. Research Institute of Physico-Chemical Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Scientific-production firm «Litekh», National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, TsKB Office of the President of the Russian Federation. Moscow, 2004. 41 p. (in Russ.).

9. Sarsenbaeva A.S., Ignatova G.L., Vorotnikova S.V. Methods of *Helicobacter pylori* infection diagnosing. Educational manual. Chelyabinsk: South Ural State Medical University, 2005. 50 p. (in Russ.).

10. Mégraud F., Roberts P., Williamson R. Ranitidine bismuth citrate can help to overcome *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin *in vivo* // *Helicobacter*. 2000. V. 5. № 4. P. 222–226.

11. Graham D.Y., Hoffman J., Andersson S.-Y., Qureshi W., Osato M.S. El-Zimaity H.M.T. Ranitidine bismuth citrate, tetracycline, clarithromycin twice-a-day triple therapy for clarithromycin susceptible *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* Blackwell Science Ltd. 1999. № 13. P. 169–172.

12. Orlova E.S., Bragin A.V., Akmalova G.M. A drug for periodontitis and oral mucosa diseases associated with *Helicobacter pylori* infection, and the way of its used. Patent RF 2549445. № 2014104751/15; filed 02/12/2014; publ. 04/27/2015. (in Russ.).

13. Chemical encyclopedia. Ed. by I.L. Knunyants et al. Moscow: Sovetskaya Entsiklopediya Publ., 1988. V. 1. 623 p. (in Russ.).

14. Halime Z., Balieu S., Lachkar M., Roisnel T., Richard P., Boitrel B. Functionalization of porphyrins: Mechanistic insights, conformational studies and

15. Hassfjell S., Brechbiel M. W. The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications // *Chem. Rev.* 2001. V. 101. P. 2019–2036.
16. Couturier O., Supiot S., Degraef-Mouglin M., Faivre-Chauvet A., Carlier T., Chatal J.-F., Davodeau F., Cherel M. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005. V. 32. P. 601–614.
17. Halime Z., Michaudet L., Lachkar M., Brossier P., Boitrel B. Influence of pendant arms bearing ligating groups on the structure of bismuth porphyrins: Implications for labeling immunoglobulins used in medical applications // *Bioconjug. Chem.* 2004. V. 15. № 6. P. 1193–1200.
18. Le Gac S., Boitrel B. Structurally characterized bimetallic porphyrin complexes of Pb, Bi, Hg and Tl based on unusual coordination modes // *J. Porphyrins Phthalocyanines.* 2016. V. 20. P. 117–133.
19. Инфекционные и паразитарные болезни развивающихся стран. Под ред. Н.В. Чебышева, С.Г. Пака. М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008. 492 с.
20. Gomes M.L., DeFreitas-Silva G., dos Reis P.G., Melo M.N., Frezard F., Demicheli C., Idemori Y.M. Synthesis and characterization of bismuth(III) and antimony(V) porphyrins: High antileishmanial activity against antimony-resistant parasite // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2015. V. 20. № 5. P. 771–779.
21. Респираторная медицина. В 3-х томах. Т. 2. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2017. 544 с.
22. Yang N., Tanner J.A., Wang Z., Huang J., Zheng B., Zhu N., Sun H. Inhibition of SARS coronavirus helicase by bismuth complexes // *Chem. Commun.* 2007. P. 4413–4415.
23. Tanner J.A., Zheng B.J., Zhou J., Watt R.M., Jiang J.Q., Wong K.L., Lin Y.P., Lu L.Y., He M.L., Kung H.F., Kesel A.J., Huang J.D. The adamantane-derived bananins are potent inhibitors of the helicase activities and replication of SARS Coronavirus // *Chem. Biol.* 2005. V. 12. P. 303–311.
24. Bernini A., Spiga O., Venditti V., Prischi F., Bracci L., Huang J.D., Tanner J.A., Niccolai N. Tertiary structure prediction of SARS coronavirus helicase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 343. № 4. P. 1101–1104.
25. Tanner J.A., Watt R.M., Chai Y.B., Lu L.Y., Lin M.C., Peiris J.S., Poon L.L., Kung H.F., Huang J.D. The severe acute respiratory syndrome (SARS) Coronavirus NTPase/helicase belongs to a distinct class of 5' to 3' viral helicases // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 39578–39582.
26. Липенгольц А.А., Черепанов А.А., Григорьева Е.Ю., Кулаков В.Н. Противоопухолевая эффективность комплекса висмута с диэтилентриаминпентауксусной кислотой в бинарной лучевой терапии // structural characterizations // *Eur. J. Org. Chem.* 2006. P. 1207–1215.
15. Hassfjell S., Brechbiel M. W. The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications // *Chem. Rev.* 2001. V. 101. P. 2019–2036.
16. Couturier O., Supiot S., Degraef-Mouglin M., Faivre-Chauvet A., Carlier T., Chatal J.-F., Davodeau F., Cherel M. Cancer radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005. V. 32. P. 601–614.
17. Halime Z., Michaudet L., Lachkar M., Brossier P., Boitrel B. Influence of pendant arms bearing ligating groups on the structure of bismuth porphyrins: Implications for labeling immunoglobulins used in medical applications // *Bioconjug. Chem.* 2004. V. 15. № 6. P. 1193–1200.
18. Le Gac S., Boitrel B. Structurally characterized bimetallic porphyrin complexes of Pb, Bi, Hg and Tl based on unusual coordination modes // *J. Porphyrins Phthalocyanines.* 2016. V. 20. P. 117–133.
19. Infectious and parasitic diseases of developing countries. Ed. by N.V. Chebyshev, S.G. Pak. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2008. 492 p. (in Russ.).
20. Gomes M.L., DeFreitas-Silva G., dos Reis P.G., Melo M.N., Frezard F., Demicheli C., Idemori Y.M. Synthesis and characterization of bismuth(III) and antimony(V) porphyrins: High antileishmanial activity against antimony-resistant parasite // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2015. V. 20. № 5. P. 771–779.
21. Respiratory medicine. In 3 vols. V. 2. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow. Litterra Publ., 2017. 544 p. (in Russ.).
22. Yang N., Tanner J.A., Wang Z., Huang J., Zheng B., Zhu N., Sun H. Inhibition of SARS coronavirus helicase by bismuth complexes // *Chem. Commun.* 2007. P. 4413–4415.
23. Tanner J.A., Zheng B.J., Zhou J., Watt R.M., Jiang J.Q., Wong K.L., Lin Y.P., Lu L.Y., He M.L., Kung H.F., Kesel A.J., Huang J.D. The adamantane-derived bananins are potent inhibitors of the helicase activities and replication of SARS Coronavirus // *Chem. Biol.* 2005. V. 12. P. 303–311.
24. Bernini A., Spiga O., Venditti V., Prischi F., Bracci L., Huang J.D., Tanner J.A., Niccolai N. Tertiary structure prediction of SARS coronavirus helicase // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. V. 343. № 4. P. 1101–1104.
25. Tanner J.A., Watt R.M., Chai Y.B., Lu L.Y., Lin M.C., Peiris J.S., Poon L.L., Kung H.F., Huang J.D. The severe acute respiratory syndrome (SARS) Coronavirus NTPase/helicase belongs to a distinct class of 5' to 3' viral helicases // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 39578–39582.
26. Lipengol'ts A.A., Cherepanov A.A., Grigor'eva E.Yu., Kulakov V.N. Antitumor efficiency of bismuth

Рос. биотерапевт. журн. 2016. Т. 15. № 1. С. 58.

27. Zhao Q., Wang Y., Xu Y., Yun Yan, Huang J. Out-of-plane coordinated porphyrin nanotubes with enhanced singlet oxygen generation efficiency // *Sci. Rep.* 2016. V. 6:31339. P. 1–8. DOI: 10.1038/srep31339.

28. Treibs A. Metallkomplexe von Porphyrinen // *Lieb. Ann. Chem.* 1969. B. 728. S. 115–148.

29. Buchler J.W., Lay K.L. Arsen-, antimon- und wismutkomplexe des octaäthylporphyrins // *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* 1974. B. 10. S. 297–300.

30. Sayer P., Gouterman M., Connell C. R. Metalloid Porphyrins and Phthalocyanines // *Acc. Chem. Res.* 1982. V. 15. P. 73–79.

31. Lemon C.M., Brothers P.J., Boitrel B. Porphyrin complexes of the period 6 main group and late transition metals // *Dalton Trans.* 2011. V. 40. P. 6591–6609.

32. Barbour T., Belcher W.J., Brothers P.J., Rickard C.E.F., Ware D.C. Preparation of group 15 (phosphorus, antimony, and bismuth) complexes of *meso*-tetra-*p*-tolylporphyrin (TTP) and X-ray crystal structure of $[Sb(TTP)(OCH(CH_3)_2)_2]Cl$ // *Inorg. Chem.* 1992. V. 31. P. 746–756.

33. Chacko G.P., Hambright P. Acid-, anion-, and base-catalyzed solvolysis reactions of a water soluble bismuth(III) porphyrin // *Inorg. Chem.* 1994. V. 33. № 24. P. 5595–5597.

34. Michaudet L., Fasseur D., Guillard R., Ou H., Kadish K.M., Dahanoui S., Lecomte C. Synthesis, characterization and electrochemistry of bismuth porphyrins. X-ray crystal structure of $(OEP)Bi(SO_3CF_3)$ // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2000. V. 4. P. 261–270.

35. Boitrel B., Breede M., Brothers P.J., Hodgson M., Michaudet L., Rickard C.E.F., Al Salim N. Bismuth porphyrin complexes: Syntheses and structural studies // *Dalton Trans.* 2003. P. 1803–1807.

36. Halime Z., Michaudet L., Razavet M., Ruzié C., Boitrel B. Synthesis, characterisation and properties of bismuth(III) ester pendant arm picket porphyrins // *Dalton Trans.* 2003. P. 4250–4254.

37. Michaudeta L., Halimea Z., Lachkarb M., Boitrel B. Pre-shaped aromatic picket porphyrins bearing neutral oxygen donors and their bismuth complexes: Synthesis and coordination studies // *Lett. Org. Chem.* 2006. V. 3. № 10. P. 753–758.

38. Hambright P. The coordination chemistry of metalloporphyrins // *Coord. Chem. Rev.* 1971. V. 6. P. 247–268.

39. The Porphyrin Handbook. Ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R.Guillard. 2000. V. 3. P. 49–112.

40. Michaudet L., Richard P., Boitrel B. Synthesis and crystal structure of an unprecedented bismuth porphyrin containing ester pendant arms // *Chem. Commun.* 2000. P. 1589–1590.

41. Brennan T.D., Scheidt W.R., Shelnutt J.A. New crystalline phase of (octaethylporphinato)nickel(II):

complex with diethylenetriaminepentaacetic acid in binary radiotherapy // *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* (Russian Biotherapeutic Journal). 2016. V. 15. № 1. P. 58. (in Russ.).

27. Zhao Q., Wang Y., Xu Y., Yun Yan, Huang J. Out-of-plane coordinated porphyrin nanotubes with enhanced singlet oxygen generation efficiency // *Sci. Rep.* 2016. V. 6:31339. P. 1–8. DOI: 10.1038/srep31339.

28. Treibs A. Metallkomplexe von Porphyrinen // *Lieb. Ann. Chem.* 1969. B. 728. S. 115–148.

29. Buchler J.W., Lay K.L. Arsen-, antimon- und wismutkomplexe des octaäthylporphyrins // *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* 1974. B. 10. S. 297–300.

30. Sayer P., Gouterman M., Connell C. R. Metalloid Porphyrins and Phthalocyanines // *Acc. Chem. Res.* 1982. V. 15. P. 73–79.

31. Lemon C.M., Brothers P.J., Boitrel B. Porphyrin complexes of the period 6 main group and late transition metals // *Dalton Trans.* 2011. V. 40. P. 6591–6609.

32. Barbour T., Belcher W.J., Brothers P.J., Rickard C.E.F., Ware D.C. Preparation of group 15 (phosphorus, antimony, and bismuth) complexes of *meso*-tetra-*p*-tolylporphyrin (TTP) and X-ray crystal structure of $[Sb(TTP)(OCH(CH_3)_2)_2]Cl$ // *Inorg. Chem.* 1992. V. 31. P. 746–756.

33. Chacko G.P., Hambright P. Acid-, anion-, and base-catalyzed solvolysis reactions of a water soluble bismuth(III) porphyrin // *Inorg. Chem.* 1994. V. 33. № 24. P. 5595–5597.

34. Michaudet L., Fasseur D., Guillard R., Ou H., Kadish K.M., Dahanoui S., Lecomte C. Synthesis, characterization and electrochemistry of bismuth porphyrins. X-ray crystal structure of $(OEP)Bi(SO_3CF_3)$ // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2000. V. 4. P. 261–270.

35. Boitrel B., Breede M., Brothers P.J., Hodgson M., Michaudet L., Rickard C.E.F., Al Salim N. Bismuth porphyrin complexes: Syntheses and structural studies // *Dalton Trans.* 2003. P. 1803–1807.

36. Halime Z., Michaudet L., Razavet M., Ruzié C., Boitrel B. Synthesis, characterisation and properties of bismuth(III) ester pendant arm picket porphyrins // *Dalton Trans.* 2003. P. 4250–4254.

37. Michaudeta L., Halimea Z., Lachkarb M., Boitrel B. Pre-shaped aromatic picket porphyrins bearing neutral oxygen donors and their bismuth complexes: Synthesis and coordination studies // *Lett. Org. Chem.* 2006. V. 3. № 10. P. 753–758.

38. Hambright P. The coordination chemistry of metalloporphyrins // *Coord. Chem. Rev.* 1971. V. 6. P. 247–268.

39. The Porphyrin Handbook. Ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R.Guillard. 2000. V. 3. P. 49–112.

40. Michaudet L., Richard P., Boitrel B. Synthesis and crystal structure of an unprecedented bismuth porphyrin containing ester pendant arms // *Chem.*

Effects of pi.-pi. interactions on molecular structure and resonance Raman spectra // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 3919–3924.

42. Richard P., Rose E., Boitrel B. Characterization and crystal structure of a chiral ruffled basket-handle porphyrin // Inorg. Chem. 1998. V. 37. P. 6532–6534.

43. Shannon R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides // Acta Crystallogr. 1976. A 32. P. 751–767.

44. Dehghani H., Sardrood A.R.A. Synthesis and spectroscopic characterization of new molecular complexes of bismuth(III) chloride with free base *meso*-tetraarylporphyrins // Bull. Chem. Soc. Japan. 2007. V. 80. № 3. P. 518–522.

45. Mohajer D., Dehghani H. Exclusive 2:1 molecular complexation of 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and para-substituted *meso*-tetraphenylporphyrins: Spectral analogues for deprotonated *meso*-tetraphenylporphyrin // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 2000. P. 199–205.

46. Mohajer D., Dehghani H. Preparation and spectroscopic characterization of 2:1 molecular complexes of tetracyanoethylene and *meso*-tetraphenylporphyrins // Bull. Chem. Soc. Japan. 2000. V. 73. P. 1477–1484.

47. Mohajer D., Dehghani H. Novel 1:2 molecular complexation of free base *meso*-tetraphenylporphyrins with σ -acceptor trialkylsilyl chlorides // New J. Chem. 2003. V. 27. P. 242–244.

48. Mohajer D., Zakavi S., Rayati S., Zahedi M., Safari N., Khavasi H. R., Shahbazian S. Unique 1'2 adduct formation of *meso*-tetraarylporphyrins and *meso*-tetraalkylporphyrins with BF_3 : A spectroscopic and *ab initio* study // New J. Chem. 2004. V. 28. P. 1600–1607.

49. Wagner B., Dehnhardt N., Schmid M., Klein B.P., Ruppenthal L., Müller P., Zugermeier M., Gottfried J.M., Lippert S., Halbach M.U., Rahimi-Iman A., Heine J. Color change effect in an organic–inorganic hybrid material based on a porphyrin diacid // J. Phys. Chem. 2016. V. 120. № 49. P. 28363–28373.

50. Senge M.O., Forsyth T.P., Nguyen L.T., Smith K.M. Sterically strained porphyrins-influence of core protonation and peripheral substitution on the conformation of tetra-*meso*-, octa- β and dodeca-substituted porphyrin dications // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1995. V. 33. P. 2485–2487.

51. Senge M.O., Kalisch W.W. Structure and conformation of tetra-*meso*-, octa- β and dodeca-substituted 22,24-dihydroporphyrins (porphyrin dications) // Z. Naturforsch. B: J. Chem. Sci. 1999. V. 54. P. 943–959.

52. Senge M.O. A conformational study of 5,10,15,20-tetraalkyl-22H⁺,24H⁺-porphyrindium salts (dication salts) // Z. Naturforsch. B: J. Chem. Sci. 2000. V. 55 P. 336–344.

53. Hrizi C., Chaker C., Chaabouni S. Synthesis, crystal structure, thermal and dielectric properties of

Commun. 2000. P. 1589–1590.

41. Brennan T.D., Scheidt W.R., Shelnutt J.A. New crystalline phase of (octaethylporphinato)nickel(II): Effects of pi.-pi. interactions on molecular structure and resonance Raman spectra // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 3919–3924.

42. Richard P., Rose E., Boitrel B. Characterization and crystal structure of a chiral ruffled basket-handle porphyrin // Inorg. Chem. 1998. V. 37. P. 6532–6534.

43. Shannon R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides // Acta Crystallogr. 1976. A 32. P. 751–767.

44. Dehghani H., Sardrood A.R.A. Synthesis and spectroscopic characterization of new molecular complexes of bismuth(III) chloride with free base *meso*-tetraarylporphyrins // Bull. Chem. Soc. Japan. 2007. V. 80. № 3. P. 518–522.

45. Mohajer D., Dehghani H. Exclusive 2:1 molecular complexation of 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and para-substituted *meso*-tetraphenylporphyrins: Spectral analogues for deprotonated *meso*-tetraphenylporphyrin // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 2000. P. 199–205.

46. Mohajer D., Dehghani H. Preparation and spectroscopic characterization of 2:1 molecular complexes of tetracyanoethylene and *meso*-tetraphenylporphyrins // Bull. Chem. Soc. Japan. 2000. V. 73. P. 1477–1484.

47. Mohajer D., Dehghani H. Novel 1:2 molecular complexation of free base *meso*-tetraphenylporphyrins with σ -acceptor trialkylsilyl chlorides // New J. Chem. 2003. V. 27. P. 242–244.

48. Mohajer D., Zakavi S., Rayati S., Zahedi M., Safari N., Khavasi H. R., Shahbazian S. Unique 1'2 adduct formation of *meso*-tetraarylporphyrins and *meso*-tetraalkylporphyrins with BF_3 : A spectroscopic and *ab initio* study // New J. Chem. 2004. V. 28. P. 1600–1607.

49. Wagner B., Dehnhardt N., Schmid M., Klein B.P., Ruppenthal L., Müller P., Zugermeier M., Gottfried J.M., Lippert S., Halbach M.U., Rahimi-Iman A., Heine J. Color change effect in an organic–inorganic hybrid material based on a porphyrin diacid // J. Phys. Chem. 2016. V. 120. № 49. P. 28363–28373.

50. Senge M.O., Forsyth T.P., Nguyen L.T., Smith K.M. Sterically strained porphyrins-influence of core protonation and peripheral substitution on the conformation of tetra-*meso*-, octa- β and dodeca-substituted porphyrin dications // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1995. V. 33. P. 2485–2487.

51. Senge M.O., Kalisch W.W. Structure and conformation of tetra-*meso*-, octa- β and dodeca-substituted 22,24-dihydroporphyrins (porphyrin dications) // Z. Naturforsch. B: J. Chem. Sci. 1999. V. 54. P. 943–959.

52. Senge M.O. A conformational study of 5,10,15,20-tetraalkyl-22H⁺,24H⁺-porphyrindium salts (dication salts) // Z. Naturforsch. B: J. Chem. Sci. 2000. V. 55 P. 336–344.

bis(*p*-phenylenediammonium) chloride hexachloro bismuthate(III) monohydrate $[C_6H_4(NH_3)_2]_2ClBiCl_6 \cdot H_2O$ // *Ionics*. 2011. V. 17. P. 545–553.

54. Lin R.-G., Xu G., Lu G., Wang M.-S., Li P.-X., Guo G.-C. Photochromic hybrid containing in situ-generated benzyl viologen and novel trinuclear $[Bi_3Cl_{14}]^{5-}$: Improved photoresponsive behavior by the $\pi \cdots \pi$ interactions and size effect of inorganic oligomer // *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. P. 4244–4249.

55. Голубев Д.В., Румянцева В.Д., Фомичев В.В. О термической устойчивости комплекса висмут(III) йод этиопорфирин II // *Тонкие химические технологии*. 2017. Т. 12. № 1. С. 26–30.

56. Wells A.F. *Structural Inorganic Chemistry*. 4th Edition. Oxford University, 1975. 711 p.

57. Franck W., Reiss G.J., Schneider J. Das Nonaquabismuth(III) – Kation // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995. B. 34. S. 2416–2417.

58. Nikol H., Vogler A. Photoluminescence of antimony(III) and bismuth(III) chloride complexes in solution // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. V. 113. P. 8988–8990.

59. De Luca G., Romeo A., Scolaro L. M. Role of counteranions in acid-induced aggregation of isomeric tetrapyrrolylporphyrins in organic solvents // *J. Phys. Chem. B*. 2005. V. 109. P. 7149–7158.

60. Leblanc N., Allai M., Mercier N., Sanguinet L. Stable photoinduced separated charge state in viologen halometallates: Some key parameters // *Cryst. Growth Des.* 2011. V. 11. P. 2064–2069.

61. Mercier N. The templating effect and photochemistry of viologens in halometalate hybrid crystals // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013. V. 2013. № 1. P. 19–31.

62. Xu G., Guo G.-C., Wang M.-S., Zhang Z.-J., Chen W.-T., Huang J.-S. Photochromism of a methyl viologen bismuth(III) chloride: Structural variation before and after UV irradiation // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007. V. 46. P. 3249–3251.

53. Hrizi C., Chaker C., Chaabouni S. Synthesis, crystal structure, thermal and dielectric properties of bis(*p*-phenylenediammonium) chloride hexachloro bismuthate(III) monohydrate $[C_6H_4(NH_3)_2]_2ClBiCl_6 \cdot H_2O$ // *Ionics*. 2011. V. 17. P. 545–553.

54. Lin R.-G., Xu G., Lu G., Wang M.-S., Li P.-X., Guo G.-C. Photochromic hybrid containing in situ-generated benzyl viologen and novel trinuclear $[Bi_3Cl_{14}]^{5-}$: Improved photoresponsive behavior by the $\pi \cdots \pi$ interactions and size effect of inorganic oligomer // *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. P. 4244–4249.

55. Golubev D.V., Rumyantseva V.D., Fomichev V.V. About thermal stability of bismuth(III) iodine etioporphyrin II complex // *Tonkie khimicheskie tekhnologii* (Fine Chemical Technologies). 2017. V. 12. № 1. P. 26–30. (in Russ.).

56. Wells A.F. *Structural Inorganic Chemistry*. 4th Edition. Oxford University, 1975. 711 p.

57. Franck W., Reiss G.J., Schneider J. Das Nonaquabismuth(III) – Kation // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995. B. 34. S. 2416–2417.

58. Nikol H., Vogler A. Photoluminescence of antimony(III) and bismuth(III) chloride complexes in solution // *J. Am. Chem. Soc.* 1991. V. 113. P. 8988–8990.

59. De Luca G., Romeo A., Scolaro L. M. Role of counteranions in acid-induced aggregation of isomeric tetrapyrrolylporphyrins in organic solvents // *J. Phys. Chem. B*. 2005. V. 109. P. 7149–7158.

60. Leblanc N., Allai M., Mercier N., Sanguinet L. Stable photoinduced separated charge state in viologen halometallates: Some key parameters // *Cryst. Growth Des.* 2011. V. 11. P. 2064–2069.

61. Mercier N. The templating effect and photochemistry of viologens in halometalate hybrid crystals // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2013. V. 2013. № 1. P. 19–31.

62. Xu G., Guo G.-C., Wang M.-S., Zhang Z.-J., Chen W.-T., Huang J.-S. Photochromism of a methyl viologen bismuth(III) chloride: Structural variation before and after UV irradiation // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007. V. 46. P. 3249–3251.

Об авторах:

Горшкова Анастасия Сергеевна, аспирант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Румянцева Валентина Дмитриевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); старший научный сотрудник филиала Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН (141190, Фрязино, МО, пл. академика Введенского, д. 1). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-1427>.

Миронов Андрей Федорович, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the authors:

Anastasiya S. Gorshkova, Postgraduate Student of the N.A. Preobrazhenskiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Substances, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Valentina D. Rumyantseva, Ph.D. (Chemistry), Senior Researcher of the N.A. Preobrazhenskiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Substances, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia); Senior Researcher of V.A. Kotel'nikov Institute of Radioengineering and Electronics RAS, Fryazino branch (1, Akademika Vvedenskogo Sq., Moscow region, Fryazino 141190, Russia). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-1427>.

Andrey F. Mironov, Dr.Sc. (Chemistry), Professor of the N.A. Preobrazhenskiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Substances, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

СИНТЕЗ И СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ
МЕЗО-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПОРФИРИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ СОЛНЕЧНЫХ ЯЧЕЕК

А.В. Ежов^{1,®}, Ф.Ю. Вяльба¹, К.А. Жданова¹, А.Ф. Миронов¹, К.Ю. Жижин^{1,2},
Н.А. Брагина¹

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

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва 119991, Россия

[®]Автор для переписки, e-mail: artem.ejov@gmail.com

Разработаны подходы к синтезу новых мезо-арилпорфиринов с высшими алкоксильными заместителями – потенциальных красителей для фотовольтаики. Получены три различных типа структур порфиринов: симметричный тетраарилзамещенный порфирин (**P1**), несимметричные (типа A_3B) с введением донорных (**P2**) или акцепторных заместителей через 1,3,5-триазиновый фрагмент (**P3**), а также их цинковые металлокомплексы (**Zn-P1**, **Zn-P2**, **Zn-P3**, соответственно). Проведено сравнение спектральных характеристик синтезированных веществ. Для полученных красителей проведена оптимизация геометрии и визуализация распределения электронной плотности с помощью расчетных методов, основанных на теории функционала плотности (DFT). Установлено, что более оптимальным расположением граничных вакантных молекулярных орбиталей обладает соединение **Zn-P3**, содержащее якорные карбоксильные группы. В результате исследования показано, что наибольшее влияние на эффективность ячеек с использованием описанных соединений оказывает пространственное расположение красителя при нанесении на электрод и, как следствие, количество его молекул на единицу площади полупроводника.

Ключевые слова: синтез, порфирины, металлокомплексы, красители, фотовольтаика, теория функционала плотности (DFT).

SYNTHESIS AND PROPERTIES COMPARISON OF MESO-ARYLPORPHYRINS
METAL COMPLEXES AS POTENTIAL DYES FOR SOLAR CELLS

A.V. Ezhov^{1,®}, F.Yu. Vyalba¹, K.A. Zhdanova¹, A.F. Mironov¹, K.Yu. Zhizhin^{1,2},
N.A. Bragina¹

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

²N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russia

[®]Corresponding author, e-mail: artem.ejov@gmail.com

This work is dedicated to the synthesis of porphyrin metal complexes for creation of dye-sensitized solar cells (DSSC). Three different dyes were synthesized – zinc complexes of porphyrins containing alkoxy substituents: with symmetric structure (**Zn-P1**), as well as asymmetric (type A_3B) with the introduction of a donor (**Zn-P2**) or an acceptor (**Zn-P3**) substituents via the 1,3,5-triazine fragment. The spectral characteristics of the synthesized substances are compared. For all the obtained dyes, geometry optimization and visualization of the electron density distribution were carried out using computational methods based on the density functional theory (DFT). The location of the frontier unbound molecular orbitals is more optimal when an acceptor substituent containing anchor groups is introduced via the triazine moiety.

However, the use of ligands containing an anchor group simplifies the synthesis of the dye and opens up more possibilities for varying both the ligand and the introduced donor substituents. As a result, it was concluded that the spatial distribution of the dye, when applied to the electrode and, consequently, the number of its molecules per unit area of the semiconductor, can have the greatest effect on the efficiency of a cell using the described compounds.

Keywords: synthesis, porphyrins, metal complexes, dyes, photovoltaics, density functional theory (DFT).

Поиск и разработка альтернативных источников энергии является актуальным вопросом современности. Одним из возможных решений данного вопроса является использование практически неисчерпаемой солнечной энергии. В настоящее время предложено множество типов светопреобразующих устройств, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [1]. Одним из направлений фотоники является разработка так называемых сенсibilizированных красителем солнечных ячеек (*Dye Sensitized Solar Cells*, DSSC или DSC, ячейки Гретцеля). Эти устройства стали предметом ряда исследований, начиная с работ научной группы под руководством Гретцеля, представленных в 1991 году [2]. DSSC могут быть отнесены к третьему поколению солнечных ячеек, к группе тонкослойных устройств [1].

Они являются перспективными фотовольтаическими устройствами, обладают рядом преимуществ, в частности, простотой изготовления, а при решении ряда технологических проблем – и конкурентоспособным соотношением цена/эффективность.

Схематичное изображение типичной ячейки Гретцеля приведено на рис. 1, где слева представлена схема переноса электрона с учетом энергетических уровней в такой системе. Под действием света происходит переход красителя в возбужденное состояние и перенос электрона в полосу пропускания полупроводника (диоксида титана). Электрод и противоэлектрод помещены в раствор редокс-электролита, с участием которого происходят окислительно-восстановительные реакции, возвращающие краситель в исходное состояние.

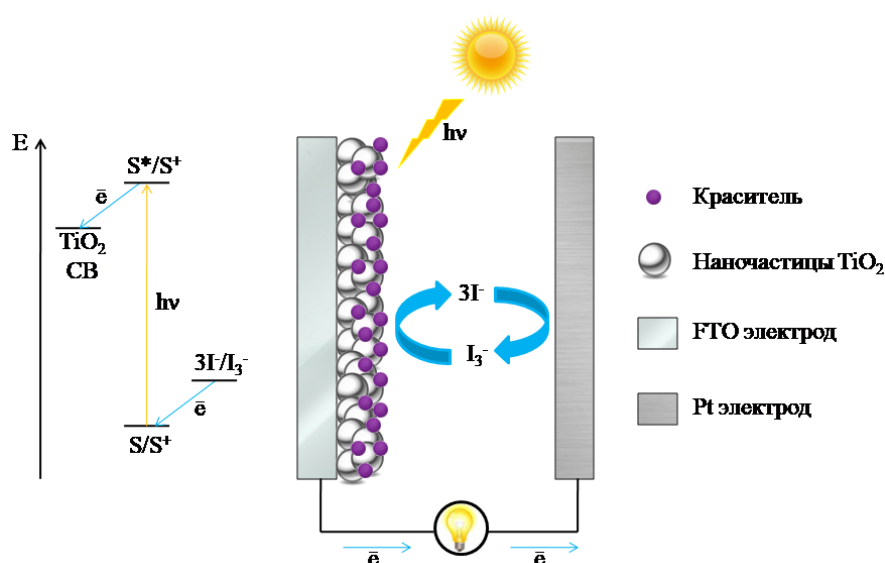


Рис. 1. Простейшая схема DSSC и схема переноса электрона в DSSC.

Каждый из компонентов схемы вносит свой вклад в эффективность преобразования солнечной энергии, поэтому для достижения лучших результатов может использоваться целый ряд подходов и модификаций [3]. Однако большинство работ в данной области посвящены центральному элементу данных устройств – красителю. Многочисленными научными группами в качестве красителей DSSC предложено множество соединений различных классов [4]. Долгое время лидирующие позиции занимали рутениевые комплексы, однако новых рекордов эффективности удалось достичь с использованием красителей на основе синтетических порфиринов

[5, 6]. Использование порфиринов и их производных можно отнести к биомиметике, так как именно такие соединения участвуют в процессах поглощения солнечной энергии фотосинтезирующими бактериями и растениями. К преимуществам синтетических порфириновых красителей можно отнести эффективное светопоглощение в видимой области, высокую фотохимическую и электрохимическую стабильность и широкие возможности по модификации структуры этих соединений. В связи с этим целью данной работы явился синтез порфириновых красителей, анализ их молекулярного и электронного строения с помощью расчетных методов.

Результаты и их обсуждение

Дизайн красителей для DSSC зачастую основывается на схеме донор-π-акцептор с включением алкильных цепей. Разделение донорной и акцепторной части обеспечивает более эффективный перенос электрона с красителя на полупроводник [7]. Разделение в пространстве между частями красителя может обеспечиваться π-спейсером.

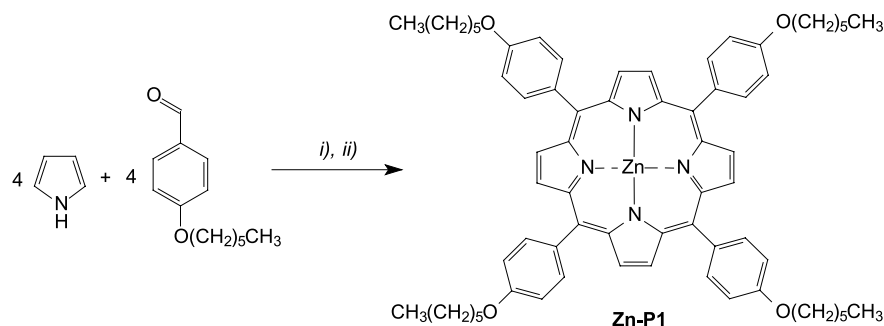
Интересным реагентом с этой точки зрения является цианурхлорид (2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин), который позволяет осуществлять сборку отдельных фрагментов вокруг 1,3,5-триазинового цикла. Одним из преимуществ данного реагента является возможность поэтапного введения нуклеофильных заместителей путем изменения только температуры реакции и соотношения реагентов, что открывает сравнительно простой путь к получению конъюгатов, несущих три различных фрагмента [8]. В литературе встречаются примеры использования триазиновых фрагментов в качестве боковых заместителей порфирина [9], основы для создания мультипорфириновых красителей [10, 11], для связывания двух различных красителей с фуллереном [12] и т.д. Известно, что введение акильных цепей способствует снижению рекомбинации заряда и более равномерному нанесению красителя, а длина цепи может оказывать значительное влияние на фотоэлектрохимические свойства ячейки. В связи с этим, задачами нашего исследования являлась разработка подходов к синтезу мезо арилпорфиринов с высшими алкоксильными заместителями типа A_4 и A_3B , а также сравнение эффективности использования триазинового

фрагмента для введения донорных заместителей или для введения акцепторов, несущих якорные группы. Порфирин **Zn-P3** имел карбоксильные якорные группы, в то время как структура **Zn-P1** и **Zn-P2** не предполагает непосредственного введения якорных групп. Поэтому для соединений **Zn-P1** и **Zn-P2** планируется использовать зарекомендовавший себя метод нанесения красителей на электрод через лиганды [9, 13, 14]. Такие лиганды должны содержать карбоксильную группу, способную связываться с полупроводниковыми оксидами металлов, и азотистый гетероцикл, способный координировать цинковые металлокомплексы порфиринов (например, может быть использована изоникотиновая кислота).

Для получения алкоксизамещенных порфиринов в качестве основной стратегии синтеза была выбрана монопиррольная конденсация с использованием функционализированных бензальдегидов. Данный подход позволяет получить как симметрично, так и несимметрично замещенные порфирины с высокими выходами. Можно выделить ряд преимуществ этого подхода: упрощение схемы синтеза, легкость выделения целевых продуктов, высокие выходы целевых соединений.

Для синтеза целевых соединений на первом этапе получали 4-гексилоксибензальдегид с использованием метода [15]. Симметричный порфирин **P1** получали монопиррольной конденсацией по методу Линдсея из пиррола и 4-гексилоксибензальдегида, с использованием эфира трехфтористого бора в качестве катализатора и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) в качестве окислителя на второй стадии реакции (схема 1).

Схема 1



Условия реакций и реагенты: i) CH_2Cl_2 , инертная атмосфера, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.5 ч, затем DDQ 2 ч; ii) $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 7 ч.

Синтез несимметрично замещенных целевых соединений оказался более сложной задачей ввиду необходимости введения полярных заместителей в порфирин, содержащий гидрофобные алкильные цепи. Сначала получали моноаминозамещенный порфирин-предшественник по разработанной нами ранее методике [16]. Краситель **P2**, имеющий донорный заместитель, синтезировали исходя из 5-(4-ами-

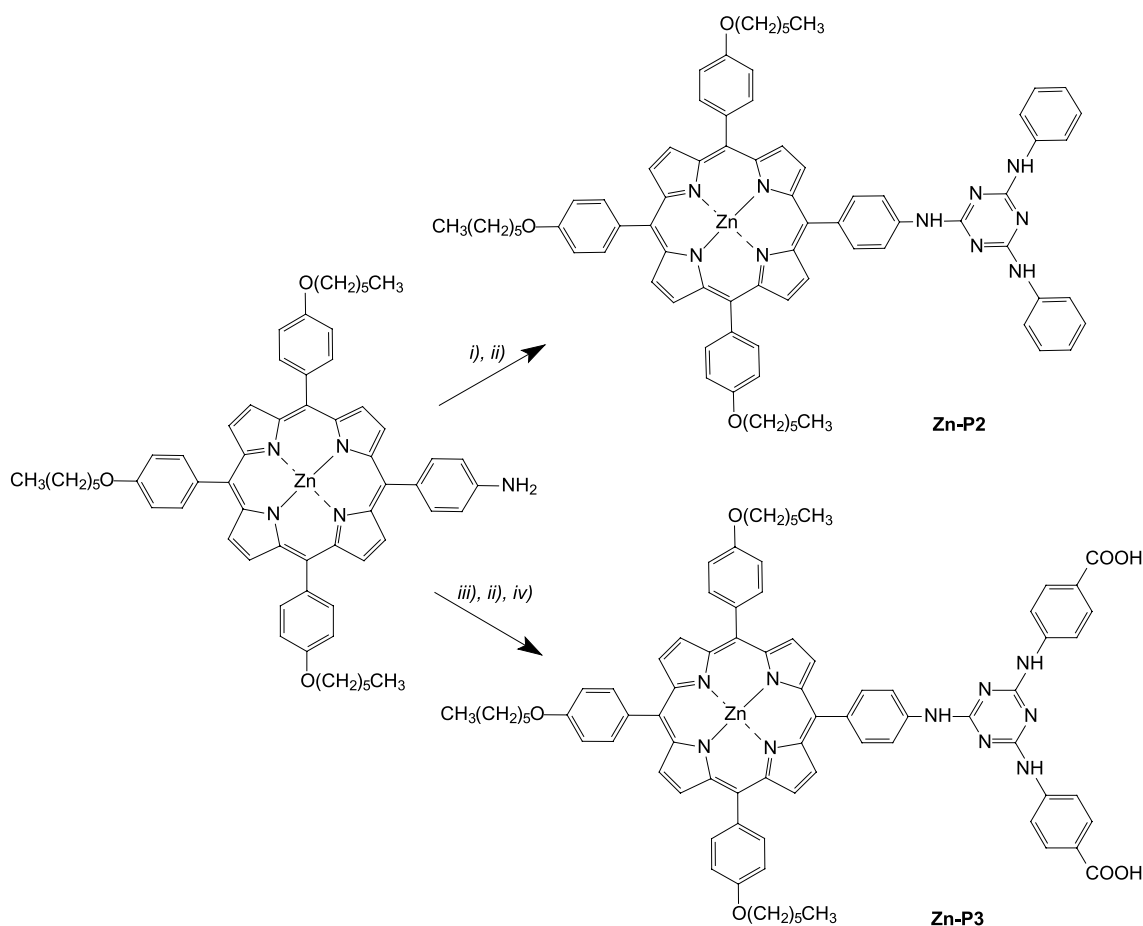
нофенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)порфирина, который вводили в реакцию нуклеофильного замещения с цианурхлоридом. Данная реакция протекает региоселективно. Так, при проведении реакции при 0 °C происходило замещение лишь одного положения цианурхлорида, тогда как добавление избытка анилина и кипячение приводило к дальнейшему замещению хлора на анилин и к получе-

нию целевого соединения (схема 2). Для синтеза **P3** также была использована вышеописанная реакция с цианурхлоридом, но с применением этилового эфира п-аминобензойной кислоты (бензокаина) вместо анилина (схема 2).

Цинковые комплексы **Zn-P1** и **Zn-P2** получали по стандартному методу путем взаимодействия

с избытком ацетата цинка. **Zn-P3** был синтезирован из полученного сложного эфира **P3**, который затем омыляли гидроксидом калия в смеси ТГФ/метанол/вода с получением целевого соединения (схемы 1, 2). Таким образом, нами были подобраны условия получения и выделения целевых металлокомплексов мезо-арилпорфиринов.

Схема 2



Условия реакций и реагенты: i) DIPEA, цианурхлорид, 0 °C, 1 ч, затем PhNH₂, 25 °C, 12 ч, затем PhNH₂, 66 °C, 24 ч; ii) Zn(OAc)₂·2H₂O, CH₂Cl₂/MeOH, 7 ч; iii) DIPEA, цианурхлорид, 0 °C, 1 ч, затем бензокаин, 25 °C, 12 ч, затем бензокаин, 66 °C, 24 ч; iv) KOH, ТГФ/MeOH/H₂O, 7 ч.

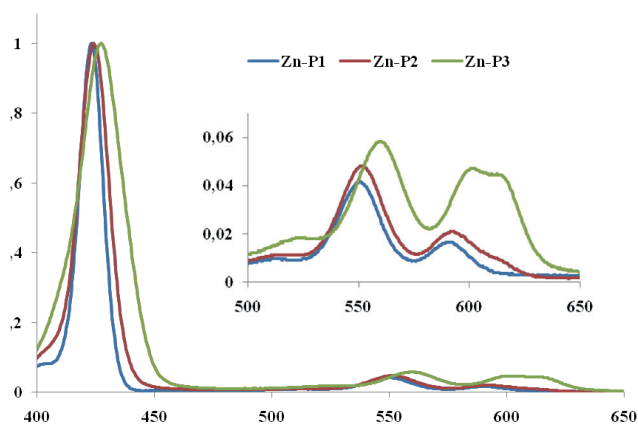


Рис. 2. Спектры поглощения цинковых комплексов порфиринов **Zn-P1**, **Zn-P2** и **Zn-P3**.

Электронные спектры поглощения (ЭСП) трех целевых соединений приведены на рис. 2. Для красителей **Zn-P1** и **Zn-P2** наблюдалась полоса Соре на 423 и 424 нм соответственно и по две Q-полосы на 551 и 591 нм, характерные для металлокомплексов порфиринов. Для соединения **Zn-P3** наблюдались bathochromic сдвиг полосы Соре на 4 нм и Q-полос на 10 нм и сильное уширение длинноволновой полосы. Предположительно, это может являться результатом межмолекулярного координирования между карбоксильными группами и атомами цинка [17].

Чтобы получить представление о распределении электронной плотности на граничных молекулярных орбиталях, для трех целевых структур проведе-

ны квантово-химические расчеты с использованием программы Firefly 8.2 [18], которая частично основана на исходном коде GAMESS (US) [19] и интерфейсах FireflyCommander и MacMolPlt [20]. Расчеты проводились на основе теории функционала плотности (DFT) с функционалом B3LYP/6-31G(d) [21, 22]. Для ускорения расчетов все гексилокси-заместители были сокращены до метокси-групп. На рис. 3 представлены рассчитанные уровни энергии для соединений **Zn-P1** и **Zn-P2** с изоникотиновой кислотой в качестве лиганда и непосредственно соединения **Zn-P3**. На рис. 4 представлена визуализация распределения электронной плотности на верхних занятых (HOMO – HOMO-3) и нижних вакантных (LUMO – LUMO+3) молекулярных орбиталях.

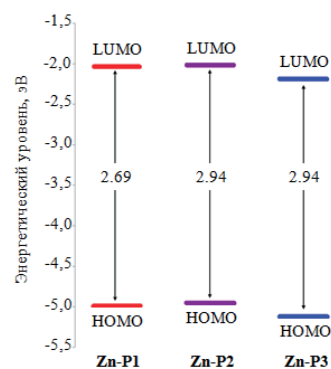


Рис. 3. Энергетические уровни граничных орбиталей исследованных красителей.

	Zn-P1	Zn-P2	Zn-P3
LUMO+3			
LUMO+2			
LUMO+1			
LUMO			
HOMO			

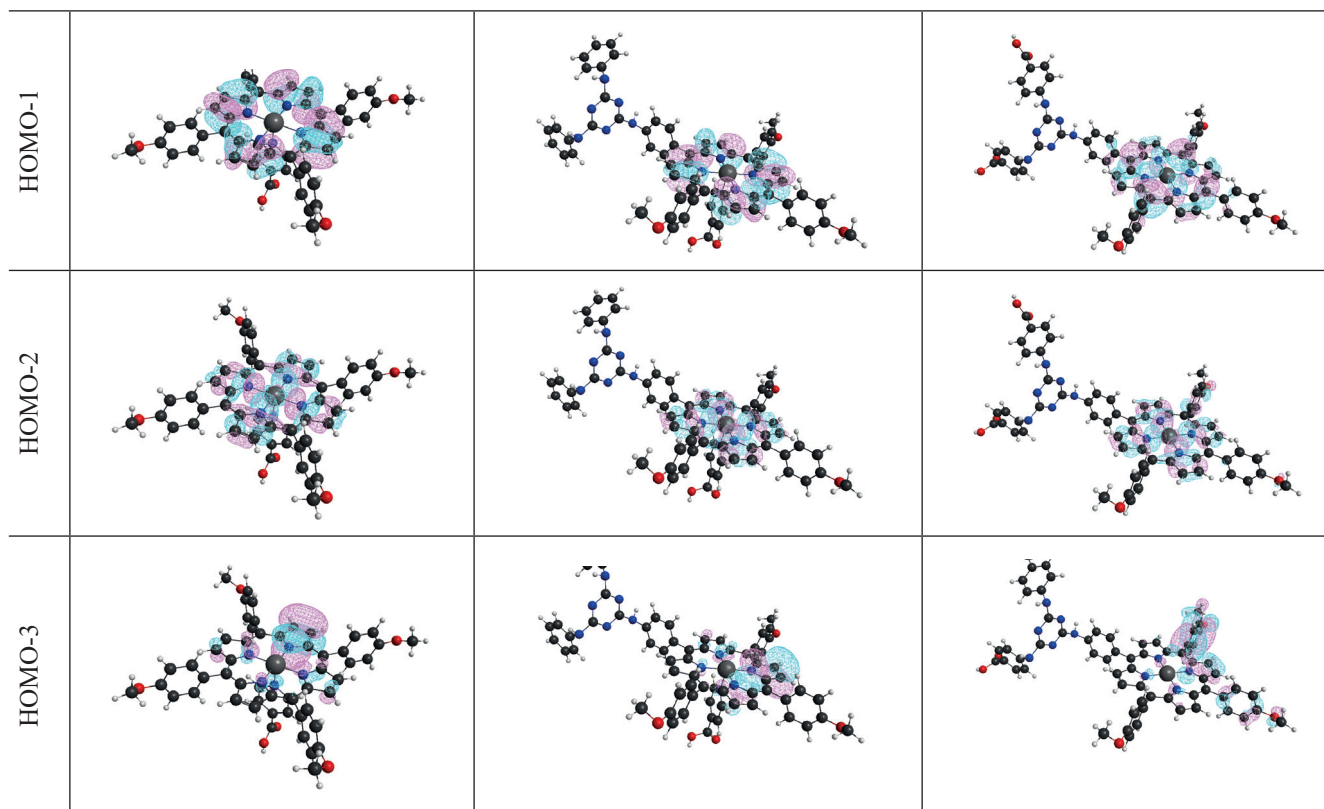


Рис. 4. Распределение электронной плотности на граничных орбиталях синтезированных красителей.

В идеальном случае электронная плотность НОМО должна быть сосредоточена как можно дальше от якорной группы, а LUMO – как можно ближе к якорной группе. Для всех соединений электронная плотность, близкая к якорной группе, наблюдается только на LUMO+2, а в случае с **Zn-P1** и **Zn-P3** – также на LUMO+3. Таким образом, можно предположить, что использование триазинового фрагмента подходит как для введения акцепторных частей молекулы с якорными группами, так и для присоединения дополнительных донорных фрагментов. У красителя **Zn-P2** LUMO+3 расположена на триазиновом фрагменте удаленно от якорной группы, что является недостатком с точки зрения дизайна красителей для DSSC. С другой стороны, использование лиганда (для соединений **Zn-P1** и **Zn-P2**) является более гибким подходом, в том числе позволяющим значительно улучшить результаты путем выбора его оптимальной структуры [9, 23].

Для исследованных соединений эффективность ячейки, скорее всего, будет в большей степени зависеть от плотности нанесения красителя и ориентации на поверхности диоксида титана, т.е. от параметров, которые для **Zn-P3** должны существенно отличаться от аналогичных для **Zn-P1** и **Zn-P2**. Следующим этапом исследования станет сборка фотоячеек с использованием синтезированных красителей и экспе-

риментальное сравнение их фотоэлектрохимических свойств.

Экспериментальная часть

Хлористый метилен и хлороформ перегоняли над пентоксидом фосфора, пиррол – над гидридом кальция, ТГФ – над LiAlH_4 . Электронные спектры поглощения (ЭСП) записаны на спектрометре Shimadzu UV-1800 (Япония) в хлористом метиле. Спектры ЯМР получали на импульсном Фурье-спектрометре Bruker MSL-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц, измерения проводили по шкале δ , внутренний стандарт ТМС, растворитель CDCl_3 . Масс-спектры регистрировали с использованием масс-спектрометра с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией и время пролетным масс-анализатором (MALDI-TOF), матрица – 3,5-гидроксибензойная кислота. Индивидуальность полученных соединений доказывали методом ТСХ на пластинках TLC Silicagel 60 F254 (Merck). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Silica 60 0.04-0.064 мм / 230-400 меш ASTM (Macherey-Nagel GmbH and Co. KG).

5,10,15,20-Тетракис(4-гексилоксибензил)-порфин (P1). В 100 мл CH_2Cl_2 перемешивали 0.307 г (1.5 ммоль) 4-гексилоксибензальдегида и 0.1 г (1.5 ммоль) пиррола в течение 5 мин, затем добавля-

ли 1 мл этанола и 20 мкл $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и перемешивали 30 мин в токе аргона при комнатной температуре без доступа света. Затем в реакционную смесь добавляли 0.3 г DDQ, обеспечивали доступ воздуха и света и перемешивали 2 ч. Экстрагировали в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{вода}$. Органический слой несколько раз промывали водой и концентрировали на роторном испарителе, целевой продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент хлористый метилен–гексан, 3:1) и сушили над P_2O_5 . Выход: 0.151 г (40%). R_f 0.5 (хлористый метилен–гексан, 3:1). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 419; 515; 548; 592; 649 (1:0.14:0.10:0.04:0.03). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.90 (br.s, 8H, β -pyrrole), 8.14 (d, 8H, α -Ph), 7.30 (d, 8H, β -Ph), 4.04 (t, 8H, OCH_2), 1.80 (m, 8H, OCH_2CH_2), 1.47 (m, 16H, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.91 (t, 12H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z : найдено 960.2 $[\text{M}+1]^+$, рассчитано 959.3.

5-(4-[4,6-Ди(фениламино)-1,3,5-триазин-2-иламино]фенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)-порфин (P2). К 0.050 г (0.054 ммоль) 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)порфина в 3 мл ТГФ прибавляли по каплям 10.5 мкл (0.060 ммоль) DIPEA и перемешивали в токе аргона при 0 °С в течение 5 мин, затем прибавляли 0.010 г (0.054 ммоль) цианурхлорида в 2 мл ТГФ и продолжали перемешивание в течение 30 мин, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ. Затем убирали ледяную баню, оставляли реакционную массу нагреться до комнатной температуры и прибавляли 0.010 г (0.11 ммоль) анилина, перемешивали в течение ночи, прибавляли еще 0.102 г (1.1 ммоль) анилина и кипятили на масляной бане в течение 24 ч. Реакционную массу концентрировали на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент хлористый метилен). Выход: 0.035 г (55%). R_f 0.5 (этилацетат–гексан, 1:4). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 423; 520; 557; 593; 651 (1:0.044:0.034:0.016:0.020). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.87+8.83 (m, 8H, β -pyrrole), 8.12 (d, 6H, RO-Ph), 8.05 (d, 2H, -NH-Ph-Porph), 7.76 (m, 6H, -NH-Ph-Porph + -NH-Ph), 7.36-7.23 (m, 12H, RO-Ph + -NH-Ph), 6.60 (br.s, 2H, NH), 4.21 (t, 6H, OCH_2), 1.98 (m, 6H, OCH_2CH_2), 1.67–1.59 (m, 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.48–1.20 (m, 15H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ + $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (t, 9H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z : найдено 1150.5 $[\text{M}+1]^+$, рассчитано 1149.4.

5-(4-[4,6-Бис(4-этилоксикарбонилфениламино)-1,3,5-триазин-2-иламино]фенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)-порфин (P3).

К 0.050 г (0.054 ммоль) 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)порфина в 3 мл ТГФ прибавляли по каплям 10.5 мкл (0.06 ммоль) DIPEA и перемешивали в токе аргона при 0 °С 5 мин, затем прибавляли 0.010 г (0.054 ммоль) цианурхлорида в 2 мл ТГФ и продолжали перемешивание в

течение 30 мин, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ. Затем убирали ледяную баню, оставляли реакционную массу нагреться до комнатной температуры и прибавляли 0.018 г (0.11 ммоль) бензокаина, перемешивали в течение ночи, прибавляли еще 0.182 г (1.1 ммоль) бензокаина и кипятили на масляной бане в течение 24 ч. Реакционную массу концентрировали на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент хлористый метилен). Выход: 0.035 г (49%). R_f 0.15 (этилацетат–гексан, 1:4). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 423; 520; 555; 593; 647 (1:0.052:0.041:0.022:0.034). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.87+8.83 (m, 8H, β -pyrrole), 8.12 (d, 6H, RO-Ph), 8.05-7.99 (m, 6H, -NH-Ph-Porph + -NH-Ph-COOEt), 7.76 (m, 6H, -NH-Ph-Porph + -NH-Ph), 7.36-7.23 (m, 12H, RO-Ph + -NH-Ph), 6.60 (br.s, 2H, NH), 4.30 (s, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.21 (t, 6H, OCH_2), 1.98 (m, 6H, OCH_2CH_2), 1.67–1.59 (m, 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.48–1.20 (m, 15H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ + $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 0.87 (t, 9H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z : найдено 1294.8 $[\text{M}+1]^+$, рассчитано 1293.6.

Общая методика получения металлокомплексов

К 1 экв. порфиринов **P1–P3** в хлороформе добавляли 10 экв. дигидрата ацетата цинка в метаноле, перемешивали 7 ч. О завершении реакции судили по данным спектрального анализа. Реакционную массу упаривали, остаток растворяли в хлороформе, отфильтровывали от неорганических солей, переосаждали из диэтилового эфира, получая металлокомплексы.

Цинковый комплекс 5,10,15,20-тетракис(4-гексилоксифенил)порфина (Zn-P1) получали из 0.1 г порфирина **P1** и 0.217 г (1 ммоль) дигидрата ацетата цинка. Выход: 0.103 г (98%). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 423; 551; 591 (1:0.042:0.016).

Цинковый комплекс 5-(4-[4,6-ди(фениламино)-1,3,5-триазин-2-иламино]фенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)-порфина (Zn-P2) получали из 0.035 г порфирина **P2** и 0.65 г (0.30 ммоль) дигидрата ацетата цинка. Выход: 0.36 г (98%). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 424; 551; 592 (1:0.051:0.021).

Цинковый комплекс 5-(4-[4,6-бис(4-карбоксифениламино)-1,3,5-триазин-2-иламино]фенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)-порфина (Zn-P3). На первом этапе получали цинковый комплекс 5-(4-[4,6-бис(4-этилоксикарбонилфениламино)-1,3,5-триазин-2-иламино]фенил)-10,15,20-трис(4-гексилоксифенил)-порфина согласно стандартному методу. Выход: 0.036 г (97%). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 425; 552; 593 (1:0.053:0.032). Далее проводили омыление сложноэфирной связи: полученный цинковый комплекс растворяли в 15 мл ТГФ, приливали раствор 0.144 г (2.57 ммоль) КОН в 10 мл смеси метанол–вода, 1:1, перемешивали при

комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную массу концентрировали на ротационном испарителе и экстрагировали в системе CH_2Cl_2 /вода с добавлением разбавленной соляной кислоты до нейтрализации водной фазы. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент хлористый метилен–метанол, 9:1). Выход: 0.029 г (85%). R_f 0.2 (хлористый метилен–метанол, 9:1). ЭСП (CH_2Cl_2 , λ_{max} , нм): 427; 560; 601 (1:0.058:0.047). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.87+8.83 (m, 8H, β -pyrrole), 8.67 (br.s, 1H, COOH) 8.12 (d, 6H, RO-Ph), 8.05–7.99 (m, 6H, -NH-Ph-Porph + -NH-Ph-COOEt), 7.76 (m, 6H, -NH-Ph-Porph + -NH-Ph), 7.36–7.23 (m, 12H, RO-Ph + -NH-Ph), 6.60 (br.s, 2H, NH), 4.21 (t, 6H, OCH_2), 1.98 (m, 6H, OCH_2CH_2), 1.67–1.59 (m, 6H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.48–1.20 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 0.87 (t, 9H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z : найдено 1358.0 $[\text{M}+1]^+$, рассчитано 1356.9.

Выводы

Разработаны подходы к получению красителей для светопреобразующих устройств на основе цин-

ковых комплексов мезо-арилпорфиринов с непосредственным введением якорной группы, либо требующих использования координирующих лигандов. Спектральные характеристики, а также DFT-расчеты показывают, что оба подхода могут быть использованы для дизайна красителей для DSSC. Согласно расчетам, более выгодной геометрией обладало соединение **Zn-P3**. Однако структуры **Zn-P1** и **Zn-P2**, способные к координированию с полупроводниковой поверхностью через лиганды, несколько проще синтезировать, а, кроме того, они открывают больше возможностей как по варьированию самого лиганда, так и по введению различных донорных заместителей. Тем не менее, окончательный вывод о фотоэлектронхимической эффективности красителей можно будет сделать только после экспериментального исследования тестовых солнечных ячеек.

Работа выполняется при поддержке гранта «Университетский» Московского технологического университета (тема НИЧ-39) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-03-01039).

Список литературы / References:

1. Bagher A.M., Vahid M.M.A., Mohsen M. Types of solar cells and application // *Am. J. Optics and Photonics*. 2015. V. 3. № 5. P. 94–113.
2. O'Regan B., Grätzel M. A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO_2 films // *Nature*. 1991. V. 353. P. 737–740.
3. Ezhov A.V., Zhdanova K.A., Bragina N.A., Mironov A.F. Approaches to improve efficiency of dye-sensitized solar cells // *Macrocyclics*. 2016. V. 9. № 4. P. 337–352.
4. Hagfeldt A., Boschloo G., Sun L., Kloo L., Pettersson H. Dye-sensitized solar cells // *Chem. Rev*. 2010. V. 110. P. 6595–6663.
5. Yella A., Mai C.-L., Zakeeruddin S.M., Chang S.-N., Hsieh C.-H., Yeh C.-Y., Grätzel M. Molecular engineering of push-pull porphyrin dyes for highly efficient dye-sensitized solar cells: the role of benzene spacers // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2014. V. 53. P. 2973–2977.
6. Mathew S., Yella A., Gao P., Humphry-Baker R., Curchod B.F.E., Ashari-Astani N., Tavernelli I., Rothlisberger U., Nazeeruddin Md.Kh., Grätzel M. Dye-sensitized solar cells with 13% efficiency achieved through the molecular engineering of porphyrin sensitizers // *Nature Chemistry*. 2014. V. 6. P. 242–247.
7. Lu F., Zhang J., Zhou Y., Zhao Y., Zhang B., Feng Y. Novel D- π -A porphyrin dyes with different alkoxy chains for use in dye-sensitized solar cells // *Dyes and Pigments*. 2016. V. 125. P. 116–123.
8. Blotny G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis // *Tetrahedron*. 2006. V. 62. P. 9507–9522.
9. Zhang J.-X., Han F.-M., Liu J.-C., Li R.-Z., Jin N.-Z. Self-assemblies formed by isonicotinic acid analogues axially coordinating with zinc porphyrin via pyridyl unit: Synthesis and application in dye sensitized solar cells // *Tetrahedron Lett*. 2016. V. 57. № 17. P. 1867–1872.
10. Zervaki G.E., Papastamatakis E., Angaridis P.A., Nikolaou V., Singh M., Kurchania R., Kitsopoulos T.N., Sharma G.D., Coutsolelos A.G. A propeller-shaped, triazine-linked porphyrin triad as efficient sensitizer for dye-sensitized solar cells // *Eur. J. Inorg. Chem*. 2014. V. 2014. P. 1020–1033.
11. Coutsolelos A.G., Zervaki G., Tsaka V., Vatikioti A., Nikolaou V., Sharma G.D., Georgakaki I. Triazine di(carboxy)porphyrin dyad versus a triazine di(carboxy)porphyrin triad for sensitizers in DSSCs // *Dalton Trans*. 2015. V. 44. № 30. P. 13550–13564.
12. Kuhri S., Charalambidis G., Angaridis P.A., Lazarides T., Pagona G., Tagmatarchis N., Coutsolelos A.G., Guldi D.M. New approach for the photosynthetic antenna–reaction center complex with a model organized around an s-triazine linker // *Chem. Eur. J*. 2014. V. 20. P. 2049–2057.
13. Cao J., Liu J.-C., Chen L.-W., Li R.-Z., Jin N.-Z. Two new self-assemblies of two zinc porphyrin with isonicotinic acid by metal–ligand axial coordination and their applications in supramolecular solar cell // *Tetrahedron Lett*. 2013. V. 54. № 29. P. 3851–3854.
14. KC C.B., Stranius K., D'Souza P., Subbaiyan N.K., Lemmetyinen H., Tkachenko N.V., D'Souza F. Sequential photoinduced energy and electron transfer directed improved performance of the supramolecular solar cell of a zinc porphyrin–zinc phthalocyanine conjugate modified TiO_2 surface // *J. Phys. Chem. C*.

2013. V. 117. № 2. P. 763–773.

15. Федулова И.Н., Брагина Н.А., Новиков Н.В., Угольников О.А., Миронов А.Ф. Синтез липофильных тетрафенилпорфиринов для создания липидпорфириновых ансамблей // Биоорг. химия. 2007. Т. 33. № 6. С. 635–639.

Fedulova I.N., Bragina N.A., Novikov N.V., Ugol'nikova O.A., Mironov A.F. Synthesis of lipophilic tetraphenylporphyrins for the lipid-porphyrin ensembles creation // Bioorganicheskaya khimiya (Bioorganic Chemistry). 2007. V. 33. № 6. P. 635–639 (in Russ.).

16. Жданова К.А., Жданов А.П., Ежов А.В., Брагина Н.А., Жижин К.Ю., Ушакова И.П., Миронов А.Ф., Кузнецов Н.Т. Синтез аминоксодержащих мезо-арилзамещенных порфиринов и их конъюгатов с клозо-декаборатным анионом // Известия Академии наук. Серия химическая. 2014. № 1. С. 194–200.

Zhdanova K.A., Zhdanov A.P., Ezhov A.V., Bragina N.A., Zhizhin K.Yu., Ushakova I.P., Mironov A.F., Kuznetsov N.T. Synthesis of amino-containing meso-aryl-substituted porphyrins and their conjugates with clozo-decaborate anion // Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya (Russ. Chem. Bull.) 2014. № 1. P. 194–200 (in Russ.).

17. Shmilovits M., Vinodu M., Goldberg I. Coordination polymers of tetra(4-carboxyphenyl)-

porphyrins sustained by tetrahedral zinc ion linkers // Crystal Growth & Design. 2004. V. 4. № 3. P. 633–638.

18. Granovsky A.A. Firefly version 8, www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html

19. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. General atomic and molecular electronic structure system // J. Comput. Chem. 1993. V. 14. № 11. P. 1347–1363.

20. Bode B.M., Gordon M.S. Macmolplt: a graphical user interface for GAMESS // J. Mol. Graphics and Modeling. 1999. V. 16. № 3. P. 133–138.

21. Becke A.D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior // Phys. Rev. A. Gen. Phys. 1988. V. 38. № 6. P. 3098–3100.

22. Lee C., Yang W., Parr R.G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Phys. Rev. B. Condens. Matter. 1988. V. 37. № 2. 785–789.

23. Subbaiyan N.K., Wijesinghe C.A., D'Souza F. Supramolecular solar cells: surface modification of nanocrystalline TiO₂ with coordinating ligands to immobilize sensitizers and dyads via metal-ligand coordination for enhanced photocurrent generation // J. Am. Chem. Soc. 2009. V. 131. P. 14646–14647.

Об авторах:

Ежов Артем Викторович, аспирант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Вяльба Федор Юрьевич, студент 5 курса кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Жданова Ксения Александровна, кандидат химических наук, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Миронов Андрей Федорович, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Жижин Константин Юрьевич, доктор химических наук, член-корр. РАН, зам. директора ИОНХ РАН им. Н.С. Курнакова (119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 31); профессор кафедры неорганической химии им. А.Н. Реформатского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Наталья Александровна Брагина, кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the authors:

Artem V. Ezhov, Postgraduate Student, N.A. Preobrazhenkiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Fedor Yu. Vyalba, Student, N.A. Preobrazhenkiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Kseniya A. Zhdanova, Ph.D. (Chemistry), Assistant Professor, N.A. Preobrazhenkiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Andrey F. Mironov, D.Sc. (Chemistry), Professor, N.A. Preobrazhenkiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Konstantin Yu. Zhizhin, D.Sc. (Chemistry), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of N.S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry (31, Leninsky Pr., Moscow 119991, Russia); Professor, A.N. Reformatskiy Chair of Inorganic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Natal'ya A. Bragina, Ph.D. (Chemistry), Associate Professor, N.A. Preobrazhenkiy Chair of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМИКСИНА В НА ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНКИ БАКТЕРИЕЙ *Methylophilus quaylei* НА ПОЛИПРОПИЛЕНЕ И ТЕФЛОНЕ

А.М.Х.А. Мохамед, Д.Н. Амзаева, А.Б. Пшеничникова[@], В.И. Швец

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

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

Исследовано влияние липопептидного антибиотика полимиксина В на рост чувствительного и резистентного к стрептомицину изогенных штаммов метилотрофной бактерии *Methylophilus quaylei* в планктоне и биопленке на полипропилене и тефлоне. Интенсивность образования биопленок определяли по окрашиванию кристаллическим фиолетовым, колониеобразующей способности, а также методом световой микроскопии. Обнаружено влияние гидрофобности клеточной поверхности бактерий на способность образовывать биопленки. На пластинах из тефлона и полипропилена более интенсивную биопленку образует штамм *Methylophilus quaylei* МТ с гидрофобной поверхностью. Минимальная ингибирующая концентрация полимиксина В для изученных штаммов и в планктонной, и в биопленочной форме составила 1 мкг/мл. Полимиксин В в сублетальной концентрации 0.01 мкг/мл стимулирует образование биопленок, а в концентрации 0.10 мкг/мл проявляет антибиопленочные свойства. Обнаружено синергидное действие полимиксина В и стрептомицина на резистентный к стрептомицину штамм *M. quaylei* SM.

Ключевые слова: бактериальные биопленки, полимиксин, резистентность к антибиотикам, метилотрофные бактерии.

INFLUENCE OF POLYMYXIN B ON THE FORMATION OF BIOFILMS BY BACTERIUM *Methylophilus quaylei* ON POLYPROPYLENE AND TEFLON

A.M.H.A. Mohamed, D.N. Amzaeva, A.B. Pshenichnikova[@], V.I. Shvets

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

[@]Corresponding author: a_pshenichnikova@mail.ru

Here we examined the influence of polymyxin B, a lipopeptide antibiotic, on planktonic growth and biofilm of streptomycin-sensitive and streptomycin-resistant isogenic strains of bacteria *Methylophilus quaylei* on polypropylene and Teflon. Biofilm formation was quantified using crystal violet staining, determined by colony-forming unit and examined by light microscopy. It was found that of bacterial surface hydrophobicity affects the biofilm formation: biofilm formation of *Methylophilus quaylei* MT strain was better on such hydrophobic materials as Teflon and polypropylene. The minimum inhibitory concentration of polymyxin B for the used strains in planktonic and biofilm form was 1 µg/ml. The sublethal Polymyxin B in the concentration of 0.01 µg/ml stimulates biofilm formation and exhibits antibiofilm properties at the concentration of 0.10 µg/ml. Synergistic effect of polymyxin B and streptomycin on streptomycin-resistant strain *M. quaylei* SM was found.

Keywords: bacterial biofilms, polymyxin, resistance to antibiotics, methylotrophic bacteria.

Основной природной формой существования бактериальных популяций являются биопленки – сообщества бактерий, расположенных на границе раздела фаз, чаще твердой и водной или твердой и воздушной [1, 2]. Бактериальные клетки в биопленке погружены в полимерный матрикс, связывающий их с поверхностью и обеспечивающий защиту популяции от неблагоприятных факторов среды [3–5]. Высокая выживаемость бактерий в биопленках создает многочисленные проблемы в сфере экологии, промышленности и, особенно, в медицине. Бактерии – возбудители хронических инфекций – обладают повышенной резистентностью к антибиотикам именно в биопленках, формирующихся в тканях организма человека и на имплантах, внутрисосудистых катетерах, сердечных клапанах и пр. [6, 7]. В последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в исследовании бактериальных биопленок, предложены методы их ингибирования и эрадикации [8–10]. Монотерапия антибиотиками против биопленочного фенотипа возбудителей хронических инфекций является неэффективной [11, 12]. Более того, в сублетальных концентрациях антибиотики стимулируют образование биопленок, что увеличивает резистентность бактерий [13–15].

Повышению эффективности антибиотиков способствует их сочетание с антибиопленочными агентами, среди которых используются вещества растительного происхождения, хелатирующие агенты, пептидные антибиотики, жирные кислоты, например, цис-2-деценовая кислота, и др. [9, 10]. С этой точки зрения представляют интерес продуцируемые бактериями *Paenibacillus polymyxa* липопептидные антибиотики группы полимиксинов, в молекуле которых присутствует поликатионный (при pH 7.4) циклический гептапептид с трипептидной боковой цепью, ацилированной жирной кислотой по концевой аминогруппе [16, 17]. Полимиксины – полимиксин В и полимиксин Е (колистин) – достаточно эффективны против грамотрицательных бактерий, они дестабилизируют наружную мембрану за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий, что приводит к повышению ее проницаемости [18]. Первой молекулярной мишенью полимиксинов является липополисахарид – основной компонент наружной мембраны, поэтому они неэффективны против грамположительных бактерий. Полимиксины находят ограниченное применение в клинической практике из-за высокой нейро- и нефротоксичности. Вместе с этим, сегодня полимиксины относят к группе резервных антибиотиков, так называемым антибиотикам «последней надежды» (last resort), которые используют для лечения инфекций, вызванных бактериями, практически нечувствительными к большинству известных антибиотиков [19]. К ним относятся

штаммы грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* – возбудителей тяжелых хронических инфекций.

Возвращение полимиксинов в медицинскую практику в последние годы выявило множество резистентных к ним клинических изолятов грамотрицательных бактерий [19, 20], в борьбе с которыми перспективными направлениями является создание более эффективных полусинтетических и синтетических аналогов полимиксинов с пониженной токсичностью, а также комбинации полимиксинов с другими антибиотиками и фунгицидными препаратами [17, 22].

Исследования влияния полимиксинов на биопленочный и планктонный фенотипы грамотрицательных бактерий показали, что чувствительность в биопленках понижена по сравнению с планктонной культурой, что характерно для большинства антибиотиков [7, 23]. Однако следует отметить, что во всех этих немногочисленных работах воздействию полимиксина подвергаются предварительно сформированные биопленки. Влияние полимиксина на процесс формирования биопленок, включая адгезию, практически не изучено. Целью настоящей работы явилось изучение влияния полимиксина В на выживаемость чувствительного и резистентного к стрептомицину штаммов бактерии *Methylophilus quaylei* в составе планктона и формирующихся биопленок на тефлоне и полипропилене.

Экспериментальная часть

В работе использовали облигатные метилотрофные бактерии *Methylophilus quaylei*, штамм МТ (ВКМ В_2338^Т), и его изогенный стрептомицинрезистентный мутант – *Methylophilus quaylei* SM [24, 25]. Для культивирования использовали минеральную среду следующего состава [26]: NaNO_3 – 1 г/л, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0.2 г/л, CaCl_2 – 0.02 г/л, K_2HPO_4 – 1.5 г/л, KH_2PO_4 – 0.7 г/л, раствор микроэлементов – 2 мл/л, метанол – 1.0 об.%. Раствор микроэлементов содержит (в г/л): $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 1; $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 0.05; $\text{MnCl}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ 0.015; $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ – 0.1; $\text{CuCl}_2 \times 5\text{H}_2\text{O}$ – 0.05; $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ – 0.01; Na_2MoO_4 – 0.015; Трилон Б – 2.5. Среду стерилизовали при 132 °C 20 мин. Растворы фосфатов стерилизовали отдельно. Стрептомицин сульфат («AppliChem», Германия) добавляли в стерильную питательную среду в виде водных растворов асептически через фильтрующие насадки с размером пор 0.22 мкм Millex® GS, («Millipore», Ирландия). Полимиксин В («AppliChem», Германия) вносили в виде растворов в метаноле через фильтрующие насадки, также добавляли метанол. Для получения твердых питательных сред дополнительно добавляли 1.5% агара («Bactoagar», США) и стерилизовали при 120 °C в течение 20 мин.

Культивирование бактерий проводили в термостатируемом шейкере ES-20 (Biosan, Латвия) в колбах объемом 150 мл, содержащих 40 мл питательной среды, при 28 °С и частоте вращения 100 об./мин. Рост бактерий контролировали по изменению оптической плотности культуры от времени. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Shimadzu UV-1700 («PharmaSpec», Япония) при длине волны 600 нм в кювете с длиной оптического пути 10 мм (D_{600}). В качестве инокулята использовали 24-х-часовую культуру бактерий (D_{600} от 1.9 до 2.2 единиц оптической плотности) в количестве 1 мл (2.5 об.%). Время добавления инокулята принимали за ноль.

Пластинки из тефлона или полипропилена обрабатывали в ультразвуковой ванне SK3300HP (KUDOS, Китай) при частоте 53 кГц в течение 5 мин в водном растворе детергента Brij 35 (Serva) в концентрации 1×10^{-5} мг/мл, затем промывали дистиллированной водой 5 раз, обрабатывали ультразвуком, переносили в 70%-ный (об./об.) раствор этанола и обрабатывали ультразвуком. Далее пластинки промывали дистиллированной водой 5 раз и обрабатывали ультразвуком. На заключительном этапе пластинки стерилизовали в дистиллированной воде при 120 °С в течение 20 мин. Эффективность очистки пластинок оценивали по значениям краевого угла смачивания, полученным с использованием цифрового USB-микроскопа DigiMicroMini (Китай) с оптическим увеличением $65\times$ – для тефлона $103\text{--}104^\circ$, полипропилена – $97\text{--}98^\circ$.

Бактериальные биопленки формировали 24 ч на поверхности стерильных пластинок из тефлона или полипропилена размером $20 \times 20 \times 0.1$ мм, помещенных в колбы с питательной средой (5 мл), инокулятом и антибиотиками – полимиксином В (от 0.01 до 10 мкг/мл) и стрептомицином (в виде сульфата стрептомицина 1 мг/мл) в термостатируемом шейкере при 28 °С и частоте вращения 60 об./мин. Затем каждую пластинку помещали в 50 мл стерильной дистиллированной воды на 10 с, повторяли 3 раза. Пластинки с биопленками окрашивали 0.1%-ным водным раствором красителя кристаллического фиолетового 20 мин, промывали дистиллированной водой и высушивали. Краситель экстрагировали, помещая высушенные пластинки в 2 мл смеси растворителей этанол–ацетон–уксусная кислота в отношении 5:3:2 по объему и определяли оптическую плотность экстракта на длине волны 600 нм. Также окрашенные биопленки на полипропилене анализировали под микроскопом «Olympus CX-22» (Биомед, Россия) с использованием камеры TourCam UCMOS 10MP, изображение обрабатывалось с помощью программы TourView.

Содержание в биопленках жизнеспособных бактерий определяли по количеству колониеобра-

зующих единиц. Для этого промытые в дистиллированной воде пластинки помещали в стерильную питательную среду, не содержащую метанол, объемом 2 мл и интенсивно перемешивали 2 мин на Вортексе медицинском вибрационном V-3 (ELMI, Латвия) и высевали суспензии клеток после серии десятикратных разведений на чашки Петри с агаризованной средой. Затем чашки Петри инкубировали при 28 °С и подсчитывали количество колоний [27]. Выживаемость (V) бактерий в биопленках в присутствии полимиксина В рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{N_p}{N_c} \times 100\%$$

где N_p – численность популяции, полученной в присутствии полимиксина В, КОЕ/мл;

N_c – численность популяции, полученной без добавок (контроль), КОЕ/мл.

Выживаемость бактерий в присутствии полимиксина В в планктонной культуре определяли аналогично, высевая на агаризованную среду аликвоты культуральной жидкости после разведения.

Гидрофобность бактериальных клеток определяли по величине адгезии к *n*-гексадекану [28]. Бактериальные клетки выделяли из 5 мл культуральной жидкости центрифугированием (7000 об./мин, 15 мин), отмывали от компонентов питательной среды фосфатным буфером с pH 7.0, ресуспендировали. 2 мл полученной суспензии клеток и 0.5 мл *n*-гексадекана интенсивно перемешивали 2 мин на Вортексе и оставляли на 20 мин для расслаивания. Определяли оптическую плотность суспензии клеток при длине волны 600 нм до (D_0) и после (D) взаимодействия с *n*-гексадеканом. Величину гидрофобности рассчитывали как $(D_0 - D)/D_0$, %.

Все опыты проводили в 3-4 повторях. В работе представлены результаты типичных экспериментов. Цифровые данные анализировали с использованием приложения «Анализ данных» программы Excel. Стандартная ошибка величины оптической плотности культуральной жидкости не превышала значение 0.0545, оптической плотности экстракта красителя – 0.0610, значения КОЕ/мл – 0.1523.

Результаты и их обсуждение

В работе использовали чувствительный и резистентный к стрептомицину изогенные штаммы облигатной метилотрофной бактерии *Methylophilus quaylei* – *M. quaylei* MT и *M. quaylei* SM соответственно.

Грамотрицательные облигатные метилотрофные бактерии, в том числе рода *Methylophilus*, входят в состав биоценоза биопленок на абиотических и биотических поверхностях, главным образом, на поверхности листьев растений [29, 30]. Выбранные нами штаммы отличаются устойчивостью к стреп-

томицину, ростовыми характеристиками, ζ -потенциалом поверхности бактерий, размером клеточных агрегатов (табл. 1) [25]. На формирование биопленок, а конкретнее – на адгезию, первую стадию образования биопленок, имеет некоторое влияние гидрофобность поверхности клеток, хотя дальнейший рост биопленки не всегда коррелирует с первичной адгезией [31, 32]. Нами была определена гидрофобность клеточной поверхности используемых штаммов по средству к *n*-гексадекану.

дробность поверхности клеток, хотя дальнейший рост биопленки не всегда коррелирует с первичной адгезией [31, 32]. Нами была определена гидрофобность клеточной поверхности используемых штаммов по средству к *n*-гексадекану.

Таблица 1. Характеристика использованных в работе штаммов бактерии *M. quaylei*

Штамм	Свойства штамма				
	Полулетальная концентрация стрептомицина, мг/мл*	ζ -Потенциал поверхности бактерий при pH 7, мВ*	Размер клеточных агрегатов при pH 7, мкм*	Удельная скорость роста, ч ⁻¹ *	Гидрофобность поверхности бактерий, %**
<i>M. quaylei</i> MT	5×10^{-3}	-40.97	7.32	0.21	30.81
<i>M. quaylei</i> SM	4.40	-39.03	1.19	0.28	5.42

* – по данным [25]; ** – получено в настоящей работе.

Как следует из табл. 1, чувствительный к стрептомицину штамм *M. quaylei* MT имеет более гидрофобную клеточную поверхность, чем резистентный к стрептомицину штамм *M. quaylei* SM. Различия в гидрофобности и заряде поверхности клеток штаммов бактерии *M. quaylei* позволяют сделать предположение о формировании ими биопленок на гидрофобных и гидрофильных поверхностях с различной интенсивностью и свойствами. В качестве твердых субстратов для получения биопленок были выбраны гидрофобные материалы – тефлон и полипропилен, широко применяющиеся в медицине для изготов-

ления имплантов, катетеров и других медицинских устройств. Полипропилен, краевой угол смачивания которого 97-98° лишь несколько ниже, чем у тефлона (103-104°), был выбран благодаря его прозрачности и возможности использовать световой микроскоп для визуализации биопленок.

На первом этапе исследовали влияние полимиксина В на планктонный рост *M. quaylei*, причем для штамма *M. quaylei* SM кинетические кривые получали в присутствии стрептомицина и без него (рис. 1). Концентрацию полимиксина В варьировали в диапазоне от 0.01 до 10 мкг/мл.

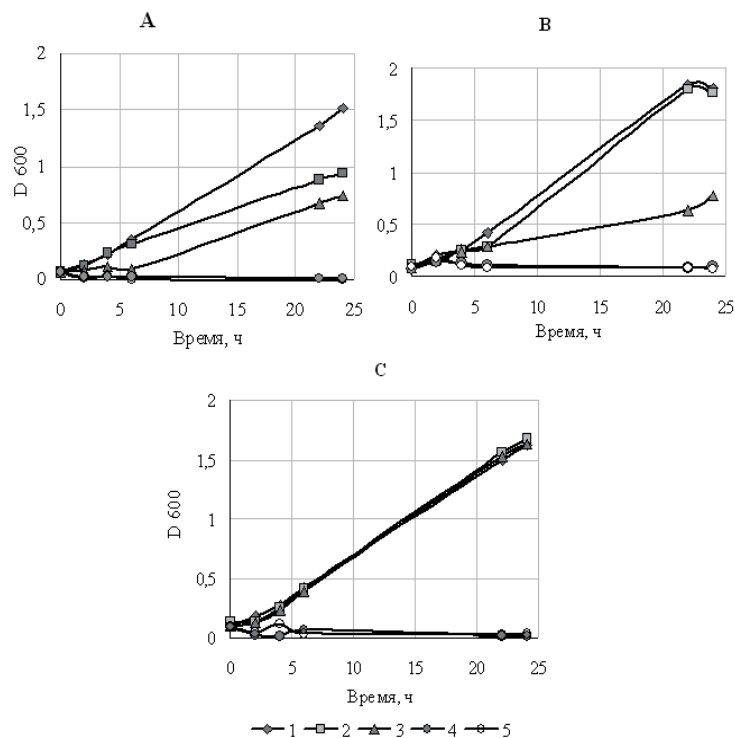


Рис. 1. Кинетика роста *M. quaylei* MT (А), *M. quaylei* SM со стрептомицином 1 мг/мл (В), *M. quaylei* SM (С) в присутствии полимиксина В (мкг/мл): 1 – 0 (контроль); 2 – 0.01; 3 – 0.1; 4 – 1.0; 5 – 10.0.

Минимальная ингибирующая концентрация полимиксина В, при которой не наблюдался рост бактерий, для использованных штаммов в планктонной форме составила 1 мкг/мл (рис. 1). Штамм *M. quaylei* MT оказался более чувствительным – уже при добавлении полимиксина В в концентрации 0.01 мкг/мл наблюдалось ингибирование роста. Штамм *M. quaylei* SM без стрептомицина был наиболее резистентным к полимиксину В – ингибирование наблюдалось, начиная с концентрации 1 мкг/мл. Интересно, что при совместном добавлении в среду культивирования полимиксина В и стрептомицина чувствительность к антибиотикам увеличилась, то есть наблюдался синергидный эффект (рис. 1В, кривая 3). По отдельности эти антибиотики не ингибировали рост штамма *M. quaylei* SM – полимиксин В в концентрации 0.1

мкг/мл (рис. 1С, кривая 3) и стрептомицин в концентрации 1 мг/мл (рис. 1В, кривая 1).

Биопленки формировали в течение 24 ч на поверхности тефлоновых и полипропиленовых пластинок, помещенных в культуральную жидкость бактерий *M. quaylei*, в присутствии полимиксина В в концентрации 0.01–10 мкг/мл. Биопленки окрашивали 0.1%-ным водным раствором кристаллического фиолетового. Интенсивность биопленкообразования оценивали по величине оптической плотности экстракта красителя смесью органических растворителей, а также методом оптической микроскопии. На рис. 2 представлены результаты, полученные путем окрашивания биопленок красителем кристаллическим фиолетовым, для двух концентраций полимиксина В – 0.01 и 0.1 мкг/мл.

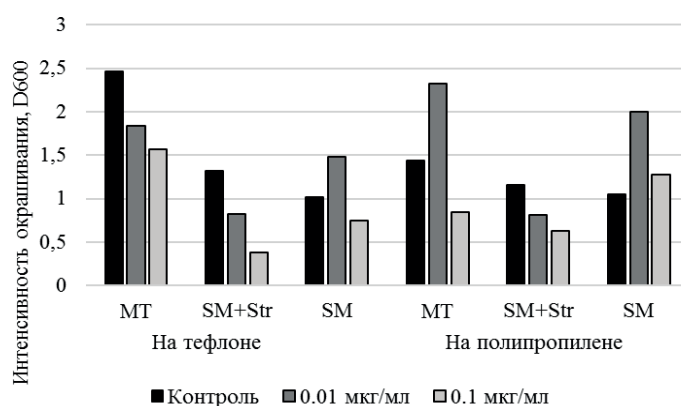


Рис. 2. Влияние полимиксина В на интенсивность образования биопленки штаммами *M. quaylei* MT и *M. quaylei* SM (в присутствии 1 мг/мл стрептомицина и без него) на тефлоне и полипропилене. Биопленки характеризовали количеством сорбированного кристаллического фиолетового.

Для более высоких концентраций интенсивность окрашивания не превышает 0.1–0.2 единицы оптической плотности (данные не представлены), т.е. минимальная ингибирующая концентрация полимиксина В для биопленочного фенотипа, как и для планктонного, составляет 1 мкг/мл. В контроле (в отсутствие полимиксина В) интенсивность образования биопленки и на тефлоне, и на полипропилене для штамма *M. quaylei* MT значительно выше, чем для штамма *M. quaylei* SM (рис. 2). Это хорошо коррелирует с гидрофобностью этих штаммов (см. табл. 1) – более гидрофобный штамм *M. quaylei* MT на гидрофобных субстратах формирует биопленку большего размера. Также окрашивание обнаружило увеличение образования биопленки (по сравнению с контролем) при добавлении полимиксина В в субингибиторной для планктонного фенотипа концентрации 0.01 мкг/мл, что хорошо согласуется с известным эффектом стимулирующего действия низких концентраций антибиотиков на рост биопленок [13–15]. Увеличение концентрации полимиксина В до 0.1 мкг/мл приводит к существенному ингиби-

рованию биопленочного роста, причем также, как и для планктона, наблюдается синергидное действие полимиксина В и стрептомицина.

Визуализация биопленок на полипропилене подтвердила результаты, полученные с помощью окрашивания кристаллическим фиолетовым. На рис. 3 представлены микрофотографии биопленок *M. quaylei* MT, выращенных на полипропилене в присутствии полимиксина В.

Для штамма *M. quaylei* SM микрофотографии также отражают закономерности, полученные окрашиванием – в контроле биопленка не представляет монослой клеток, как для *M. quaylei* MT, в ней наблюдаются свободные от клеток участки. Также в присутствии полимиксина В в субингибиторной концентрации биопленка более плотная, а полимиксин В и стрептомицин проявляют синергидный антибиопленочный эффект (данные микроскопии для штамма *M. quaylei* SM не представлены). Количественная оценка образования биопленок методом окрашивания не позволяет определить истинную эффективность антибиотика – в медицинской практике важно

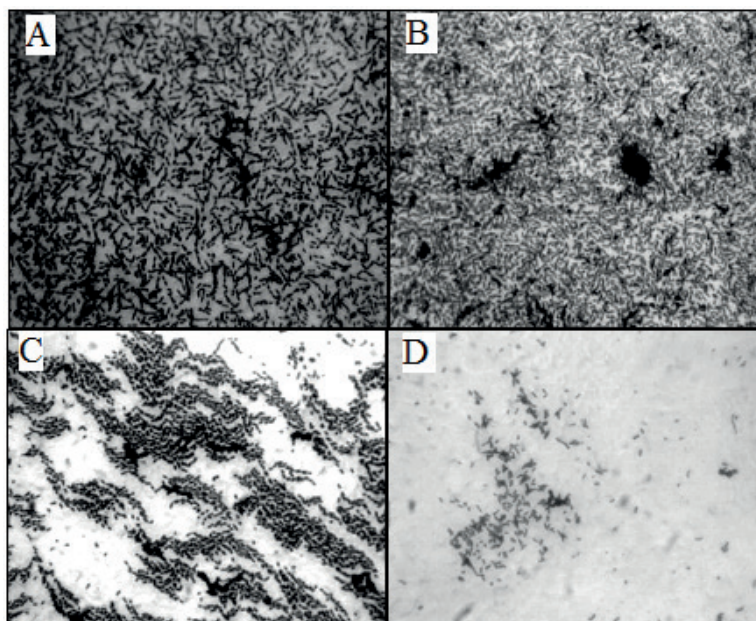


Рис. 3. Микрофотографии биопленок бактерии *M. quaylei* МТ на полипропилене в присутствии полимиксина В в концентрации, мкг/мл: 0 (А), 0.01 (В), 0.1 (С), 1.0 (D). Увеличение 1000× (объектив 100×, адаптер 0,5×, монитор 17" 1280×1024).

определить остаточное количество живых бактерий. Краситель может связываться не только с живыми клетками, но и с компонентами лизированных клеток, а также с внеклеточным матриксом. Выживаемость бактериальных клеток в биопленке и планктоне определяли по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ) в суспензии механически десорбированных из биопленки клеток и в планктонной культуре (без помещенных в нее тефлоновых или поли-

пропиленовых пластин). В планктоне и суспензиях биопленочных клеток в присутствии полимиксина В в концентрации, равной и выше 1 мкг/мл, значения КОЕ/мл не превышают 10^2 кл./мл, т.е. пренебрежимо малы. Численность популяции биопленочной и планктонной культуры в присутствии полимиксина В в концентрации 0.01 и 0.1 мкг/мл, а также выживаемость бактерий по отношению к контролю представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Влияние полимиксина В на численность популяции бактерии *M. quaylei* в биопленке и планктоне

Концентрация полимиксина, мкг/мл	Штамм <i>M. quaylei</i>								
	КОЕ×10 ⁷ , кл.*								
	в биопленках на тефлоне			в биопленках на полипропилене			в планктоне		
	MT	SM + Str	SM	MT	SM + Str	SM	MT	SM + Str	SM
Контроль (без полимиксина)	10.72	5.64	6.72	5.46	8.00	3.80	70.5	194.5	102.0
0.01	16.18	0.02	11.58	6.36	0.29	5.00	15.10	169.5	120.0
0.10	0.12	0.002	0.002	0.21	0.08	0.002	4.05	4.45	104.5

* Полученные в соответствии с [27] значения КОЕ/мл умножали на объем клеточных суспензий.

Таблица 3. Влияние полимиксина В на выживаемость бактерии *M. quaylei* в биопленке и планктоне

Концентрация полимиксина, мкг/мл	Штамм <i>M. quaylei</i>								
	Выживаемость, % от контроля								
	в биопленках на тефлоне			в биопленках на полипропилене			в планктоне		
	MT	SM + Str	SM	MT	SM + Str	SM	MT	SM + Str	SM
0.01	150.93	0.35	172.32	116.48	3.62	131.58	21.42	87.15	117.65
0.10	1.12	0.04	0.03	3.85	1.00	0.05	5.74	2.29	102.45

Численность бактериальных популяций в биопленках хорошо согласуется с данными, полученными методом окрашивания биопленок в аналогичных условиях, а также методом микроскопирования. Кроме этого, с помощью определения выживаемости можно сравнить эффект полимиксина В на биопленочный и планктонный фенотипы бактерии *M. quaylei*. На рис. 4 представлена относительная выживаемость бактерий в биопленке (БП) по отношению к планктону (ПЛ) по данным табл. 3.

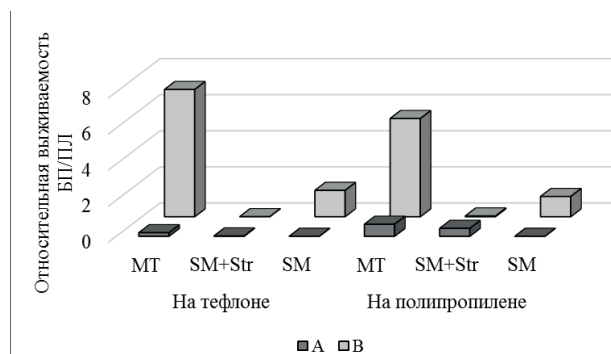


Рис. 4. Отношение выживаемости бактерий *M. quaylei* в биопленке по отношению к планктонному росту в присутствии полимиксина В в концентрации 0.01 (В) и 0.1 (А) мкг/мл.

Наиболее резистентную к действию полимиксина В биопленку образует гидрофобный штамм *M. quaylei* MT – при концентрации полимиксина В 0.01 мкг/мл отношение БП/ПЛ составляет 7.05 и 5.44 на тефлоне и полипропилене соответственно, тогда как для штамма *M. quaylei* SM БП/ПЛ почти в 5 раз ниже. При концентрации полимиксина 0.1 мкг/мл выживаемость бактерий в биопленке ниже выживаемости в планктоне.

в планктоне, т.е. наблюдается явный антибиопленочный эффект полимиксина В (рис. 4). Также наблюдается синергидное действие стрептомицина и полимиксина В на выживаемость *M. quaylei* SM, обнаруженное также методом окрашивания биопленок. Очевидно, полимиксин В, увеличивая проницаемость наружной мембраны бактерий, способствует поступлению стрептомицина в клетки и снижает резистентность к нему. Синергизм антибиотиков группы полимиксинов с аминогликозидными антибиотиками наблюдали для ряда грамотрицательных патогенных бактерий [34], но результаты были получены для планктонных фенотипов. Особенно интересным представляется обнаруженное в настоящей работе направленное действие полимиксина В на бактериальные биопленки, а также синергидное антибиопленочное действие стрептомицина и полимиксина В в сублетальной концентрации на резистентный к стрептомицину штамм *M. quaylei* SM.

Заключение

Липопептидный антибиотик полимиксин В ингибирует рост бактерии *M. quaylei* в планктонной и биопленочной форме, причем с увеличением концентрации антибиотика усиливается его антибиопленочный эффект. Совместное использование полимиксина В и стрептомицина против биопленочного и планктонного фенотипов штамма *M. quaylei* SM, резистентного к стрептомицину, привело к синергидному бактерицидному эффекту. Обнаружено влияние гидрофобности клеточной поверхности бактерий на интенсивность образования биопленки и резистентность последней к полимиксину В.

Список литературы / References:

1. Costerton J.W. Overview of microbial biofilms // J. Ind. Microbiol. 1995. V. 15. P. 137–140.
2. Flemming H.C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S.A., Kjelleberg S. Biofilms: An emergent form of bacterial life // Nat. Rev. Microbiol. 2016. V. 14. № 9. P. 563–575.
3. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix // Nat. Rev. Microbiol. 2010. V. 8. P. 623–633.
4. Zhurina M.V., Gannesen A.V., Zdrovenko E.L., Plakunov V.K. Composition and functions of the extracellular polymer matrix of bacterial biofilms // Microbiology. 2014. V. 83. № 6. P. 713–722.
5. Jiao Y., Cody G.D., Harding A.K., Wilmes P., Schrenk M., Wheeler K.E., Banfield J.F., Thelen M.P. Characterization of extracellular polymeric substances from acidophilic microbial biofilms // Appl. Environ. Microbiol. 2010. V. 76. № 9. P. 2916–2922.
6. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance

- of bacteria in biofilms // Lancet. 2001. V. 358. P. 135–138.
7. Плакунов В.К., Мартыанов С.В., Тетенева Н.А., Журина М.В. Управление формированием микробных биопленок: анти- и пробиопленочные агенты // Микробиология. 2017. Т. 86. № 4. С. 402–420.
- Plakunov V.K., Martyanov S.V., Teteneva N.A., Zhurina M.V. Management of the formation of microbial biofilms: Anti- and probiofilm agents // Mikrobiologiya (Microbiology). 2017. V. 86. № 4. P. 402–420. (in Russ.).
8. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections // Science. 1999. V. 284. Issue 5418. P. 1318–1322.
9. Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O. Agents that inhibit bacterial biofilm formation // Future Med. Chem. 2015. V. 7. № 5. P. 647–671.
10. Petrova O.E., Sauer K. Escaping the biofilm in more than one way: Desorption, detachment or dispersion // Curr. Opin. Microbiol. 2016. V. 30. P. 67–78.

11. Estrela A.B., Abraham W.R. Combining biofilm-compounds and controlling antibiotics as a promising new way to control biofilm infections // *Pharmaceuticals*. 2010. V. 3. P. 1374–1393.
12. Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Stoodley L.H. Targeting microbial biofilms: Current and prospective therapeutic strategies // *Nature Rev. Microbiol.* 2017. V. 15. № 12. P. 740–755.
13. Стрелкова Е.А., Журина М.В., Плакунов В.К., Беляев С.С. Стимуляция антибиотиками процесса формирования бактериальных биопленок // *Микробиология*. 2012. Т. 81. № 2. С. 282–285.
- Strelkova E.A., Zhurina M.V., Plakunov V.K., Belyaev S.S. Stimulation of bacterial biofilms formation with antibiotics // *Mikrobiologiya (Microbiology)*. 2012. V. 81. № 2. P. 282–285. (in Russ.).
14. Wu S., Li X., Gunawardana M., Maguire K., Guerrero-Given D., Schaudinn C., Wang C., Baum M.M., Webster P. Beta-lactam antibiotics stimulate biofilm formation in non-typeable haemophilus influenzae by up-regulating carbohydrate metabolism // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. Iss. 7. e99204.
15. Kaplan J.B. Antibiotic-induced biofilm formation // *Int. J. Artif. Organs*. 2011. V. 34. № 9. P. 737–751.
16. Velkov T., Thompson P. E., Nation R. L., Li J. Structure-activity relationships of polymyxin antibiotics // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. № 5. P. 1898–1916.
17. Rabanal F., Cajal Y. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins // *Nat. Prod. Rep.* 2017. V. 6. № 7. P. 886–908.
18. Velkov T., Roberts K.D., Nation R.L., Thompson P.E., Li J. Pharmacology of polymyxins: New insights into an 'old' class of antibiotics // *Future Microbiol.* 2013. V. 8. № 6. P. 711–724.
19. Kaye K.S., Pogue J.M., Tran T.B., Nation R.L., Li J. Agents of last resort: Polymyxin resistance // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2016. V. 30. № 2. P. 391–414.
20. Srinivas P., Rivard K. Polymyxin resistance in Gram-negative pathogens // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2017. V. 19. № 11. P. 38.
21. Jeannot K., Bolard A., Plésiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017. V. 49. № 5. P. 526–535.
22. Brown P., Dawson M.J. Development of new polymyxin derivatives for multi-drug resistant Gram-negative infections // *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2017. V. 70. № 4. P. 386–394.
23. Pye C.C., Yu A.A., Weese J.S. Evaluation of biofilm production by *Pseudomonas aeruginosa* from canine ears and the impact of on antimicrobial susceptibility *in vitro* // *Vet. Dermatol.* 2013. V. 24. № 4. P. 446–449. e98-9.
24. Doronina N., Ivanova E., Trotsenko Y., Pshenichnikova A., Kalinina E., Shvets V. *Methylophilus quaylei* sp. nov., a new aerobic obligately methylotrophic bacterium // *System. Appl. Microbiol.* 2005. V. 28. P. 303–309.
25. Пшеничникова А.Б., Гаврилова Е.С., Швец В.И. Влияние физико-химических свойств клеточной поверхности грамотрицательных бактерий на резистентность к стрептомицину // *Вестник МИТХТ*. 2011. Т. 6. № 2. С. 43–50.
- Pshenichnikova A.B., Gavrilova E.S., Shvets V.I. Influence of physico-chemical properties of the gram-negative bacteria cell surface on the resistance to streptomycin // *Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies)*. 2011. V. 6. № 2. P. 43–50. (in Russ.).
26. Отман С.А.М., Пшеничникова А.Б., Швец В.И. Влияние экзогенных жирных кислот на рост и продукцию экзополисахарида облигатной метилотрофной бактерии *Methylophilus quaylei* // *Прикл. биохимия и микробиология*. 2012. Т. 48. № 2. С. 226–231.
- Otman S.A.M., Pshenichnikova A.B., Shvets V.I. Influence of exogenous fatty acids on the growth and production of the exopolysaccharide of the obligate methylotrophic bacterium *Methylophilus quaylei* // *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya (Russian Journal of Applied Biochemistry and Microbiology)*. 2012. V. 48. № 2. P. 226–231. (in Russ.).
27. ОФС.1.7.2.0008.15. Определение концентрации микробных клеток. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Т. II. Москва, 2015.
- OFS.1.7.2.0008.15. Determination of the concentration of microbial cells. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. V. II. Moscow, 2015.
28. Rosenberg M., Gutnick D., Rosenberg E. Adherence of bacteria to hydrocarbons: a simple method for measuring cell surface hydrophobicity // *FEMS Microbiol. Lett.* 1980. V. 9. P. 29–33.
29. Anesti V., McDonald I.R., Ramaswamy M., Wade W.G., Kelly D.P., Wood A.P. Isolation and molecular detection of methylotrophic bacteria occurring in the human mouth // *Environmen. Microbiol.* 2005. V. 7. № 8. P. 1227–1238.
30. Gogleva A.A., Kaparullina E.N., Doronina N.V., Trotsenko Y.A. *Methylophilus flavus* sp. nov., and *Methylophilus luteus* sp. nov., aerobic, methylotrophic bacteria associated with plants // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2010. V. 60. P. 2623–2628.
31. Cerca N., Pier G. B., Vilanova M., Oliveira R., Azeredo J. Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* // *Res. Microbiology*. 2005. V. 156. № 4. P. 506–514.
32. Oliveira R., Azeredo J., Fonseca A.P. The role of hydrophobicity in bacterial adhesion // *Hydrophobicity and Adhesion*. 2001. P. 11–22.

33. Maitz M.F. Applications of synthetic polymers in clinical medicine // Biosurface and Biotribology. 2015. V. 1. P. 161–176.

34. Lenhard J.R., Nation R.L., Tsuji B.T. Synergistic combinations of polymyxins // Int. J. Antimicrob. Agents. 2016. V. 48. № 6. P. 607–613.

Об авторах:

Мохамед Абир Мохамед Хелми Абделзахер (Египет), аспирантка 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).

Амзаева Дарико Николаевна, студентка 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).

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, д. 86).

About the authors:

Abir M. H. A. Mohamed (Egypt), Postgraduate Student 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).

Dariko N. Amzaeva, Student 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).

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).

Vitaly I. Shvets, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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).

ETHANOL PRODUCTION FROM COCOYAM (*Xanthosoma sagittifolium*): APPLICATION OF THERMODYNAMIC-TOPOLOGICAL ANALYSIS

S. Serna-Loaiza¹, Yu.A. Pisarenko², C.A. Cardona^{1,@}

¹Institute of Biotechnology and Agroindustry, National University of Colombia, headquarters Manizales, Manizales-Caldas, Colombia

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

@ Corresponding author e-mail: ccardonaal@unal.edu.co

Cocoyam (*Xanthosoma sagittifolium* (L.) Schott) is a tropical plant of the family of Araceas. Nigeria, China and Ghana are the countries that currently own most of the world production of this plant. In Colombia, there are not extensive crops of this plant, but it is used for animal feeding mainly. The plant has an aerial part with a high content of protein (leaves) and a tuber with an average starch content about 25% w/w. Compared to others starchy raw materials, this is a high value. Due to this fact this first-generation starchy material could be considered as a possible feedstock for the production of ethanol. Process design must ensure that the most advanced concepts are applied at the design and processing stage for every raw material to ensure efficient and more sustainable processes. For this reason, thermodynamic-topological analysis was used for the design of the stage of the produced ethanol purification. This work presents the process of ethanol production using cocoyam tuber. The software Aspen Plus v8.6 (Aspen Technology, Inc., USA) was used for the techno-economic assessment, and the Waste Reduction Algorithm (WAR) of the Environmental Protection Agency of the EE.UU. (EPA) was used to measure the environmental performance. The obtained production cost was 1,6 USD per kilogram, and the environmental impact was very low. This is an excellent incentive to promote the application of this feedstock to obtain a feasible alternative for the production of ethanol. Additionally, the use of thermodynamic-topological analysis in the design stage of the purification stage of the process proved to be very useful and easily applied.

Keywords: bioethanol, cocoyam, food security, techno-economic assessment, thermodynamic-topological analysis, environmental assessment.

ПРОИЗВОДСТВО ЭТАНОЛА ИЗ КОЛОКАЗИИ (*Xanthosoma sagittifolium*): ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИКО-ТОПОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

С. Серна-Лоанза¹, Ю.А. Писаренко², К.А. Кардона^{1,@}

¹Национальный университет Колумбии (Институт биотехнологии и агропромышленности), Манизалес-Кальдас, Колумбия

²Московский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), Москва 119571, Россия

@ Автор для переписки, e-mail: ccardonaal@unal.edu.co

Колоказия (*Xanthosoma sagittifolium* (L.) Schott) является тропическим растением семейства Araceas. Нигерия, Китай и Гана представляют собой страны, которые в настоящее время являются лидерами мирового производства этого растения. Колумбия не культивирует колоказию в промышленных масштабах, внутри страны данное растение применяют главным образом в качестве корма для животных. Растение имеет надземную часть с высоким содержанием белка в листьях, при этом содержание крахмала в клубнях составляет в среднем около 25% мас. По сравнению с другим сырьем колоказия содержит крахмала намного

больше, что позволяет рассматривать ее как первоочередного кандидата в качестве сырья для промышленного производства этанола. При проектировании промышленного процесса следует учесть наиболее передовые технологические решения, которые позволят увеличить его эффективность и устойчивость. По этой причине на этапе разработки стадии очистки этанола использован термодинамико-топологический анализ. В статье представлен технологический процесс производства этанола с использованием клубней колоказии в качестве сырья. Техничко-экономическая оценка процесса и измерение его экологических характеристик проведено с использованием современного программного обеспечения: Aspen Plus v8.6 (Aspen Technology, Inc., США) и Алгоритма сокращения отходов (WAR) Агентства по охране окружающей среды ЕЕ.УУ. (EPA). Стоимость производства этанола составила 1,6 долл. США за килограмм при низком воздействии на окружающую среду. Это отличный стимул для продвижения данного вида сырья в качестве приемлемой альтернативы при производстве этанола. Использование термодинамико-топологического анализа на стадии проектирования этапа очистки процесса оказалось простым очень полезным средством.

Ключевые слова: Биоэтанол, Колоказия, продовольственная безопасность, технико-экономическая оценка, термодинамико-топологический анализ, экологическая оценка.

1. Introduction

Cocoyam (*Xanthosoma sagittifolium* (L.) Schott) is a plant typically grown in tropical climates, whose origin is Central America [1]. In the world, the regions with the highest productions and crop areas of this plant are mainly located in West Africa (Nigeria and Ghana), Asia (China) and Oceania [2, 3]. In Colombia, this plant does not have large crop areas, and the uses are mostly directed to feeding (200 tonnes per year directed for this use). Just a small portion of the production is directed to human food, sales and agroindustry (20 tonnes per year) [4]. However, the leaves and the stem of the plant are the most used parts, while the tuber is generally discarded. This tuber has around 15 and 39 percent of carbohydrates, 2–3 percent of protein and 70–77 percent of water. This composition gives great potential to these roots, as they can be used to obtain starches or starch-based compounds (glucose, plasticizers, etc.) as value added product [5]. The average starch content of cocoyam is about 25% w/w [1], which is a high value compared to other starchy feedstocks as potatoes (15%) [6] and yucca (18%) [7].

Regarding ethanol, the progressive depletion of energy resources which are mainly based on non-renewable fuels and the changes that the world is facing and the atmospheric pollution as consequences of the combustion of oil-derived fuels has directed the research aim into renewable sources of energy [8]. Colombian government has defined the use of bioethanol as a gasoline enhancer to reduce greenhouse gases, gasoline imports, and to boost the rural economy [9]. Ethanol is emerging as one of the most promising alternate energy sources due to its clean burning nature and no detectable emissions of pollutant gases as CO or NOx [10]. Ethanol can be produced from lignocellulose- and starch-derived glucose. For starch-derived glucose, one of the most crucial problems is the competition for natural and agricultural resources with food and food-related use and threatening food security [11].

Some experimental work was undertaken to assess the potential of cocoyam. The initial step was the obtainment of starch and enzymatic hydrolysis to convert the starch into sugars [12]. The experimental data obtained, process conditions and fermentation yield were used to simulate the production process with the software Aspen Plus (Aspen Technology, USA), and the economic package of the software was used for the economic assessment. The environmental assessment of the process was carried out using the software WAR GUI (Chemical Process Simulation for Waste Reduction) [13].

Referring to process design and biomass utilization, specifically for Colombian biomass, regardless of the production scale, the most important aspect is to ensure two concepts. The first concept is that biomass must be cheap, available and accessible. The second concept is that the process must be as efficient as possible, especially because Colombia cannot focus only on determining which raw materials are available to convert into a given product. The focus must ensure that the most advanced concepts are applied at the design and processing stage to every raw material to ensure efficient processes that direct to more sustainable processes. For this reason, thermodynamic-topological analysis was used for the design of the purification stage of the produced ethanol.

The obtained yields in the experimental stage and the results of the techno-economic and environmental assessment showed that cocoyam can be a feasible feedstock for ethanol production. Compared to other starchy feedstocks, cocoyam is not used as human food; hence, the proposed process will not threat food security [14–16].

2. Methodology

2.1. Experimental

2.1.1. Cocoyam obtainment

Previous to the simple collection process and in order to identify the correct plant to be collected, it was necessary to do a disambiguation between two

species that are known in Colombia as “cocoyam”. It is important to clarify that this differentiation is done considering that the consulted literature recognizes as cocoyam: *Xanthosoma sagittifolium* [17] and *Alocasia macrorrhiza* [18]. It was determined that the specie *Xanthosoma sagittifolium* corresponds to the plant found in Colombia, and hence the collection was performed.

2.1.2. Starch content determination

The quantitative determination was performed following the sulfuric acid-phenol method [19, 20]. This method has two stages. The first one consisted in the conversion of starch to hydroxymethyl furfural (HMF) in an acidic medium. The second stage is the reaction of HMF with phenol producing a green solution with a maximum absorbance at 490 nm. The concentration of starch is determined with a pattern curve in a spectrophotometer.

2.1.3. Starch enzymatic hydrolysis

The selected starch samples were used to obtain a sugar-rich mixture. Hence, enzymatic hydrolysis was performed using α -amylase (Liquozyme L 240 KNU/g Novozyme®) and amyloglucosidase (Spirizyme Fuel 750 AUG/g Novozyme®) enzymes. The sample was solubilized with water to a concentration of 67 grams per liter. This solution was gelatinized at 71°C for 30 minutes in order to solubilize the starch. The primary and secondary enzymatic liquefactions were performed. Both enzymes were used at their maximum load (0.01–0.2% w/w for Liquozyme L and 0.046–0.066% w/w for Spirizyme Fuel) [21].

2.1.4. Ethanol fermentation and product characterization

Ethanol was produced via fermentation with *Saccharomyces cerevisiae* at 32°C with a fermentation volume of 60 mL. The pH was between 3.8 and 4.5, and the fermentation was carried out for 48 hours. Glucose and ethanol were quantified using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) LC2010 Shimadzu.

2.2. Application of thermodynamic-topological analysis

The analysis of the statics and hence the application of thermodynamic-topological analysis in the distillation allows selecting the limiting stable states, which represent the maximum conversion and selectivity [22]. This methodology can be applied for different distillation schemes such as conventional distillation, distillation trains with pressure swing, azeotropic distillation, extractive distillation, reactive distillation, distillation with pervaporation and reactive extraction [23]. It has been specially applied to reactive distillation, because

the main advantage of simultaneous reaction-separation processes is the possibility of increasing the reaction rate and delaying the generation of undesired products [24].

The application of thermodynamic-topological analysis consists in the application of a series of steps, in which the thermodynamic behavior of the mixture is visualized using ternary or quaternary diagrams. In general terms, it consists first in determining the boiling points of the compounds, selecting a thermodynamic model that describes correctly the vapor and liquid phases of the mixture, identifying the presence of azeotropes and liquid-liquid equilibria, graphing the ternary/quaternary diagrams and locating the respective azeotropes and liquid-liquid equilibria if any. Then, the separation regions (or concentration simplex) are identified with the residue curves and the distillation trajectories. Finally, once this graph is built, it is possible to establish the possible separation scheme, the composition of the phases that are separated and so on. Now, these steps will be developed in the following sections.

2.3. Simulation procedure

The objective of the simulation is to generate the mass and energy balances of the process. With this information, it is possible to calculate the requirements of raw materials, utilities and energy. The main simulation tool used is the commercial software Aspen Plus (Aspen Technology, Inc., EE.UU.). For the description of the properties and behavior of the compounds, it was chosen to use an activity coefficients model (Non-Random Two-Liquid (NRTL)) to describe the liquid phase and an equation of state (Hayden-O'Connell) for the vapor phase.

2.4. Process description

The production of ethanol using cocoyam tuber can be described as a five-stage process: raw material pretreatment, hydrolysis, fermentation, separation and dehydration. The process flow diagram is shown in Figure 1. In the pretreatment and hydrolysis section the tuber is converted into fermentable sugars. Considering the high concentration of glucose in the substrate stream and the achieved experimental yields, the concentration of ethanol in the fermentation exceeded the product inhibition limit of the microorganism (11–12% v/v of ethanol) [25, 26]. To avoid this inhibition, extractive fermentation using *n*-dodecanol as a solvent is proposed based on the research previously done by Gutierrez et al. [27]. The fermentation broth is mixed with *n*-dodecanol. Then, after filtering the biomass, the outlet stream enters into a decanter, in which the organic phase has a higher concentration of ethanol. The organic phase enters into an evaporator to recover the solvent, which is recycled. The aqueous phase enters the purification step in a distillation column, in which ethanol is concentrated up to 50%

wt. Then, the distillate is mixed with the organic phase and enters the rectification column, in which ethanol is concentrated approximately to the azeotropic point (close

to 96% wt). Finally, ethanol is dehydrated until 99.6% wt in a molecular sieve. The process flow diagram for the process described above is shown in Figure 1.

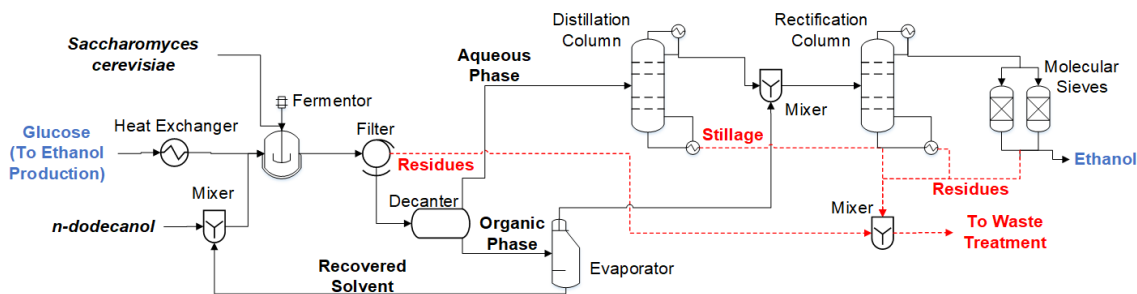


Fig. 1. Process flow diagram of the stage for the production of ethanol.

In the reaction section ethanolic fermentation with *Saccharomyces cerevisiae* takes place, and in separation and dehydration stages the ethanol is purified. Initially, the cocoyam is taken to a mill crusher, and then it is mixed with water for the

gelatinization process, which is performed at 85°C. Then enzymatic hydrolysis is performed (primary and secondary liquefaction) at 70°C, and solids are separated using a rotatory drum filter. After this stage a sugar reach stream is obtained.

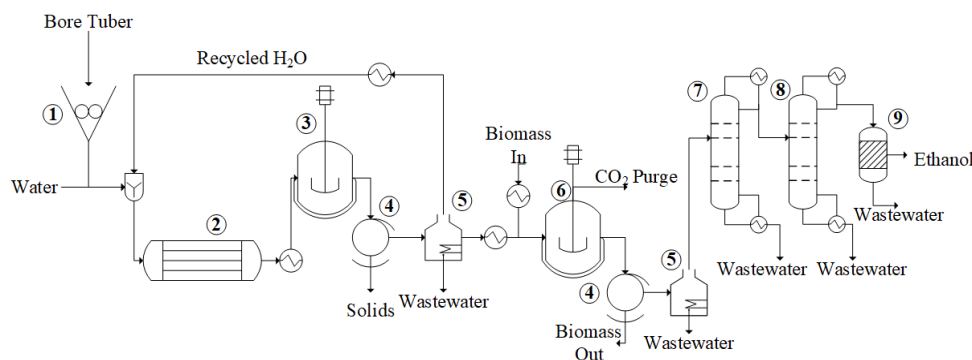


Fig. 2. Process flow diagram of the production of ethanol using cocoyam tuber as raw material:

1 – crusher mill, 2 – gelatinization, 3 – enzymatic hydrolysis, 4 – rotary drum filter, 5 – evaporator, 6 – fermentation, 7 – distillation column, 8 – rectification column, 9 – molecular sieve.

Most part of the water is evaporated and recirculated to the solubilization stage. Then, this stream is fed to a reactor with the biomass in order to produce the ethanol via ethanolic fermentation with *S. cerevisiae* at 30°C. In the separation and dehydration stage the ethanol is first passed through a distillation column, in which it is purified approximately to 60% w/w, then the rectification column purifies the ethanol up to the azeotropic composition, which is approximately 95% w/w, and a 4A molecular sieve with pore size of 4 Å purifies the ethanol up to 99.6% w/w.

2.5. Economic assessment

Capital and operation costs were calculated using the Aspen Process Economic Analyzer v8.2 (Aspen Technologies, Inc., EE.UU.) [28]. Specific parameters such as raw materials cost, internal revenue rate (33%), annual interest rate (17%), working salaries, among others, regarding the Colombian economic conditions,

were incorporated in the simulation in order to calculate the unitary production of the ethanol [29, 30]. This analysis is calculated in USD for a period of 10 years. Capital depreciation is calculated using the straight-line method. Based on the obtained results, corresponding cash flows are generated and the profitability analysis is performed. Additionally, it is possible to generate reports of the associated costs of the project and design details [31]. Table 1 presents the raw materials and utilities costs used in the economic assessment.

2.6. Environmental assessment

The Waste Reduction Algorithm of the Environmental Protection Agency of the EE.UU. (EPA) was used as the method to calculate the environmental impact potential (PEI). The PEI for a given amount of mass or energy can be defined as the effect that such element has over the environment as if there were an arbitrary discharge [33, 34]. The environmental

Table 1. Raw materials and utilities costs used in the economic assessment

Item	Unit	Price
Cocoyam ^a	USD/kg	0.11
Water ^b	USD/m ³	0.74
Electricity ^b	USD/kWh	0.14
Fuel ^c	USD/MW	24.58
Operator work ^d	USD/h	2.56
Supervisor work ^d	USD/h	5.12

^aThe cost of the cocoyam was previously calculated considering aspects such as land costs, work force costs, tools, fertilizers, required working periods for soil adaptation, among others.

^bPrices taken from the public enterprises that manage such services.

^cEstimated cost of gas for a period of 2015–2035 [32].

^dPrices taken from the Ministry of Work.

impact cannot be directly measured; however, it can be calculated from different measurable indexes. The WAR GUI software incorporates eight categories: human toxicity per ingestion (HTPI), human toxicity per dermal exposition or inhaling (HTPE), terrestrial toxicity potential (TTP), aquatic toxicity potential (ATP), global

warming potential (GWP), ozone depletion potential (ODP), photochemical oxidation potential (PCOP) and acidification potential (AP). This tool considers the impact per mass flows and the impact due to energy requirements of a process based on Aspen Plus generated mass and energy balances. Therefore, the weighed sum of all the impacts determines the final impact per kilogram of product [35, 36].

3. Results and Discussion

3.1. Experimental

3.1.1. Cocoyam obtainment

The cocoyam was collected in the rural zone of Manizales at 4°58' North, 75°39' West in a zone at approximately 1970 meters over sea level, 18 °C and air humidity between 80–90%. The plants were found in places with abundant vegetation and near water effluents (Figure 3). After the recollection, it was necessary to wash and peel the tuber in order to remove all the dirt and the husk. Then the samples were wet grinded, and the resulting mass was immediately used. The remaining material was frozen and stored at –20 °C.

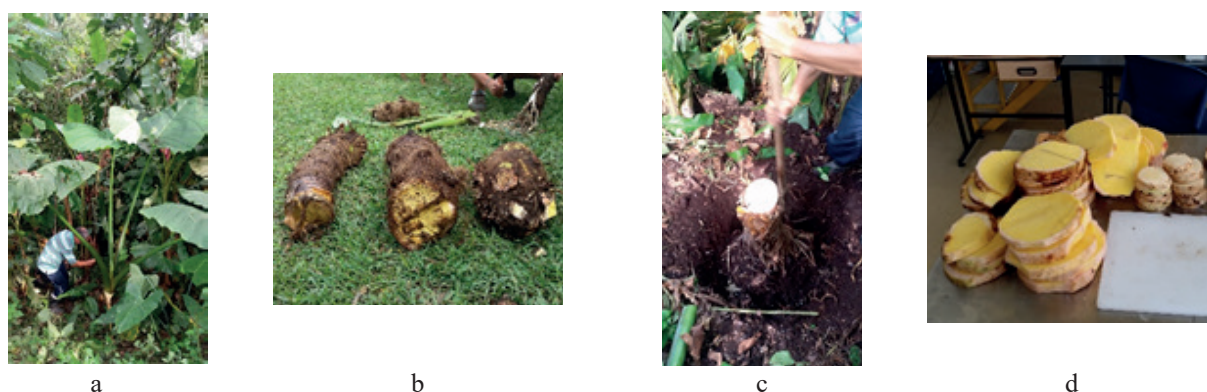


Fig. 3. Collected samples of cocoyam plant: (a) Plant; (b) Part of the stem (left) and tuber (right); (c) Underground tuber; (d) Washed and peeled tuber.

3.1.2. Starch content determination

Based on the aforementioned procedure, the starch content of the tuber was determined. The assays were performed by triplicate. The obtained value was 0.22 ± 0.017 grams of starch per gram of sample. This value is considerably similar to the one reported in literature (0.25). This information is very significant given that these plants are a potential source of starchy raw material for the obtainment of fermentable sugars. However, further analysis regarding the composition of these parts of the plant is necessary, because as the tuber becomes stem, the starch content decreases, and lignocellulosic content increases, hence requiring different processes and approaches that the one of this research.

3.1.3. Starch enzymatic hydrolysis

Considering that the only certain sample that had its major content of starch was the one directly taken from the tuber, it was the only one taken to the enzymatic hydrolysis stage. As it was previously mentioned, current use of cocoyam is not directed to the obtainment of fermentable sugars, hence there was no reported yields in literature to compare with obtained results. Due to this, a sample of a common starchy tuber (yucca – *Manihot esculenta*) was also hydrolyzed. The determination of the obtained sugar was performed with the procedure described in section 2.1.4. Table 2 shows the obtained results.

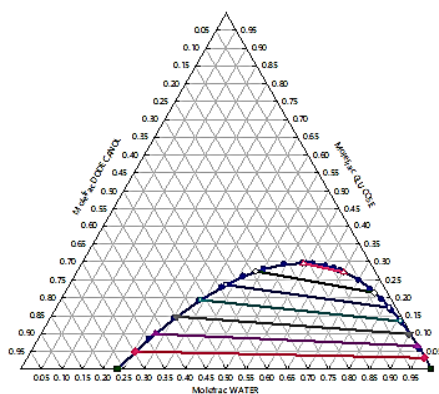
These results corroborate the potential that cocoyam has for the obtainment of fermentable sugars, compared to other common starchy tubers as yucca.

Table 2. Obtained yields for enzymatic hydrolysis

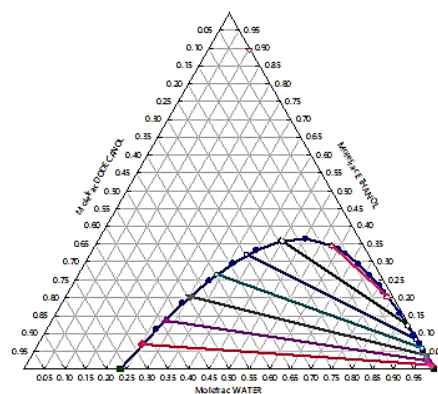
Sample	Glucose concentration [g/L]	Obtained yield [g Glucose/g Sample]
Cocoyam	19.24±0.53	0.282
Yucca	23.76	0.335

3.2. Application of thermodynamic-topological analysis

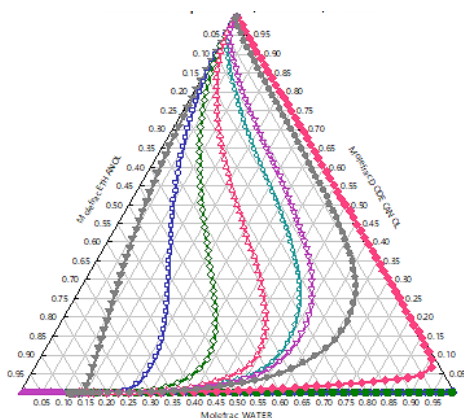
The following step is to perform and analyze the equilibrium diagrams for the ternary mixtures. The ternary diagram is focused on showing the presence of liquid-liquid equilibrium and ternary azeotropes, if any. Figure 4 shows the respective ternary diagrams, and there are no ternary azeotropes in any of the cases. The liquid-liquid dome in both cases has a very favorable tendency, and it is very close to the right side of the triangle, implicating that the concentration of water is very high, without further presence of the solvent.



(a) Water – Glucose - Dodecanol



(b) Water – Dodecanol – Ethanol

Fig. 4. Ternary diagrams of the main components at 1 atm

Water – Ethanol – Dodecanol

Fig. 5. Residue curves map for the main components at 1 atm.

After performing all the previous analysis, the next step is to apply specifically the thermodynamic-topological analysis to the chosen equipment to determine certain design variables. This application will be performed in the following sections to the extractive

The next step is to graph the residue curves map for each of the ternary mixtures. A residue curve shows the change in the composition of a mixture during continuous evaporation at the vapor-liquid equilibrium. Figure 5 shows the residue curves for the water-ethanol-dodecanol mixture. The residue curves start from the water-ethanol binary azeotrope (minimum temperature azeotrope). The intermediate boiling components in this case are the water and the ethanol, and the high boiling component is the dodecanol. This behavior implies that it is possible to obtain the dodecanol pure, but the water and the ethanol require a type of process different to conventional evaporation methods (as distillation) to obtain them pure. In this specific case, there is only one concentration region corresponding to all the interior of the triangle. This is because all the residue curves have the same tendency, the same low boiling compound and high boiling compound.

fermentation and the distillation and rectification columns.

3.2.1. Extractive fermentation

Based on the previous analysis, it is now possible to apply the thermodynamic-topological analysis to determine certain specific variables of each process. The most important variable to be determined for this stage is the required amount of solvent. For this, it is necessary to determine the operation range, which is limited in this case by two conditions: the maximum substrate solubility and the ethanol inhibition concentration. Therefore, the ethanol in the aqueous phase must be below the inhibitory concentration (approximately 18% wt), and the substrate initial concentration must be below the solubility limit.

The idea of the addition of the solvent is to remove the most amount of ethanol and that the organic phase has a higher concentration of ethanol than the initial concentration, so that after the recovery of the solvent, the concentration of ethanol is higher. The objective of the extraction solvent is to obtain an organic phase

with an ethanol concentration higher than that of the fermentation. Based on this, the chosen flow of solvent is 1 kmol/h, which is a value that allows obtaining approximately an ethanol mole fraction of 0.26 and a flow of 0.65 kmol/h, which is more than 60% of the ethanol produced in the fermentation.

3.2.2. Distillation and rectification column

The other two apparatuses chosen to be designed with topological thermodynamic analysis are the distillation and the rectification columns (both distillation columns). In terms of procedure, the application of thermodynamic-topological analysis is the same, but the specific components and concentrations of the columns differ from each other. The design variables to be determined for this equipment are: composition of the distillate and bottoms, flows of distillate and bottoms, profile composition inside the column and feed stage.

For the distillation column, which processes the aqueous phase that goes out of the decanter, the components with higher concentration are water, ethanol, dodecanol and glucose. The first element is the composition of the feed that enters into the column. The mole fraction of the feed is 0.93, 0.069 and 0.001 for water, ethanol and dodecanol, respectively. It can be observed that the composition of the feed is almost on the side of the triangle that represents a binary water-ethanol mixture. Therefore, as dodecanol composition can be almost negligible, the two components that will be aimed to be purified are water and ethanol. In this case,

the used number of stages is 20, given that the typical values for distillation columns of ethanol are between 18–25 stages [37]. Finally, the last variable that can be determined is the feed stage, a decision that is based on the composition of the feed and the profile composition. This stage corresponds to the segment that crosses the point at which the feed is located, which in this case is the stage 13. This is all the topological thermodynamic analysis corresponding for the distillation column.

The following step is to perform the same strategy and analysis performed in the previous section for the distillation column, but now for the specific conditions and compositions of the rectification. For the rectification column, which processes the distillate of the distillation column mixed with the organic phase once the solvent is recovered, the components with higher concentration are water, ethanol and dodecanol. The mole fraction of the feed stream is 0.632, 0.333 and 0.035 for water, ethanol and dodecanol, respectively. The number of stages fixed was 30 given that the typical values for rectification columns of ethanol are between 25–30 stages [37]. Finally, the last variable that can be determined is the feed stage, which in this case is the stage 15.

3.3. Simulation procedure

The simulation of the process was used to generate mass and energy balances, which are the main inputs to develop economic and environmental assessments. Table 3 shows the results obtained for the stipulated production capacity and the respective yield.

Table 3. Production capacity and yield of the production of ethanol using cocoyam as feedstock

Tuber mass flow	Produced ethanol		Ethanol purity [% mass]	Yield [kg ethanol/kg tuber]
100 kg/h	7.059 kg/h	9.66 L/h	99.62	0.071

Considering that this process is not currently analyzed using cocoyam as feedstock it was not possible to find data in the literature to compare the obtained yield. However, other starch feedstock as yucca obtained yields between 0.2 and 0.4 according to [21, 38, 39]. Compared to that value, the yield obtained in this study is lower, but this can be explained due to the fact that in such references the initial glucose concentration varies between 200–350 grams per liter, and in this study this value was approximately 120 grams per liter. In

addition, this process does not intend to do any type of complementary concentration of the starch hydrolyzate, but to use as it was produced.

Furthermore, regarding another important aspect of the production process, the required crop area can be calculated based on the study performed by Gómez and Acero Duarte [4], where it is recommended that the spacing between plants must be of 1 × 1 meters hence giving a crop yield of approximately 10.000 plants per hectare. The results of the required area are shown in Table 4.

Table 4. Required crop area for the stipulated production capacity

Tuber mass flow [kg/h]	Required plants [plants/h]	Required plants [plants/month]	Planting rate [plants/ha]	Required area [ha/month]
100	400	288000	10000	28.8

The calculated value shows approximately 29 hectares per month, which represents an annual planted area about 320 hectares. As it was aforementioned, there are no technified

cocoyam crops in Colombia. This value is considerably low compared to the planted area of yucca for industrial use, which exceed 12400 hectares [40]. Additionally, it is

important to clarify that such planted area does not require to be simultaneously planted and grown at the same time, which lowers even more the required planted area.

3.4. Economic assessment

After the economic assessment of the process a sales price of 1.6 dollars per kilogram of the product was obtained. This price is higher than the actual commercial sales price of fuel ethanol which is 0.86 USD per kilogram [41]. This value can be explained due to the fact that this simulated process is in a preliminary stage. Hence, any level of integration has been applied (mass and energy integrations, among others), and those could diminish

utilities and operation costs, which are the highest costs associated to this process, as it can be seen in Figure 6.

The total capital cost of the project of 0.11 million dollars with 54 and 35 percent representing the operational and utilities costs, respectively. Utilities cost can be explained due to the use of distillation and rectification columns which have high energy demands both in the reboiler and the condenser that must be supplied by the selected utilities. Regarding operational cost, a considerable high amount of water is constantly being recirculated within the process for the pretreatment stage hence generating higher work demands to be supplied by the pumps.



Fig. 6. Costs distribution of the ethanol production process.

3.5. Environmental assessment

Figure 7 presents the environmental assessment of the process. Eight impact categories are presented, among which the highest category that affects the environmental impact potential is the AP (acidification potential) and in a lower proportion the GWP (global warming potential). The rest of the categories can be considered as negligible. Both impacts can be explained due to the

carbon dioxide that is generated in the fermentation and directly discharged on the atmosphere. Carbon dioxide is the primary greenhouse emitted through human activity and it warms the Earth by absorbing energy and slowing the rate at which the energy escapes to space; it acts as an insulating agent to the Earth [42]. Besides, this compound can also generate carbonic acid in the presence of water vapor which creates acid rain that acidifies both soil and water effluents.

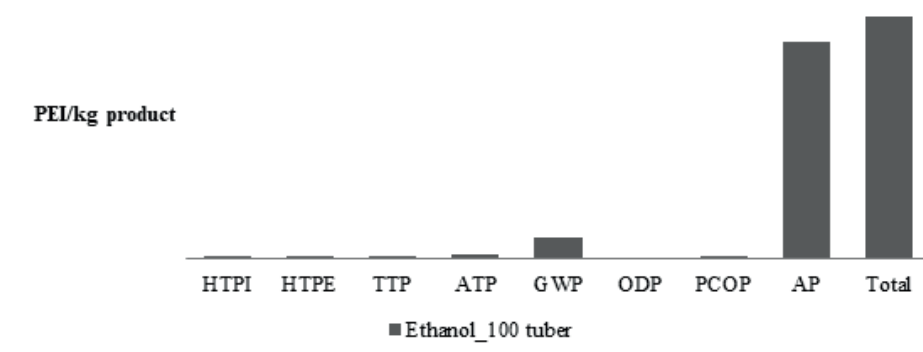


Fig. 7. Environmental impact potential of the eight evaluated categories for the production process (PEI/kg product).

However, it is important to mention that the total PEI is still a low value, implying that this process has not considerable environmental impacts.

4. Conclusions

The technical, economic and environmental preliminary analysis performed to the production process using cocoyam as feedstock demonstrated that this raw material has certain potential to be used as ethanol producing feedstock. It is necessary to perform further research in terms of the technification of the crop to consider other important variables such as production scale and crop costs. However, despite of the small difference of the calculated sales prices compared to the commercial sales price, the low environmental impact is an excellent incentive that shows that with further research this process can become a feasible alternative for the production of ethanol. Additionally, and even more important, this first-generation starchy raw material is not currently used neither for industrial

applications nor as human food. Therefore, its use as raw material would not affect food security and presents a whole new opportunity for the production of biofuels. Furthermore, cocoyam can still be used for its current industrial use given that leaves remain intact from the production process, and the stem could be further analyzed to know its potential use, which will turn into an integral utilization of the plant. Regarding the design stage, thermodynamic-topological analysis proved to be a very useful tool that allows determining the most significant design variables of distillation and extractive fermentation processes with an easy-of-use graphical method.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales, the Research Group in Chemical, Catalytic and Biotechnological Processes, the "Jóvenes Investigadores" call No. 761 of Colciencias and the Institute of Fine Chemical Technologies (Moscow Technological University).

References:

1. Giacometti D., León J. La agricultura amazónica caribeña in Cultivos marginados: otra perspectiva de 1492 // Hernández J. E., León J., Ed. Food and Agriculture Organization of the United Nations Documents, 1992. P. 191–333. (in Span.).
2. Oke O. L. Roots, tubers, plantains and bananas in human nutrition // Redhead J., FAO Corporate Document Repository, 1998. 24 p.
3. Onwueme I. C., Charles W. B. Tropical Root and Tuber Crops: Production, Perspectives and Future Prospects // Ed. Food and Agriculture Organization of the United Nations Documents, 1994. 126 p.
4. Gómez M. Acero Duarte L. E., Guía para el cultivo y aprovechamiento del bore *Alocasia macrorrhiza* (Linneo) Schott // Ed. Convenio Andrés Bello, 2002. 43 p. (in Span.).
5. United States Department of Agriculture. Germplasm Resources Information Network (GRIN). // <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?42090>.
6. United States Potato Board. Handbook of Potatoes Goodness // http://www.potatogoodness.com/Content/pdf/PPNHandbook_Final.pdf.
7. Rojas Rivera M. A. Estudios de las características fisiológicas de la yuca // Undergraduate Thesis. Universidad Tecnológica De Pereira // <http://recursosbiblioteca.utp.edu.co/tesis/texto/anexos/633682R741.pdf>
8. Zhang C., Han W., Jing X., Pu G., Wang C. Life cycle economic analysis of fuel ethanol derived from cassava in southwest China // Renew. and Sustain. Energy Rev. 2003. V. 7. P. 353–366.
9. Quintero J., Montoya M. I., Sánchez O. J., Giraldo O. H., Cardona C. Fuel ethanol production from sugarcane and corn: Comparative analysis for a Colombian case // Energy. 2008. V. 33. № 3. P. 385–399.
10. Jarboe L. R., Shanmugam K. T., Ingram L. O. Ethanol in Encyclopedia of Microbiology, Third // M. Schlaechter, Ed. Kidlington, Oxford, United Kingdom: Academic Press, 2009. P. 295–304.
11. Koizumi T. Biofuels and food security // Renew. and Sustain. Energy Rev. 2015. V. 52. P. 829–841.
12. Cardona C., Sánchez O. J., Gutiérrez Mosquera L. F. Process synthesis for fuel ethanol production // CRC Press, 2009. 415 p.
13. Quintero J. A., Moncada J., Cardona C. A. Techno-economic analysis of bioethanol production from lignocellulosic residues in Colombia: A process simulation approach // Bioresour. Technol. 2013. V. 139. P. 300–307.
14. Botero Londoño J. M. Valor nutricional de forrajes arbustivos para cerdas adultas / J. M. Botero Londoño // Master Thesis. Universidad Nacional de Colombia. 2004. // <http://www.bdigital.unal.edu.co/6587/1/julianmauricioboterolondono.2004.pdf>. (in Span.).
15. Zarate Higuera A., Gallo L. A., Jiménez Arango F. Aprovechamiento del bore (*Alocasia macrorrhiza*) en la alimentación de cerdos en etapa de ceba para reducir costos de producción // Rev. Innovando en la U. 2011. V. 3. P. 115–119. (in Span.).
16. López F., Caicedo A., Alegría G. Evaluación de tres dietas con harina de hoja de bore (*Alocasia macrorrhiza*) en pollos de engorde // Rev. MVZ Córdoba. 2012. V. 17. № 3. P. 3236–3242. (in Span.).
17. Giacometti D., León J. Yautía o malanga (*Xanthosoma sagittifolium*) in Cultivos marginados: otra perspectiva de 1492 // Hernández J. E., León J., Ed. Food

and Agriculture Organization of the United Nations Documents, 1992. P. 253–258. (in Span.).

18. Gómez M. E. Una revisión sobre el Bore (*Alocasia macrorrhiza*) in Agroforestería para la producción animal en América Latina-II // Ed. Food and Agriculture Organization of the United Nations Documents, 2003, P. 203–212. (in Span.).

19. Dubois M., Gilles K. A., Hamilton J. K., Rebers P. A., Smith F. Phenol sulphuric acid method for total carbohydrate // Anal. Chem. 1956. V. 26. 350 p.

20. Krishnaveni S., Sadavisam S., Balasubramanian T. Phenol sulphuric acid method for total carbohydrate // Food Chem. 1984. V. 15. 229 p.

21. Virunanon C., Ouephanit C., Burapatana V., Chulalaksananukul W. Cassava pulp enzymatic hydrolysis process as a preliminary step in bio-production from waste starch resources // J. Clean. Prod. 2013. V. 39. P. 273–279.

22. Cardona C. A., Sánchez C. A., Gutiérrez L. F. Análisis de la Estática en Procesos de Destilación Reactiva in Destilación Reactiva: Análisis y Diseño Básico, First // Ed. Universidad Nacional de Colombia, 2007. 375 p. (in Spain.).

23. Forero Hernández H. A. Practical application of thermodynamics in the optimal synthesis of chemical and biotechnological processes / H. A. Forero Hernández // Master Thesis. Universidad Nacional de Colombia. 2015. // <http://www.bdigital.unal.edu.co/50244/1/1053801196.2015.pdf>.

24. Pisarenko Y. A., Danilov R., Yu R., Serafimov L. A. Study of modes for the reactive distillation analysis of statics // Theor. Found. Chem. Eng. 1995. V. 29. №. 6. P. 612–621.

25. Stanley D., Bandara A., Fraser S., Chambers P. J., Stanley G. A. The ethanol stress response and ethanol tolerance of *Saccharomyces cerevisiae* // J. Appl. Microbiol. 2010. V. 109. №. 1. P. 13–24.

26. Zhang Q., Wu D., Lin Y., Wang X., Kong H., Tanaka S. Substrate and product inhibition on yeast performance in ethanol fermentation // Energy and Fuels. 2015. V. 29. №. 2. P. 1019–1027.

27. Gutiérrez L. F., Sánchez Ó. J., Cardona C. A. Analysis and design of extractive fermentation processes using a novel short-cut method // Ind. Eng. Chem. Res. 2013. V. 52. №. 36. P. 12915–12926.

28. Taal M., Bulatov I., Klemeš J., Stehlík P. Cost estimation and energy price forecasts for economic evaluation of retrofit projects // Appl. Therm. Eng. 2003. V. 23. №. 14. P. 1819–1835.

29. Moncada J., El-Halwagi M. M., Cardona C. A. Techno-economic analysis for a sugarcane biorefinery: Colombian case // Bioresour. Technol. 2013. V. 135. P. 533–543.

30. Quintero J., Moncada J., Cardona C. Techno-economic analysis of bioethanol production from lignocellulosic residues in Colombia: a process simulation approach // Bioresour. Technol. 2013. V. 139. P. 300–307.

31. Sassner P., Galbe M., Zacchi G. Techno-economic evaluation of bioethanol production from three different lignocellulosic materials // Biomass and Bioenergy. 2008. V. 32. №. 5. P. 422–430.

32. Revista Nueva Minería y Energía, “NME, N.m.y.E. LyD considers risky the proposal of an energetic development based on shale gas // <http://www.nuevamineria.com/revista/2013>. (in Span.).

33. Young D., Scharp R., Cabezas H. The waste reduction (WAR) algorithm: Environmental impacts, energy consumption, and engineering economics // Waste Manag. 2000. V. 20. №. 8. P. 605–615.

34. Cabezas H., Bare J. C., Mallick S. K. Pollution prevention with chemical process simulators: The generalized waste reduction (WAR) algorithm – Full version // Comput. Chem. Eng. 1999. V. 23. №. 4–5. P. 623–634.

35. Young D., Cabezas H. Designing sustainable processes with simulation: The waste reduction (WAR) algorithm // Comput. Chem. Eng. 1999. V. 23. №. 10. P. 1477–1491.

36. Cardona C., Marulanda V., Young D. Analysis of the environmental impact of butylacetate process through the WAR algorithm // Chem. Eng. Sci. 2004. V. 59. №. 24. P. 5839–5845.

37. Seader D., Henley E. J., Separation Process Principles, Second, V. 1 // Ed. John Wiley & Sons, Inc. 2006. 821 p.

38. Esquivia M. B., Castaño H. I., Atehortua L., Acosta A., Mejía C. E. Producción de etanol a partir de yuca en condiciones de alta concentración de sólidos (VHG) // Rev. Colomb. Biotecnol. 2014. V. 16. №. 1. P. 1630 (in Span.).

39. Ingledew W. M. M., Lin Y. H., Ethanol from starch-based feedstocks in Comprehensive biotechnology, Second // Ed. Elsevier. 2011. P. 37–49.

40. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Censo de producción de yuca para uso industrial // https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/agropecuario/enda/ena/Censo_plantas_proces_yuca_uso_industrial2003.pdf.

41. Fedebiocombustibles, Precios de Biocombustibles en Colombia 2015. // <http://www.fedebiocombustibles.com/estadistica-precios-titulo-Biodiesel.htm>.

42. United States Environmental Protection Agency. Understanding Global Warming Potentials. // <http://www3.epa.gov/climatechange/ghgemissions/gwps.html>.

About the authors:

Sebastian Serna-Loaiza, Magister, Chair of Chemical Engineering, Institute of Biotechnology and Agroindustry, National University of Colombia (Instituto de Biotecnología y Agroindustria, Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales, Km. 9 vía Aeropuerto La Nubia, Manizales-Caldas, Colombia 170001). E-mail: ssernal@unal.edu.co

Yuri A. Pisarenko, Dr.Sc. (Engineering), Professor of Chair of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: pisarenko_yu@mail.ru

Carlos A. Cardona, Ph.D. (Engineering), Professor of Chair of Chemical Engineering, Institute of Biotechnology and Agroindustry, National University of Colombia (Instituto de Biotecnología y Agroindustria, Universidad Nacional de Colombia Sede Manizales, Km. 9 vía Aeropuerto La Nubia, Manizales-Caldas, Colombia 170001). E-mail: ccardonaal@unal.edu.co

Об авторах:

Серна-Лоаиза Себастьян, магистр кафедры химической инженерии Института биотехнологии и агропромышленности «Национальный университет Колумбии» (штаб-квартира Манизалес, Манизалес-Кальдас, Колумбия). E-mail: ssernal@unal.edu.co

Писаренко Юрий Андрианович, доктор технических наук, профессор кафедры основного органического синтеза Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: pisarenko_yu@mail.ru

Кардона Карлос Ариэль, доктор философии, профессор кафедры химической инженерии Института биотехнологии и агропромышленности «Национальный университет Колумбии» (штаб-квартира Манизалес, Манизалес-Кальдас, Колумбия). E-mail: ccardonaal@unal.edu.co

КАВИТАЦИОННАЯ ОБРАБОТКА ДИЗЕЛЬНОЙ ФРАКЦИИ НЕФТИ

В.Б. Терентьева[@], А.И. Николаев, Б.В. Пешнев, Н.А. Конькова

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

[@]Автор для переписки, e-mail: terenteva@mitht.ru

Представлены результаты исследований влияния механохимической обработки дизельной фракции нефти на её физико-химические характеристики. Механохимическая обработка дизельной фракции достигалась созданием в гидродинамическом режиме кавитационного эффекта. Исследования проводились в диапазоне градиентов давлений до 50 МПа, число циклов обработки варьировалось от 1 до 5, температура сырья на входе в аппарат - 0 °С. Показано, что эффект от кавитационного воздействия проявляется не только при обработке высококипящих углеводородов, но и на среднестиллятных фракциях. Так, в результате кавитационного воздействия снижается плотность дизельной фракции, температура её застывания, происходит изменение фракционного состава. Высказано предположение о том, что эти изменения связаны с деструкцией углеводородов. Схлопывание пузырьков газа приводит к локальному повышению температуры среды до 800 °С, что, в свою очередь, и приводит к деструкции углеводородов. Повышение градиента давлений гидродинамического потока усиливает отмеченный эффект. При увеличении числа циклов обработки отмечено снижение достигнутого эффекта. Возможная причина заключается в деструкции углеводородов, образовавшихся на первом этапе обработки и образовании полициклических и ароматических структур. Представленные в статье результаты расширяют представления о закономерностях протекания кавитации в среде углеводородов.

Ключевые слова: кавитационная обработка, кавитация, дизельная фракция, температура застывания.

CAVITATIONAL TREATMENT OF OIL DIESEL FRACTION

V.B. Terentyeva[@], A.I. Nikolaev, B.V. Peshnev, N.A. Kon'kova

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

[@]Corresponding author e-mail: terenteva@mitht.ru

The results of investigation on the effect of mechanochemical treatment of the diesel fraction on its physicochemical characteristics are presented. Mechanochemical treatment of the diesel fraction was achieved by creating a cavitation effect in the hydrodynamic regime. The studies were carried out in the range of pressure gradients up to 50 MPa, the number of treatment cycles varied from 1 to 5, the temperature of raw material at the apparatus inlet was 0 °C. It is shown that the effect of cavitation is manifested not only in the processing of high-boiling hydrocarbons, but also in a middle distillate directions. So, as a result of the cavitation effect, the density of the diesel fraction and its pour point decrease, and the fractional composition changes. It is suggested that these changes are associated with hydrocarbon degradation. The collapse of gas bubbles leads to a local increase in the temperature of the medium to 800 °C, which, in turn, leads to the destruction of hydrocarbons. Increasing the pressure gradient of the hydrodynamic flow enhances the noted effect. Increasing the number of treatment cycles reduces the effect achieved. A possible reason is the destruction of hydrocarbons formed in the first stage of processing and the formation of polycyclic and aromatic structures. The results presented in the article extend ideas about cavitation regularities in the hydrocarbon environment.

Keywords: cavitation treatment, cavitation, diesel fraction, pour point.

В последние годы заметно изменилось отношение к кавитации. Помимо нежелательного, отрицательного явления, приводящего к разрушению лопастей турбин гидроэлектростанций и гребных винтов судов [1], ее стали рассматривать как способ интенсификации процессов массообмена [2, 3]. Установлено, что кавитационная обработка позволяет существенно изменить характеристики широкого спектра материалов, включающего как разнообразные нефтепродукты (моторные топлива, мазуты, битумы), так и продукты питания (молоко) [4–7].

Особое место в ряду этих работ занимают исследования влияния кавитационной обработки на характеристики нефтей и нефтепродуктов. Это связано с тем, что в энергетическом балансе страны с каждым годом возрастает доля высоковязких нефтей, запасы которых почти в пять раз превышают запасы нефтей малой и средней вязкости [8]. Их добыча и последующая транспортировка связаны с повышенными затратами. Одним из способов изменения реологических характеристик высоковязких нефтей (соответственно, и снижения затрат на транспортировку) является их ультразвуковая обработка в комбинации с добавками химических реагентов [9, 10]. Между тем, в работе [11] показано, что в результате только кавитационной обработки возможно снижение плотности нефти и тяжелых нефтяных фракций (мазута, гудрона).

О причинах изменения характеристик нефтепродуктов в результате кавитационного эффекта существуют различные предположения. По мнению авторов, изменение плотности нефтепродуктов, наиболее вероятно, связано с тем, что под действием изменяющегося давления энергия, образующаяся при схло-

пывании растворенных в нефтепродукте пузырьков газа, высвобождается. Это приводит к повышению температуры в точке схлопывания пузырька.

По данным работы [1], температура в точке схлопывания пузырька может достигать 800 °С. При таких температурах в объеме углеводородов протекают реакции их разложения, приводящие к образованию углеводородов с меньшей, по сравнению с исходной, молекулярной массой [12], а соответственно – плотностью. В окружающей точку схлопывания среде температура практически не изменяется, и эту среду можно считать закалочной жидкостью, не позволяющей развиваться дальнейшей деструкции углеводородов.

Уменьшение молекулярной массы углеводородов приводит не только к снижению плотности и вязкости нефтепродуктов, но и к уменьшению температуры их застывания. Следует отметить, что задача, связанная со снижением температуры застывания, актуальна не только для транспортировки высоковязких нефтяных фракций, но и для дизельных фракций. Климатические условия в Российской Федерации таковы, что сезонные и суточные изменения температуры могут варьироваться в широком диапазоне значений, и к низкотемпературным свойствам нефтяных фракций, топлив, в том числе дизельного, предъявляются повышенные требования.

В статье представлены результаты исследования кавитационного воздействия на изменение характеристик дизельной фракции нефти.

Экспериментальная часть

Физико-химические характеристики объекта исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1. Физико-химические характеристики дизельной фракции

Показатель	Значение
Температура застывания, °С	-12
Плотность, г/см ³	0.8363
Цетановое число, ед.	52
Фракционный состав, °С	
температура начала кипения	155
температура выкипания 50% об.	267
температура выкипания 96% об.	356

Обработка дизельной фракции проводилась в дезинтеграционном аппарате ДА-1 [13, 14]. Принцип действия аппарата основан на перетекании нефтепродукта через щель регулируемого сечения из зоны высокого давления (которое можно регулировать) в зону атмосферного давления. Именно в результате такого резкого снижения давления и возникает кавитационный эффект. В процессе исследований давление на входе в аппарат варьировалось от 20 до

50 МПа, а количество циклов обработки – от 1 до 5 раз. Температура дизельной фракции на входе в зону высокого давления составляла ~ 0 °С.

Результаты и их обсуждение

Влияние давления обработки (однократное воздействие) на температуру застывания и плотность дизельной фракции показано в табл. 2.

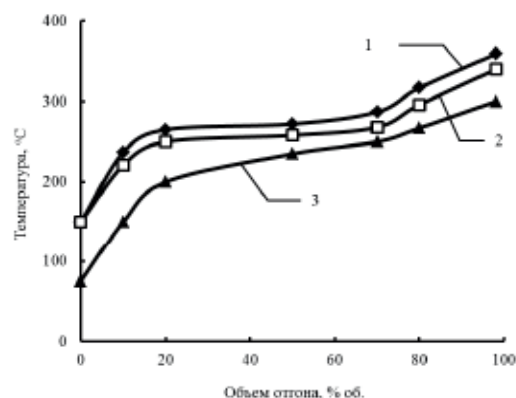
Таблица 2. Влияние давления кавитационного воздействия на характеристики дизельной фракции (1 цикл обработки)

Показатель	Давление кавитационного воздействия, МПа			
	20	30	40	50
Температура застывания, °C	-13	-15	-16	-32
Плотность при 20 °C, г/см ³	0.8355	0.8354	0.8335	0.8301

Видно, что с увеличением давления кавитационного воздействия температура застывания дизельной фракции снижается. Наилучший результат был получен при давлении 50 МПа. В результате этого воздействия температуру застывания дизельной фракции удалось понизить от -12 до -32 °C. Плотность дизельной фракции также снижалась при повышении давления кавитационной обработки.

Полученные данные вполне объяснимы, если допустить, что в результате кавитационного воздействия протекают реакции деструкции углеводородов (с образованием продуктов с меньшей молекулярной массой). Образование продуктов с меньшей молекулярной массой (меньшей температурой кипения) подтверждается сопоставлением данных о фракционном составе исходной и обработанной дизельной фракции (рисунок).

Надо отметить, что изменения углеводородного состава дизельной фракции, происходящие в результате однократного кавитационного воздействия и приводящие к уменьшению значений ее температуры застывания и плотности, негативно сказываются на способности фракции к самовоспламенению. Так, значение цетанового числа дизельной фракции снижается с 52 единиц у исходной фракции до 48 единиц, отмеченных у фракции, подвергнутой кавитационному воздействию при 50 МПа. Однако это



Влияние давления обработки на фракционный состав дизельной фракции:

- 1 – исходная дизельная фракция; 2 – дизельная фракция, подвергнутая однократному воздействию при $P = 20$ МПа; 3 – дизельная фракция, подвергнутая однократному воздействию при $P = 50$ МПа.

снижение не критично, существенно не сказывается на эксплуатационных характеристиках и полностью нивелируется положительным эффектом, достигаемым снижением температуры застывания.

Информация о влиянии числа циклов кавитационного воздействия на характеристики дизельной фракции показано в табл. 3.

Таблица 3. Влияние числа циклов кавитационной обработки на характеристики дизельной фракции (давление обработки 50 МПа)

Показатель	Число циклов кавитационного воздействия		
	1	3	5
Температура застывания, °C	-32	-15	-14
Плотность при 20 °C, г/см ³	0.8301	0.8425	0.8485
Цетановое число	48	50	51
Фракционный состав, °C			
температура начала кипения	74	79	80
температура выкипания 50% об.	249	263	270
температура выкипания 96% об.	313	346	355

Видно, что увеличение числа циклов кавитационного воздействия приводит к повышению цетанового числа с 48 до 51 единицы, но при этом также повышаются температура застывания и плотность дизельной фракции.

Для выявления причин этого явления необходимы дополнительные исследования. Наиболее

вероятно, это связано с тем, что при увеличении числа циклов обработки процессы деструкции, приводящие к образованию циклических, полициклических и ароматических углеводородов (имеющих большую плотность, более высокие температуры кипения и застывания), получают дальнейшее развитие.

Представленные результаты расширяют представления о закономерностях протекания кавитации в среде углеводородов. Они свидетельствуют, что это явление можно рассматривать как вариант

термического воздействия на углеводороды и проявляется оно не только при обработке высококипящих фракций, но и в случае среднестиллятных фракций.

Список литературы:

1. Пирсол И. Кавитация. М.: Мир, 1975. 95 с.
2. Хафизов Ф.Ш., Афанасенко В.Г., Хафизов Н.Ф. Кавитирование жидкой фазы как способ интенсификации массообменных процессов // Естественные и технические науки. 2007. № 4. С. 267–268.
3. Хафизов И.Ф., Доронин Д.Б. Кавитация как интенсификатор в процессах массообмена // Нефть и газ. Тюмень. 2014. № 2. С. 106–110.
4. Хафизов И.Ф., Дегтерев Н.С., Докучаев В.В. Получение строительных битумов улучшенного качества с использованием кавитационно-вихревых эффектов // Строительные материалы. 2007. № 9. С. 42–43.
5. Зубрилов С.П., Селиверстов В.М., Браславский М.И. Ультразвуковая кавитационная обработка топлив на судах. Судостроение, 1988. 80 с.
6. Промтов М.А. Перспективы применения кавитационных технологий для интенсификации химико-технологических процессов // Вестник ТГТУ. 2008. Т. 14. № 4. С. 861–869.
7. Промтов М.А. Кавитационная технология улучшения качества углеводородных топлив // Химическое и нефтегазовое машиностроение. 2008. № 2. С. 6–8.
8. Тахавудинов Ш.Ф., Муслимов Р.Х., Хисамов Р.С., Юсупов И.Г., Ибатуллин Р.Р., Абдулмизитов Р.Г. Разработка месторождений высоковязких нефтей и методы увеличения нефтеотдачи месторождений Республики Татарстан // Сб. трудов науч.-практ. конф. «Высоковязкие нефти, природные битумы и остаточные нефти разрабатываемых месторождений». Казань, 1999. С. 28.
9. Муллакаев М.С., Абрамов В.О., Волкова Г.И., Прозорова И.В., Юдина Н.В. Исследование влияния ультразвукового воздействия и химических реагентов на реологические свойства вязких нефтей // Оборудование и технологии для нефтегазового комплекса. 2010. № 5. С. 31–34.
10. Муллакаев М.С., Абрамов В.О., Байзитов В.М., Баранов Д.А., Новоторцев В.М., Еременко И.Л. Изучение воздействия кавитации на реологические свойства тяжелой нефти // Оборудование и технологии для нефтегазового комплекса. 2011. № 5. С. 24–27.
11. Аистов Н.М., Моисеева Л.С. Применение ультразвуковой кавитации для улучшения качества товарного мазута // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2017. № 2-3. С. 55–57.
12. Сурков В.Г., Головкин А.К., Можайская М.В.

References:

1. Pirsol I. Cavitation. Moscow: Mir Publ., 1975. 95 p. (in Russ.).
2. Khafizov F.Sh., Afanasenko V.G., Khafizov N.F. Cavitation of the liquid phase as a method of mass-exchange processes intensification // Estestvennye i tehnicheckie nayki (Natural and Technical Sciences). 2007. № 4. P. 267–268. (in Russ.).
3. Khafizov I.F., Doronin D.B. Cavitation as an intensifier in mass-transfer processes // Neft' i gas (Oil and Gas). Tyumen. 2014. № 2. P. 106–110. (in Russ.).
4. Khafizov I.F., Degterev N.S., Dokuchaev V.V. Preparation of construction bitumens of improved quality using cavitation-vortex effects // Stroitelnye materiali (Construction Materials). 2007. № 9. P. 42–43. (in Russ.).
5. Zubrilov S.P., Seliverstov V.M., Braslavskiy M.I. Ultrasonic cavitation treatment of fuels on ships. Leningrad: Sudostroenie Publ., 1988. 80 p. (in Russ.).
6. Promtov M.A. Prospects of applying cavitation technologies for intensification of chemical-technological processes // Vestnik TGTU (Herald of TSTU). 2008. V. 14. № 4. P. 861–869. (in Russ.).
7. Promtov M.A. Cavitation technology for improving the quality of hydrocarbon fuels // Khimicheskoe i neftegazovoe mashinostroenie (Chemical and Petroleum Engineering). 2008. № 2. P. 6–8. (in Russ.).
8. Takhautdinov Sh.F., Muslimov R.Kh., Khisamov R.S., Yusupov I.G., Ibatullin R.R., Abdumazitov R.G. Development of high-viscosity oil deposits and increasing methods of oil recovery in the Tatarstan Republic // Proceed. of the scientific-practical conference «High viscosity oil, natural bitumen and residual oil of developed deposits». Kazan', 1999. P. 28. (in Russ.).
9. Mullakaev M.S., Abramov V.O., Volkova G.I., Prozorova I.V., Yudina N.V. Investigation of ultrasonic action and chemical reagents influence on the rheological properties of viscous oils // Oborudovanie i tekhnologii dlya neftegazovogo kompleksa (Equipment and Technologies for Oil and Gas Complex). 2010. № 5. P. 31–34. (in Russ.).
10. Mullakaev M.S., Abramov V.O., Bayazitov V.M., Baranov D.A., Novotortsev V.M., Eremenko I.L. The study of the effect of cavitation on the rheological properties of heavy oil // Oborudovanie i tekhnologii dlya neftegazovogo kompleksa (Equipment and Technologies for Oil and Gas Complex). 2011. № 5. P. 24–27. (in Russ.).
11. Aistov N.M., Moiseeva L.S. Application of ultrasonic cavitation for improving the quality

Влияние условий механического воздействия на изменение состава парафинов нефти // Известия Томского политехнического университета. 2012. Т. 321. № 3. С. 148–152.

13. Воробьев С.И., Торховский В.Н., Тutorsкий И.А., Казмалы И.К. Механодеструкция углеводородов нефти с помощью дезинтегратора высокого давления // Вестник МИТХТ. 2008. Т. 3. № 3. С. 77–84.

14. Николаев А.И., Терентьева В.Б., Торховский В.Н., Воробьев С.И. Получение нефтяного кокса из модифицированного сырья // АвтоГазоЗаправочный Комплекс + Альтернативное топливо. 2016. № 7 (112). С. 3–6.

of commercial fuel oil // Aktualnye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk (Actual Problems of the Humanities and Natural Sciences). 2017. № 2–3. P. 55–57. (in Russ.).

12. Surkov V.G., Golovko A.K., Mozhayskaya M.V. Influence of conditions of mechanical action on the change in composition of oil paraffin // Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta (Bulletin of the Tomsk Polytechnic University). 2012. V. 321. № 3. P. 148–152. (in Russ.).

13. Vorobyev S.I., Torkhovskiy V.N., Tutorskiy I.A., Kazmaly I.K. Mechanical destruction of petroleum hydrocarbons with a high pressure disintegrator // Vestnik MITHT (Fine Chemical Technologies). 2008. V. 3. № 3. P. 77–84. (in Russ.).

14. Nikolaev A.I., Terentyeva V.B., Torkhovskiy V.N., Vorobyev S.I. Petroleum coke production from modified raw materials // AvtoGazoZapravochnyi Kompleks + Alternativnoe toplivo (AutoGaz Filling Complex + Alternative Fuel). 2016. № 7(112). P. 3–6. (in Russ.).

Об авторах:

Терентьева Вера Борисовна, аспирант кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Николаев Александр Игоревич, доктор технических наук, доцент кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Пешнев Борис Владимирович, доктор технических наук, профессор кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Конькова Нина Александровна, студент кафедры технологии нефтехимического синтеза и искусственного жидкого топлива им. А.Н. Башкирова Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the authors:

Vera B. Terentyeva, Postgraduate Student, A.N. Bashkirov Chair of Petrochemical Synthesis and Synthetic Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Alexandr I. Nikolaev, D.Sc. (Engineering), Associate Professor, A.N. Bashkirov Chair of Petrochemical Synthesis and Synthetic Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Boris V. Peshnev, D.Sc. (Engineering), Professor, A.N. Bashkirov Chair of Petrochemical Synthesis and Synthetic Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Nina A. Kon'kova, Student, A.N. Bashkirov Chair of Petrochemical Synthesis and Synthetic Liquid Fuel Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

ГИДРОТЕРМАЛЬНО-МИКРОВОЛНОВОЙ СИНТЕЗ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО MnO_2 В ПРИСУТСТВИИ ГЕКСАМЕТИЛЕНТЕТРАМИНАО.М. Гайтко¹, А.Е. Баранчиков^{1,2}, В.К. Иванов¹¹Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Москва 119991, Россия²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва 119991, Россия

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

В статье рассмотрен нетрадиционный подход к синтезу различных полиморфных модификаций диоксида марганца, заключающийся в гидротермально-микроволновой обработке реакционной смеси, содержащей перманганат калия и гексаметиленetetрамин. Подчеркнута актуальность работы, обусловленная такими свойствами MnO_2 , как каталитическая и фотокаталитическая активность, его применением в аккумуляторах, суперконденсаторах, в биохимических приложениях. Подробно проанализировано влияние температуры и продолжительности гидротермально-микроволновой обработки, pH среды и типа добавляемой кислоты на фазовый состав и морфологию диоксида марганца. Показано, что фазовый состав диоксида марганца в значительной степени определяется не только температурой, продолжительностью синтеза и pH среды, но и типом добавляемой в реакционную смесь кислоты – азотной или серной. В частности, присутствие серной кислоты, по-видимому, приводит к стабилизации $\alpha\text{-MnO}_2$. Отмечено, что тип используемой в ходе синтеза кислоты, а также другие условия синтеза не оказывают существенного влияния ни на форму, ни на размер частиц α -, γ - и $\delta\text{-MnO}_2$. Напротив, морфология $\beta\text{-MnO}_2$ оказалась крайне чувствительной к условиям синтеза: в условиях продолжительной (24 ч) гидротермальной обработки реакционных смесей в диапазоне pH 0.5–1 происходит формирование однофазного пиролюзита, микроструктура которого определяется составом реакционной смеси.

Ключевые слова: гидротермально-микроволновой синтез, MnO_2 , гексаметилентетрамин.

MICROWAVE-HYDROTHERMAL HEXAMETHYLENETETRAMINE-MEDIATED SYNTHESIS OF NANOCRYSTALLINE MnO_2 O.M. Gaytko¹, A.E. Baranchikov^{1,2}, V.K. Ivanov¹¹Institute of Solid State Physics, RAS, Chernogolovka, Moscow region 142432, Russia²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia

@Corresponding author e-mail: olenka-gajtko@yandex.ru

The article considers a non-conventional approach to the synthesis of various polymorphic modifications of manganese dioxide. The approach consists in hydrothermal microwave processing of a reaction mixture containing potassium permanganate and hexamethylenetetramine. We emphasize the relevance of the work due to such MnO_2 properties as catalytic and photocatalytic activity, its application in accumulators, supercondensers and biochemistry. We report on the first detailed study on the role of temperature, synthesis duration and pH value on the phase composition and morphology of nanocrystalline MnO_2 . We show that the phase composition of manganese dioxide is largely determined not only by temperature, synthesis duration and pH value, but also by the acid added to the reaction mixture (nitric or sulphuric). In particular, the presence of sulfuric acid apparently results in $\alpha\text{-MnO}_2$ stabilization. It is noted that the type of the acid used in the course of the synthesis,

as well as other synthesis conditions exercise no significant influence neither on the shape nor on the size of α -, γ - and δ -MnO₂ particles. In contrast, the morphology of β -MnO₂ turned out to be extremely sensitive to the synthesis conditions. Long (24 h) hydrothermal processing of reaction mixtures at pH 0.5–1 results in the formation of single-phase pyrolusite. The microstructure of the latter is determined by the reaction mixture composition.

Keywords: microwave-hydrothermal synthesis, MnO₂, hexamethylenetetramine.

Введение

Диоксид марганца способен образовывать ряд полиморфных модификаций: криптомелан (α -MnO₂), пиролюзит (β -MnO₂), нсутит (γ -MnO₂), бирнессит (δ -MnO₂), рамселлит (R-MnO₂) и др. [1–3]. Структурными единицами всех модификаций диоксида марганца являются октаэдры [MnO₆], различное сочленение которых обеспечивает существование структур со сквозными каналами (тодокрит, рамселлит, криптомелан), слоистых структур (бернессит и бузерит) или структур срастания пиролюзита и рамселлита (нсутит) [4]. Разнообразие полиморфных модификаций диоксида марганца определяет широкий спектр его функциональных свойств. Наличие каналов в структуре диоксида марганца обуславливает возможность интеркаляции в нее различных катионов, ионный радиус которых определяется размерами каналов. Так, в структуры β -MnO₂ и R-MnO₂ (размеры каналов 1×1 и 1×2, соответственно) легко встраиваются ионы лития. Интеркаляция катионов большего радиуса (например, K⁺ и Ba²⁺) требует наличия каналов большего размера – 2×2 и более, либо наличия в структуре слабосвязанных слоев (каналы 1×∞), характерных для α -MnO₂ и δ -MnO₂, соответственно. Высокая подвижность интеркалированных ионов обеспечивает возможность использования диоксида марганца для создания аккумуляторов (в частности, литиевых, натриевых, магниевых и цинковых) [5–10], суперконденсаторов [11–14], электрокатализаторов [15–17] и др. Диоксид марганца также находит применение в составе катализаторов окисления NO [18], толуола [19], ацетальдегида при комнатной температуре [20], озонирования 4-нитрофенола [21], дожига диметилэфира [22], разложения трет-бутилгидропероксида [23] и др. В модельных реакциях разложения таких красителей, как конго красный [24–26], метиловый оранжевый [25, 26], метиленовый голубой [27, 28], родамин В [26], и в более сложных реакциях одностадийного гидролиза нитрилов до амидов [29] и деградации метилпарабена [30] была продемонстрирована высокая фотокаталитическая активность диоксида марганца. Его несомненными преимуществами являются активация светом видимого диапазона и сохранение фотокаталитической активности при многократном циклировании. В биохимических

приложениях диоксид марганца используется для создания сенсоров на сульфиты, 3,3',5,5'-тетраметилбензидин и *o*-фенилендиамин [31], глюкозу [32], пероксиды в живых клетках [33] и др.

Традиционно для синтеза диоксида марганца используют реакции окисления Mn(II) [5, 23, 34], восстановления Mn(VII) [31, 35, 36], конпропорционирования Mn(VII) и Mn(II) [12, 13, 24]. При этом зачастую получение диоксида марганца с высокой степенью кристалличности требует применения дополнительной термической [5], ультразвуковой [37], гидротермальной [36] или гидротермально-микроволновой обработки [38]. Особенностью традиционных методик синтеза MnO₂ является использование отдельного синтетического подхода для получения каждой полиморфной модификации [8, 11]. Вместе с тем, наиболее технологичными являются синтетические схемы, обеспечивающие получение продукта с заданным фазовым и морфологическим составом за счет варьирования параметров синтеза (температуры, концентрации исходных реагентов, pH среды и т.п.) [7, 25]. Так, ранее нами была предложена методика синтеза диоксида марганца в условиях гидротермально-микроволновой обработки в присутствии меламина [39] и показана принципиальная возможность селективного синтеза различных полиморфных модификаций MnO₂ в гидротермально-микроволновых условиях с использованием гексаметилентетрамина (ГМТА) [40].

В данной работе впервые подробно проанализировано влияние температуры и продолжительности гидротермально-микроволновой обработки, pH среды и типа добавляемой кислоты на фазовый состав и морфологию диоксида марганца, получаемого взаимодействием перманганата калия и ГМТА.

Экспериментальная часть

В качестве исходных соединений использовали перманганат калия ("осч"), гексаметиленetetрамин (ГМТА) (≥99.0%), серную кислоту ("осч" 98%), азотную кислоту ("осч" 65%), дистиллированную воду. Перед проведением синтеза серную и азотную кислоты разбавляли дистиллированной водой до концентрации 5 М.

Синтез диоксида марганца проводили по следующей методике: 0.18 г (1.14 ммоль) KMnO₄ растворяли

в 20 мл дистиллированной воды и при постоянном перемешивании добавляли к 18 мл раствора ГМТА. Оптимальное молярное соотношение ГМТА/ KMnO_4 , определенное экспериментально, составляло 1:13.5 (0.0118 г ГМТА) при использовании азотной кислоты и 1:27 (0.006 г ГМТА) – при использовании серной кислоты. К полученному раствору, pH которого составлял ~7.4, при помощи бюретки при непрерывном перемешивании медленно добавляли 5 М раствор серной или азотной кислоты до достижения заданного значения pH (в диапазоне 0.1–2.0). Кислотность смеси непрерывно контролировали с помощью pH-метра Crison GLP 22, оснащенного универсальным электродом и термокомпенсатором. Через 10 мин после завершения добавления кислоты смесь помещали в тefлоновые автоклавы Berghof DAP-100+ емкостью 100 мл (степень заполнения составляла ~40%). Гидротермальную обработку проводили при 140, 170 или 200 °C в течение 20 мин с использованием установки для гидротермально-микроволновой (ГТМВ) обработки Berghof Speedwave MWS four (скорость нагрева составляла ~30 град/мин). В ряде случаев гидротермальную (ГТ) обработку проводили, помещая тefлоновые автоклавы с реакционными смесями в предварительно разогретый до температуры 170 °C сушильный шкаф на 24 ч. После завершения гидротермальной обработки автоклавы охлаждали в холодной воде, полученные осадки отделяли от маточных растворов декантацией, многократно промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе при температуре 50 °C.

Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (CuK_α -излучение) в диапазоне углов 5° – 70° 2θ с шагом 0.02° 2θ и выдержке не менее 0.3 с/шаг. Дифрактограммы индентифицировали с использованием базы данных PDF2 (2012).

Растровую электронную микроскопию (РЭМ) и рентгеноспектральный микроанализ (РСМА) образцов проводили с использованием микроскопа Carl Zeiss NVision 40, оснащенного анализатором Oxford Instruments X-Max, при ускоряющих напряжениях 3–20 кВ.

Результаты и их обсуждение

В результате гидротермально-микроволновой обработки реакционных смесей, содержащих перманганат калия и ГМТА, происходило образование хорошо седиментирующих осадков. Отметим, что даже незначительное увеличение концентрации ГМТА в реакционных смесях приводило к частичному восстановлению марганца до степени окисления +2: об этом свидетельствовало выпадение светлого, темнеющего на воздухе осадка при добавлении во-

дного раствора аммиака к маточному раствору. При проведении гидротермально-микроволновой обработки реакционных смесей при 140 °C наблюдали неполное превращение KMnO_4 , о чем свидетельствовала интенсивная окраска маточного раствора над осадком. В остальных случаях наблюдалось полное обесцвечивание маточного раствора. Результаты анализа влияния стартового значения pH реакционных смесей и температуры синтеза на фазовый состав получаемых образцов диоксида марганца представлены в табл. 1.

Как следует из данных, приведенных в табл. 1, при использовании азотной кислоты основным продуктом реакции ($\text{pH} < 1.5$) является $\gamma\text{-MnO}_2$ (PDF2 #17-510) (рис. 1а). В сильноокислой среде ($\text{pH} < 1$), наряду с $\gamma\text{-MnO}_2$, образуется незначительное количество $\alpha\text{-MnO}_2$, содержание которого увеличивается с уменьшением pH. Синтез при pH 2, независимо от температуры, приводил к формированию бирнессита – $\delta\text{-MnO}_2$ (PDF2 #42-1317) (рис. 1б).

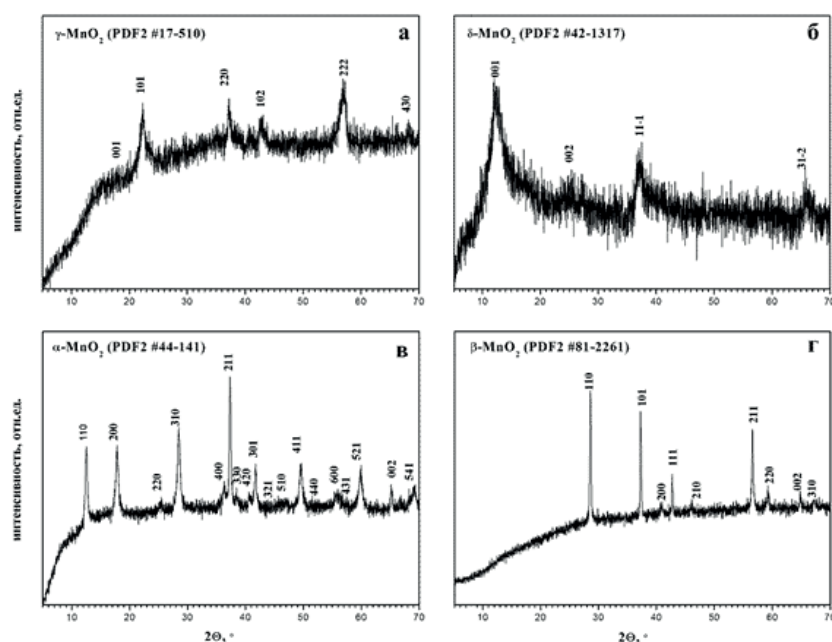
Проведение синтеза в присутствии серной кислоты привело к несколько иным результатам: удалось выявить диапазон условий, в которых может быть получен однофазный $\alpha\text{-MnO}_2$ (PDF2 #44-141) (рис. 1в), которому отвечают относительно низкие температуры и pH среды ($0 \leq \text{pH} < 1.5$). Формирование $\alpha\text{-MnO}_2$, в структуре которого октаэдры $[\text{MnO}_6]$ формируют каналы размером 2×2 , принято связывать с интеркаляцией крупных катионов, таких, как K^+ . Однако по данным РСМА, для образцов однофазного $\alpha\text{-MnO}_2$ характерно не только значительное содержание калия (молярное соотношение $\text{K}:\text{Mn}$ достигает 0.10), но и серы, присутствующей, очевидно, в виде сульфат-ионов (молярное соотношение $\text{S}:\text{Mn}$ достигает 0.01). Наиболее вероятно, что сульфат-ионы принимают участие в стабилизации структуры $\alpha\text{-MnO}_2$.

Результаты определения условий формирования различных полиморфных модификаций MnO_2 в присутствии азотной и серной кислот представлены в виде диаграммы на рис. 2.

Предложенный нами метод синтеза диоксида марганца может быть использован также для получения $\beta\text{-MnO}_2$. Ключевым фактором, способствующим формированию $\beta\text{-MnO}_2$, является высокая продолжительность гидротермального синтеза. Однофазные порошки $\beta\text{-MnO}_2$ (PDF2 #81-2261) (рис. 1г) были получены при проведении синтеза в гидротермальных условиях в диапазоне стартовых значений pH (0.5–1.5) при использовании как серной, так и азотной кислот, при температуре 170 °C и продолжительности синтеза 24 ч. Фазовый состав продуктов, полученных в идентичных условиях, но при стартовых значениях pH реакционных смесей ≥ 1.7 , практически не отличался от фазового

Таблица 1. Фазовый состав диоксида марганца, полученного гидротермально-микроволновой обработкой реакционных смесей, содержащих KMnO_4 и ГМТА, при различных значениях pH

Вид обработки	Продолжительность синтеза	t, °C	pH	Фазовый состав
В присутствии HNO ₃				
ГТМВ	20 мин	140	0.5	γ + α
			1	γ
			2	δ
		170	0	γ + α
			0.5	γ + α
			1	γ+α следы
			1.5	γ
			2	δ
			200	0
		1		γ + α следы
		2		δ
ГТ	24 ч	170	0.5	β
			1	β
			2	δ
В присутствии H ₂ SO ₄				
ГТМВ	20 мин	140	0.5	α
			1	α
			1.7	δ
		170	0.5	α
			1	α + γ следы
			1.7	α + γ следы
		200	0.5	α + γ
			1.7	α + γ
ГТ	24 ч	170	0.5	β
			1.7	α + γ следы

**Рис. 1.** Рентгенограммы однофазных порошков MnO_2 (температура 170°C): а) $\gamma\text{-MnO}_2$ (ГТМВ, pH 1.5, HNO_3); б) $\delta\text{-MnO}_2$ (ГТМВ, pH 2, HNO_3); в) $\alpha\text{-MnO}_2$ (ГТМВ, pH 0.5, H_2SO_4); г) $\beta\text{-MnO}_2$ (ГТ, pH 0.5, HNO_3).

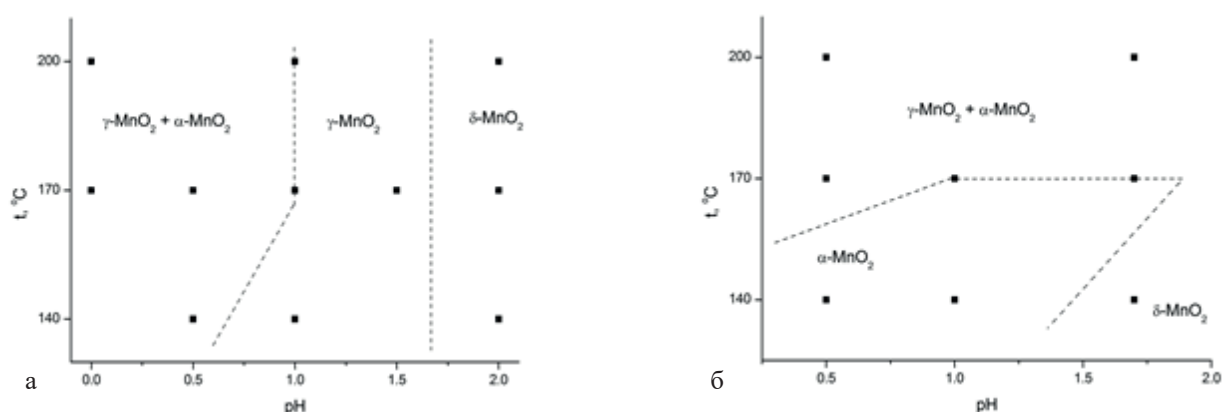


Рис. 2. Фазовый состав продуктов взаимодействия перманганата калия и гексаметиленetetрамина в условиях гидротермально-микроволновой обработки:

а) в присутствии азотной кислоты; б) в присутствии серной кислоты.

состава порошков, полученных в течение 20 мин: наблюдалось формирование $\delta\text{-MnO}_2$ (в присутствии азотной кислоты), либо $\alpha\text{-MnO}_2$ со следовыми количествами $\gamma\text{-MnO}_2$ (в присутствии серной кислоты). Формирование $\beta\text{-MnO}_2$ при продолжительной гидротермальной обработке связано, по-видимому, с протеканием процессов растворения и кристаллизации, в результате которых формируется структура MnO_2 с наименьшим размером каналов (1×1).

Таким образом, увеличение продолжительности гидротермальной обработки способствует протеканию фазовых превращений ($\alpha\text{-MnO}_2$, $\gamma\text{-MnO}_2$, $\delta\text{-MnO}_2$) $\rightarrow \beta\text{-MnO}_2$.

Морфология полученных образцов существенно различается и хорошо согласуется с результатами РФА, являясь типичной для соответствующих полиморфных модификаций MnO_2 (рис. 3). Фаза $\alpha\text{-MnO}_2$ кристаллизуется в виде нитевидных частиц диаме-

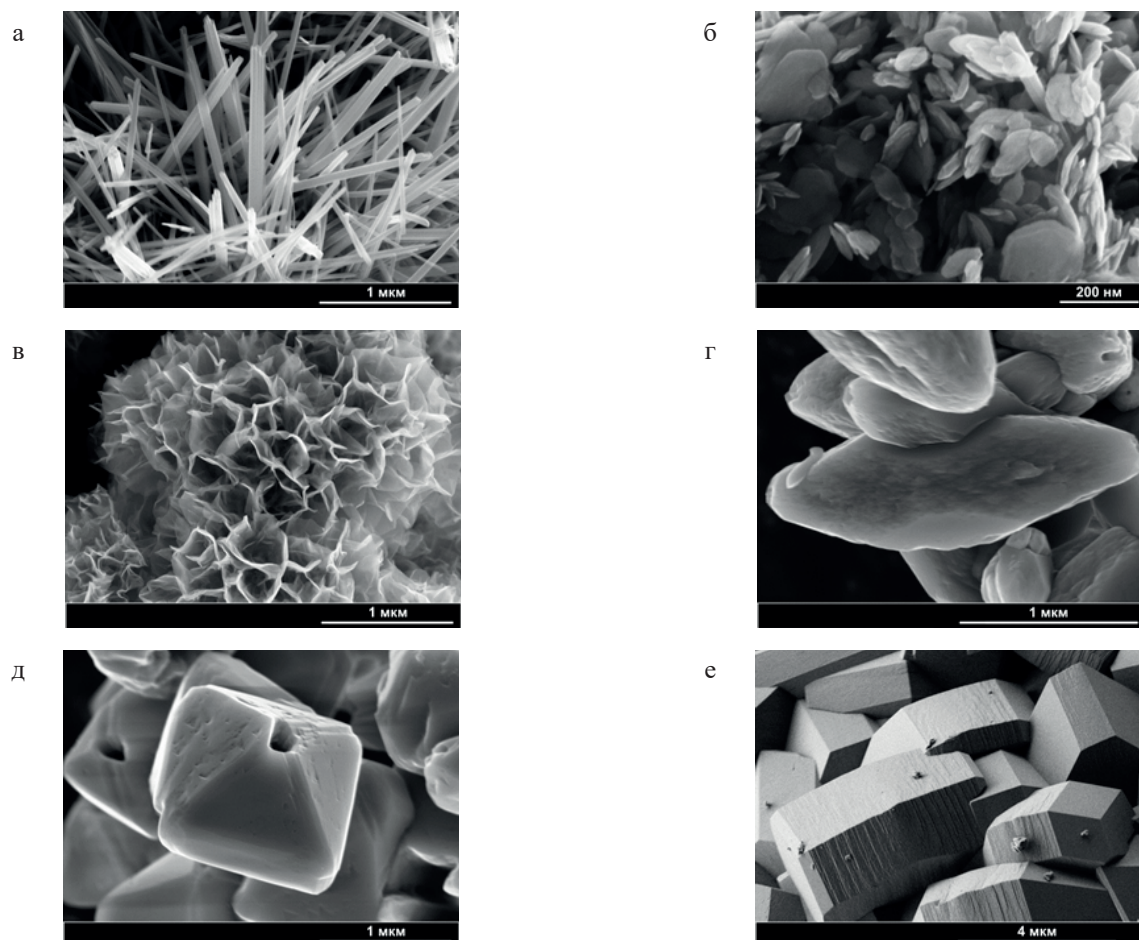


Рис. 3. Морфология, характерная для различных модификаций MnO_2 : $\alpha\text{-MnO}_2$ (а), $\gamma\text{-MnO}_2$ (б), $\delta\text{-MnO}_2$ (в) и $\beta\text{-MnO}_2$ (г, д, е).

тром ~50 нм и длиной 0.4–2 мкм (рис. 3а), объединенных в сферические агрегаты. γ - MnO_2 кристаллизуется в форме гексагональных пластин толщиной около 5–10 нм с латеральным размером 40–160 нм (рис. 3б). δ - MnO_2 со слоистой структурой кристаллизуется в виде сфероидальных агрегатов пластинчатых частиц, толщина которых не превышает 20 нм (рис. 3в).

Отметим, что тип используемой в ходе синтеза кислоты, а также другие условия синтеза не оказывают существенного влияния ни на форму, ни на размер частиц α -, γ - и δ - MnO_2 . Напротив, морфология β - MnO_2 оказалась крайне чувствительной к условиям синтеза. В присутствии серной кислоты формируются вытянутые частицы пиролюзита, не имеющие выраженной огранки (рис. 3г). При проведении синтеза в присутствии азотной кислоты β - MnO_2 кристаллизуется в виде октаэдрических частиц с отверстиями на противоположных вершинах (рис. 3д). Отметим, что на гранях этих частиц хорошо заметны ступени роста. Незначительное увеличение концентрации ГМТА в исходной реакционной смеси (в 1.2 раза) приводит к получению частиц идентичной формы, но лишенных таких отверстий. Еще большее увеличение концентрации ГМТА в исходном растворе (в 3.4 раза относительно описанной методики) приводит к существенному увеличению размера и изменению формы кристаллов β - MnO_2 – формируются сросшиеся призматические частицы размером

5 мкм и более (рис. 3е). Таким образом, использованный нами метод синтеза позволяет также получать однофазные порошки β - MnO_2 , характеризующиеся существенно различающейся морфологией.

Заключение

В настоящей работе впервые проанализировано влияние температуры и продолжительности синтеза, а также pH реакционных смесей на фазовый состав и микроструктуру порошков диоксида марганца, образующегося в результате взаимодействия перманганата калия и ГМТА в гидротермально-микроволновых условиях. Показано, что фазовый состав диоксида марганца в существенной степени определяется не только температурой, продолжительностью и pH среды, но и типом добавляемой в реакционную смесь кислоты – азотной или серной. Так, присутствие серной кислоты приводит, по-видимому, к стабилизации α - MnO_2 . В условиях продолжительной (24 ч) гидротермальной обработки реакционных смесей в диапазоне pH 0.5–1 происходит формирование однофазного пиролюзита, микроструктура которого определяется составом реакционной смеси.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-03-01157-а. Исследования проводились с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

Список литературы / References:

1. Fernandes J.B., Desai B.D., Dalal V.N.K. Manganese dioxide – a review of a battery chemical part I. Chemical syntheses and X-ray diffraction studies of manganese dioxides // J. Power Sources. 1985. V. 15(4). P. 209–237.
2. Albering J.H. Structural chemistry of manganese dioxide and related compounds. In: Handbook of Battery Materials. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011. P. 87–123.
3. Fritsch S., Post J.E., Navrotsky A. Energetics of low-temperature polymorphs of manganese dioxide and oxyhydroxide // Geochim. Cosmochim. Acta. 1997. V. 61(13). P. 2613–2616.
4. Chabre Y., Pannetier J. Structural and electrochemical properties of the proton / γ - MnO_2 system // Prog. Solid State Chem. 1995. V. 23(1). P. 1–130.
5. Moazzen E., Timofeeva E.V., Segre C.U. Controlled synthesis of MnO_2 nanoparticles for aqueous battery cathodes: polymorphism–capacity correlation // J. Mater. Sci. 2017. V. 52(13). P. 8107–8118.
6. Poyraz A.S., Huang J., Cheng S., Wu L., Tong X., Zhu Y., Marschilok A.C., Takeuchi K.J., Takeuchi E.S. Tunnel structured α - MnO_2 with different tunnel cations (H^+ , K^+ , Ag^+) as cathode materials in rechargeable lithium

- batteries: The role of tunnel cation on electrochemistry // J. Electrochem. Soc. 2017. V. 164(9). P. A1983–A1990.
7. Walanda D.K., Lawrance G.A., Donne S.W. Hydrothermal MnO_2 : Synthesis, structure, morphology and discharge performance // J. Power Sources. 2005. V. 139(1–2). P. 325–341.
8. Cheng F., Zhao J., Song W., Li C., Ma H., Chen J., Shen P. Facile controlled synthesis of MnO_2 nanostructures of novel shapes and their application in batteries // Inorg. Chem. 2006. V. 45(5). P. 2038–2044.
9. Zhang R., Arthur T.S., Ling C., Mizuno F. Manganese dioxides as rechargeable magnesium battery cathode; Synthetic approach to understand magnesiation process // J. Power Sources. 2015. V. 282. P. 630–638.
10. Ghouri Z.K., Zahoor A., Barakat N.A.M., Alsoufi M.S., Bawazeer T.M., Mohamed A.F., Kim H.Y. The (2 × 2) tunnels structured manganese dioxide nanorods with α phase for lithium air batteries // Superlattices Microstruct. 2016. V. 90. P. 184–190.
11. Devaraj S., Munichandraiah N. Effect of crystallographic structure of MnO_2 on its electrochemical capacitance properties // J. Phys. Chem. C. 2008. V. 112(11). P. 4406–4417.
12. Subramanian V., Zhu H., Wei B. Nanostructured MnO_2 : Hydrothermal synthesis and electrochemical

properties as a supercapacitor electrode material // *J. Power Sources*. 2006. V. 159. P. 361–364.

13. Subramanian V., Zhu H., Vajtai R., Ajayan P.M., Wei B. Hydrothermal synthesis and pseudocapacitance properties of MnO_2 nanostructures // *J. Phys. Chem. B*. 2005. V. 109(43). P. 20207–20214.

14. Chu J., Lu D., Ma J., Wang M., Wang X., Xiong S. Controlled growth of MnO_2 via a facile one-step hydrothermal method and their application in supercapacitors // *Mater. Lett.* 2017. V. 193. P. 263–265.

15. Wang Y., Liu H., Bao M., Li B., Su H., Wen Y., Wang F. Structural-controlled synthesis of manganese oxide nanostructures and their electrochemical properties // *J. Alloys Compd.* 2011. V. 509(33). P. 8306–8312.

16. Zhang X., Li B., Liu C., Chu Q., Liu F., Wang X., Chen H., Liu X. Rapid microwave-assisted hydrothermal synthesis of morphology-tuned MnO_2 nanocrystals and their electrocatalytic activities for oxygen reduction // *Mater. Res. Bull.* 2013. V. 48(7). P. 2696–2701.

17. Selvakumar K., Senthil Kumar S.M., Thangamuthu R., Kruthika G., Murugan P. Development of shape-engineered $\alpha\text{-MnO}_2$ materials as bi-functional catalysts for oxygen evolution reaction and oxygen reduction reaction in alkaline medium // *Int. J. Hydrogen Energy*. 2014. V. 39(36). P. 21024–21036.

18. Gao F., Tang X., Yi H., Chu C., Li N., Li J., Zhao S. In-situ DRIFTS for the mechanistic studies of NO oxidation over $\alpha\text{-MnO}_2$, $\beta\text{-MnO}_2$ and $\gamma\text{-MnO}_2$ catalysts // *Chem. Eng. J.* 2017. V. 322(2). P. 525–537.

19. Wang T., Chen S., Wang H., Liu Z., Wu Z. In-plasma catalytic degradation of toluene over different MnO_2 polymorphs and study of reaction mechanism // *Chinese J. Catal.* 2017. V. 38(5). P. 793–804.

20. Zhou J., Qin L., Xiao W., Zeng C., Li N., Lv T., Zhu H. Oriented growth of layered- MnO_2 nanosheets over $\alpha\text{-MnO}_2$ nanotubes for enhanced room-temperature HCHO oxidation // *Appl. Catal. B*. 2017. V. 207. P. 233–243.

21. Nawaz F., Cao H., Xie Y., Xiao J., Chen Y., Ghazi Z.A. Selection of active phase of MnO_2 for catalytic ozonation of 4-nitrophenol // *Chemosphere*. 2017. V. 168. P. 1457–1466.

22. Cheng G., Yu L., He B., Sun M., Zhang B., Ye W., Lan B. Catalytic combustion of dimethyl ether over $\alpha\text{-MnO}_2$ nanostructures with different morphologies // *Appl. Surf. Sci.* 2017. V. 409. P. 223–231.

23. Shu-Pei L., Li-Li F., Lin Q., Li-Li W., Xing-Yi Q. Chemical kinetics of disproportionation decomposition of tert-butyl hydroperoxide catalyzed by buserite-type manganese oxides // *J. Inorg. Mater.* 2016. V. 31(1). P. 14–20.

24. Fei J., Cui Y., Yan X., Qi W., Yang Y., Wang K., He Q., Li J.B. Controlled preparation of MnO_2 hierarchical hollow nanostructures and their application in water treatment // *Adv. Mater.* 2008. V. 20(3). P. 452–456.

25. Kumar N., Sen A., Rajendran K., Rameshbabu R., Ragupathi J., Therese H.A., Maiyalagan T. Morphology

and phase tuning of α - and $\beta\text{-MnO}_2$ nanocacti evolved at varying modes of acid count for their well-coordinated energy storage and visible-light-driven photocatalytic behaviour // *RSC Adv.* 2017. V. 7(40). P. 25041–25053.

26. Yu C., Li G., Wei L., Fan Q., Shu Q., Yu J.C. Fabrication, characterization of $\beta\text{-MnO}_2$ microrod catalysts and their performance in rapid degradation of dyes of high concentration // *Catal. Today*. 2014. V. 224. P. 154–162.

27. Cheng G., Yu L., Lin T., Yang R., Sun M., Lan B., Yang L., Deng F. A facile one-pot hydrothermal synthesis of $\beta\text{-MnO}_2$ nanopincers and their catalytic degradation of methylene blue // *J. Solid State Chem.* 2014. V. 217. P. 57–63.

28. Cui H.J., Huang H.Z., Fu M.L., Yuan B.L., Pearl W. Facile synthesis and catalytic properties of single crystalline $\beta\text{-MnO}_2$ nanorods // *Catal. Commun.* 2011. V. 12(14). P. 1339–1343.

29. Mehta A., Basu S. Controlled photocatalytic hydrolysis of nitriles to amides by mesoporous MnO_2 nanoparticles fabricated by mixed surfactant mediated approach // *J. Photochem. Photobiol. A*. 2017. V. 343. P. 1–6.

30. Tolasz J., Šťastný M., Štengl V. Graphene oxide – mesoporous $\delta\text{-MnO}_2$ nanocomposite as a novel destructive sorbent // *Mater. Today Proc.* 2016. V. 3(8). P. 2795–2806.

31. Chen M., Shu J., Wang Z., Ren C. Porous surface MnO_2 microspheres as oxidase mimetics for colorimetric detection of sulfite // *J. Porous Mater.* 2017. V. 24(4). P. 973–977.

32. Weina X., Guanlin L., Chuanshen W., Hu C., Wang X. A novel $\beta\text{-MnO}_2$ micro/nanorod arrays directly grown on flexible carbon fiber fabric for high-performance enzymeless glucose sensing // *Electrochim. Acta*. 2017. V. 225. P. 121–128.

33. Shu Y., Xu J., Chen J., Xu Q., Xiao X., Jin D., Pang H., Hu X. Ultrasensitive electrochemical detection of H_2O_2 in living cells based on ultrathin MnO_2 nanosheets // *Sensors Actuators B*. 2017. V. 252. P. 72–78.

34. Qu Q., Zhang P., Wang B., Chen Y., Tian S., Wu Y., Holze R. Electrochemical performance of MnO_2 nanorods in neutral aqueous electrolytes as a cathode for asymmetric supercapacitors // *J. Phys. Chem. C*. 2009. V. 113(31). P. 14020–14027.

35. Reddy R.N., Reddy R.G. Synthesis and electrochemical characterization of amorphous MnO_2 electrochemical capacitor electrode material // *J. Power Sources*. 2004. V. 132(1–2). P. 315–320.

36. Shinde P.A., Lokhande V.C., Ji T., Lokhande C.D. Facile synthesis of hierarchical mesoporous weirds-like morphological MnO_2 thin films on carbon cloth for high performance supercapacitor application // *J. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 498. P. 202–209.

37. Majumdar D., Bhattacharya S.K. Sonochemically synthesized hydroxy-functionalized

graphene-MnO₂ nanocomposite for supercapacitor applications // J. Appl. Electrochem. 2017. V. 47(7). P. 789–801.

38. Wang L., Ma W., Li Y., Cui H. Synthesis of δ -MnO₂ with nanoflower-like architecture by a microwave-assisted hydrothermal method // J. Sol-Gel Sci. Technol. 2017. V. 82(1). P. 85–91.

39. Sharipov K.B., Yaprntsev A.D., Baranchikov A.E., Boytsova O.V., Kurzeev S.A., Ivanova O.S.,

Borilo L.P., Gil'mutdinov F.Z., Kozik V.V. Synthesis of manganese dioxide by homogeneous hydrolysis in the presence of melamine // Russ. J. Inorg. Chem. 2017. V. 62(2). P. 139–149.

40. Korotkov R.F., Baranchikov A.E., Boytsova O.V., Goldt A.E., Kurzeev S.A., Ivanov V.K. Selective hydrothermal microwave synthesis of various manganese dioxide polymorphs // Russ. J. Inorg. Chem. 2016. V. 61(2). P. 129–134.

Об авторах:

Гайтко Ольга Максимовна, младший научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных материалов и переработки минерального сырья Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский пр., 31).

Баранчиков Александр Евгеньевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза функциональных материалов и переработки минерального сырья Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский пр., 31); научный сотрудник кафедры неорганической химии Химического факультета МГУ (119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3).

Иванов Владимир Константинович, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, директор Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский пр., 31).

About the authors:

Olga M. Gaytko, Junior Researcher, Laboratory for the Synthesis of Advanced Materials and Minerals Processing, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (IGIC RAS, 31, Leninsky prospect, Moscow 119991, Russia).

Alexander E. Baranchikov, Ph.D. (Chemistry), Senior Researcher, Laboratory for the Synthesis of Advanced Materials and Minerals Processing, Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (IGIC RAS, 31, Leninsky prospect, Moscow 119991, Russia); Researcher, Chemistry Department of MSU, Inorganic Chemistry Chair (Leninskie Gory 1 build. 3., 119991, GSP-1, Moscow, Russia).

Vladimir K. Ivanov, Dr.Sc. (Chemistry), Corresponding Member of RAS, Director of Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (IGIC RAS, 31, Leninsky prospect, Moscow 119991, Russia).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОТОННАЖНЫХ ТЕХНОГЕННЫХ ОТХОДОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИТУМНЫХ КОМПОЗИТОВ С УЛУЧШЕННЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ДОЛГОВЕЧНОСТИ

**И.А. Фролов¹, У.Г. Зверева², Т.В. Дударева², И.А. Красоткина²,
В.Г. Никольский², Л.Р. Люсова¹, Ю.А. Наумова¹**

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

²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва 119991, Россия

@Автор для переписки, e-mail: naumova_yulia@mail.ru

С целью поиска эффективных решений проблемы переработки техногенных отходов, предложены системы наполнителей для битумных вяжущих, применяемых в дорожном строительстве. Впервые, совместно с использованием отходов серы, получаемых в технологических процессах переработки нефти, природного газа и др., для улучшения качества битумных дорожных вяжущих, был опробован продукт вторичный переработки шинных резин – активный порошок дискретно девулканизованной резины. Исследованы реологические свойства и усталостная долговечность содержащих серу битумных вяжущих по методу линейной амплитудной развертки (LAS) на реометре динамического сдвига Smart Pave серии Physica MCR компании Anton Paar (Австрия). На основании результатов анализа микрофотографий, получаемых методом оптической микроскопии, была разработана методика пробоподготовки образцов серосодержащих вяжущих для исследования на стойкость к усталостному растрескиванию. Анализ влияния серы и эластичного наполнителя индивидуально и совместно на показатель усталостной долговечности показал, что увеличение числа циклов до разрушения образцов вяжущих в 3-5 раз при их деформации 5 и 2.5% определяется концентрацией резиновой крошки. Введение серы в тройных системах: битум/сера/эластичный наполнитель позволяет за счет возможности изготовления сероасфальтобетонных смесей при более низких температурах экономить энергоресурсы.

Ключевые слова: битум, битумные вяжущие, усталостная стойкость, модификатор, сера, резина, отходы, шины, высокотемпературное сдвиговое измельчение, активный порошок дискретно девулканизованной резины.

USING LARGE-TONNAGE INDUSTRIAL WASTE TO CREATE BITUMEN COMPOSITES WITH IMPROVED FATIGUE LIFE

**I.A. Frolov¹, U.G. Zvereva², T.V. Dudareva², I.A. Krasotkina², V.G. Nikol'skiy²,
L.R. Lyusova¹, Yu.A. Naumova¹**

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

²N.N.Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow 119991, Russia

@Corresponding author e-mail: naumova_yulia@mail.ru

With the goal of searching effective methods of industrial wastes recycling, filler systems for bituminous binders in road building have been proposed. For the first time in the world, the product of recycled tire rubbers, which is an active powder of discretely devulcanized type of rubber in addition to waste of sulfur produced in technological processes of oil refining, natural gas, etc., have been tested in order to improve the quality of bitumen binders. The rheological properties and fatigue life of the sulfur-bitumen binder have been investigated according to the linear amplitude sweep test (LAS) by using a Smart Pave dynamic shear rheometer (Physica MCR series, Anton Paar, Austria). A technique for preparing samples of sulfur-containing binders has been developed based on the results of photomicrographs analysis obtained by optical microscopy. It has been done to study their fatigue cracking resistance. The analysis of the influence of sulfur and elastic filler on fatigue life has showed that the rise of the quantity of cycles up to fatigue damage of binder samples by the factor of 3–5 (strain of 5% and 2.5%) is due to crumb rubber concentration. The addition of sulfur to ternary systems bitumen/sulfur/elastic filler enables saving energy resources as a result of the possibility of manufacturing sulfur-extended asphalt at lower temperatures.

Keywords: bitumen, bitumen binders, fatigue life, modifier, sulfur, waste, tire, high-temperature shear-induced grinding, active powder of discretely devulcanized rubber.

Введение

В конце второго десятилетия XXI века по-прежнему актуальной является проблема утилизации и переработки техногенных отходов [1]. Продукты, в состав которых вводятся переработанные отходы, могут представлять значительный интерес в тех случаях, когда они либо имеют более низкую по сравнению с традиционными материалами стоимость, либо обладают привлекательным комплексом характеристик. Последнее диктует необходимость проведения теоретических и прикладных работ по улучшению качества материалов, получаемых в результате переработки отходов производства и потребления, обстоятельному исследованию свойств конечных продуктов, в состав которых вводятся эти материалы, а также отработке технологий их изготовления и применения при производстве конкурентоспособных изделий. Это в полной мере относится к решению проблем переработки многотонажных неразлагаемых отходов производства и потребления в шинной промышленности [2, 3], а также отходов серы [4], получаемых в технологических процессах переработки нефти, природного газа и ряда других.

Как показал анализ литературы [2–10], одним из перспективных направлений применения продуктов переработки отработанных шин и отходов серы является производство широкого спектра строительных материалов.

С начала 1970-х годов в различных странах мира в качестве одного из направлений переработки и применения отходов серы рассматривалась возможность ее использования в дорожной отрасли в качестве компонента вяжущего асфальтобетона с целью замены части битума и удешевления стоимости асфальтобетона. Таким образом получали так называемый серонаполненный битум (Sulfur-Extended Asphalt,

SEA). Дорожные SEA-покрытия, где соотношения серы и битума в вяжущем находятся в диапазоне от 20/80 до 50/50, еще 30–40 лет назад были уложены в 18 штатах США. Полученные результаты показали, что общие характеристики и чувствительность к разрушению SEA-асфальтобетонов были близки к характеристикам контрольных образцов традиционных асфальтобетонов [4].

Выполненные в то время исследования показали, что часть введенной в битум серы действительно является компонентом вяжущего – до 20%, в то время как излишки серы выступают в качестве наполнителя или стабилизатора асфальтобетонной смеси. Был сделан вывод о том, что свободная сера, при концентрации свыше 20%, затвердевает в кристаллическом состоянии [5], а допустимая концентрация серы в вяжущем зависит от свойств базового битума [6].

Интерес к использованию серы в дорожной отрасли сохраняется и настоящее время в связи со значительными объемами ее производства. Так, в 2011 году мировой объем производства серы составил 69 млн. т, в том числе в РФ 6.44 млн. т [7]. Учитывая то, что в существующих отвалах сера, как правило, загрязнена примесями, в том числе токсичными, с целью повышения безопасности ее использования и придания комплекса свойств, необходимых для обеспечения требуемых технологических и эксплуатационных свойств асфальтобетонам, в РФ в последние годы используются установки для дегазации и модификации серы [8].

Модифицированная сера экологически безопасна при соблюдении температурного режима приготовления асфальтобетонной смеси (при температуре до 160 °С эмиссия сероводорода и диоксида серы отсутствует), а получаемые с ее использованием асфальтобетоны характеризуются более высокими в сравнении с традиционными асфальтобетонами износостойкостью, теплоустойчивостью, трещино-

стойкостью, устойчивостью к колееобразованию и превосходной адгезией вяжущего к щебню [9].

Модификаторы для битумного вяжущего на основе шинной резиновой крошки более 50 лет применяются в разных странах мира для улучшения качества дорожных покрытий [2, 3, 10]. Введение модификаторов в битум или асфальтобетонную смесь на практике осуществляют в широком температурно-временном диапазоне от 140 до 210 °С, а продолжительность процесса может достигать нескольких часов [11]. Условия и эффективность модификации битумов измельченными вулканизатами в значительной степени определяются морфологией поверхности резиновых частиц, их размером и степенью де вулканизации, т.е. зависят от режимов переработки шинной резины.

Использование технологии высокотемпературного сдвигового измельчения в качестве финишной стадии переработки автопокрышек позволяет получать уникальный класс эластичных наполнителей, частицы которых обладают высокими удельной поверхностью и химической активностью в процессе вулканизации [3].

Продукт вторичной переработки резин – модификатор «Полиэпор-Р», основную долю которого составляют частицы активного порошка дискретно де вулканизированной резины (АПДДР) со средним размером 0.1–0.3 мм, можно вводить сухим способом непосредственно в асфальтобетонную смесь в момент ее приготовления. За временной промежуток, когда смесь перемешивается и выгружается для доставки к месту укладки покрытия, происходит последовательная деагломерация данного эластичного наполнителя, сопровождающаяся образованием частиц, размеры которых, как показано в работе [3], составляют 1-2 мкм и менее. При этом образуется резино-битумное вяжущее, одна из основных характеристик которого – это высокая стойкость к образованию трещин.

Экспериментальная часть

В данной работе при изготовлении опытных образцов битумных вяжущих были приготовлены модифицированные вяжущие на основе битума нефтяного дорожного марки БНД 60/90 (ГОСТ 22245) с использованием в качестве наполнителей и модификаторов: минерального порошка марки МП-1 (ГОСТ Р 52129-2003), модифицированной серы марки «Сульфотекс-АБ» (СТО 5718-001-37854292-2012) и модификатора «Полиэпор-Р» (ГОСТ Р 55419-2013, СТО 11101543-006-2015) – активного порошка дискретно де вулканизированной шинной резины (размер частиц менее 0.6 мм, причем содержание частиц с размером менее 0.3 мм – более 50%; удельная поверхность частиц, определяемая по методу БЭТ –

0.45 м²/г), получаемого из несортированных шинных отходов. Сера и АПДДР вводились индивидуально и совместно. Перечень исследованных вяжущих с указанием их состава и режимов их приготовления приведен в табл. 1. Вяжущие были изготовлены в лабораторных условиях путем смешения в верхнеприводной мешалке HB10 DIGITAL (IKA-Werke GmbH & Co. KG, Германия) с винтовыми лопастями со скоростью вращения 600 об/мин в течение 3 мин при температурах 140 и 160 °С.

Анализ образцов вяжущих, содержащих серу, проводили методом оптической микроскопии с помощью тринокулярного микроскопа Micros 5000 (Micros, Австрия), снабженного фотокамерой Nikon e8400.

Испытания усталостной долговечности проводили по методу линейной амплитудной развертки (LAS) в соответствии с ПНСТ 81-2016 «Дороги автомобильные общего пользования. Материалы вяжущие нефтяные битумные. Метод определения усталостных характеристик» на реометре динамического сдвига Smart Pave серии Physica MCR (Anton Paar, Австрия). В качестве измерительной системы была выбрана система пластина-пластина. Диаметр окружности рабочих поверхностей пластин 25 или 8 мм. Устанавливаемый рабочий зазор между пластинами 2 мм. Величина зазора была выбрана исходя из условия, указанного в инструкции к прибору – значение величины зазора между пластинами должно быть, по меньшей мере, в 4 раза больше максимального размера частиц.

Сущность LAS-метода заключается в оценке сопротивления битумного вяжущего разрушению при циклическом нагружении при дискретном увеличении амплитуды деформации сдвига при средней климатической температуре региона эксплуатации асфальтобетонного покрытия согласно методикам ПНСТ 81-2016, АFSHO TP101. Деформация, при которой проводят испытание, увеличивается с каждым шагом на 1% в диапазоне от 1 до 30%. При каждом значении деформации выполняются 100 циклов нагружения при постоянной частоте 10 Гц. По полученным результатам строится график зависимости напряжения от деформации и рассчитывается количество циклов до разрушения при деформациях, которым подвергается асфальтобетонное покрытие: 2.5% («толстые» покрытия) и 5% («тонкие» покрытия).

Результаты и их обсуждение

Для измерения усталостной долговечности образцов, содержащих серу, была разработана методика предварительной подготовки образцов. Это было связано с тем фактом, что сера имеет тенденцию к выкристаллизации из вяжущего [5]. В то же время, при проведении испытаний на реометре динамического сдвига максимальный размер включений в образце не

Таблица 1. Состав модифицированных битумных вяжущих на основе БНД 60/90

№ образца	Шифр вяжущего	Состав, % масс.				Температура смешения, °С (время смешения 3 мин)
		БНД	МП	S	АПДДР	
1	БНД 60/90	100				140
2	МП10, 140	90	10			140
3	АПДДР12.5, 140	87.5			12.5	140
4	АПДДР12.5, 160	87.5			12.5	160
5	АПДДР12.5, 180	87.5			12.5	180
6	S10, 140	90		10		140
7	S20, 140	80		20		140
8	S30, 140	70		30		140
9	S10, 160	90		10		160
10	S20, 160	80		20		160
11	S30, 160	70		30		160
12	АПДДР12.5+S10, 140	77.5		10	12.5 (13.9*)	140
13	АПДДР12.5+S20, 140	67.5		20	12.5 (15.6*)	140
14	АПДДР12.5+S30, 140	57.5		30	12.5 (17.9*)	140

Обозначения: БНД – битум нефтяной дорожный марки БНД 60/90; МП – минеральный порошок марки МП-1; S – сера марки «Сульфотекс-АБ»; АПДДР – активный порошок дискретно девулканизированной шинной резины.
*концентрация АПДДР по отношению к битуму.

должен превышать $\frac{1}{4}$ зазора между пластинами реометра, таким образом, при зазоре 2 мм размер включений не должен быть более 500 мкм. Наличие включений с большими размерами приводит к высокому разбросу определяемых показателей относительного их среднего значения.

При проведении исследований опытных образцов модифицированных вяжущих, содержащих серу, было отмечено появление на поверхности образцов кристаллов серы через 72 ч после их изготовления и хранения при нормальных условиях. Как показали данные оптической микроскопии (рис. 1), самые

большие кристаллы на поверхности образца образуются при содержании серы в вяжущем в количестве 30% мас.: размер кристаллов в образце № 8 в 1.5 раза больше, чем в образце № 7, и в 13.5 раз больше, чем в образце № 6. Таким образом, видно, что размеры кристаллов серы, образующихся на поверхности битумного вяжущего (рис. 1), определяются количеством серы, вводимой в битум. Концентрация серы в битумном вяжущем, при которой на их поверхности были обнаружены кристаллы, составила 8-10% масс.

Для оценки наличия кристаллической серы в объеме образца вяжущие, содержащие 30% серы (образцы № 8 и 14, табл. 1), спустя месяц после их изготовления были подвержены замораживанию в жидком азоте с целью анализа поверхности сколов образцов. На местах сколов кристаллы не были обнаружены. Дальнейшие наблюдения показали, что на поверхности сколов серо-битумных вяжущих кристаллы серы появляются аналогичным образом, приблизительно через 72 ч после формирования новой поверхности образца.

При отработке методики предварительной подготовки образцов для оценки скорости расплавления кристаллов и времени начала последующей кристаллизации, образец модифицированного вяжущего, содержащий 30% мас. серы (см. рис. 2, изображение 1), был подвергнут нагреванию при 120 °С в течение 4 мин (рис. 2, изображения 2 и 3) с последующим охлаждением в воздушной среде до температуры 16 °С (средняя климатическая температура региона эксплуатации асфальтобетонного покрытия согласно методикам ПНСТ 81-2016, AFSHO TP101). Черные

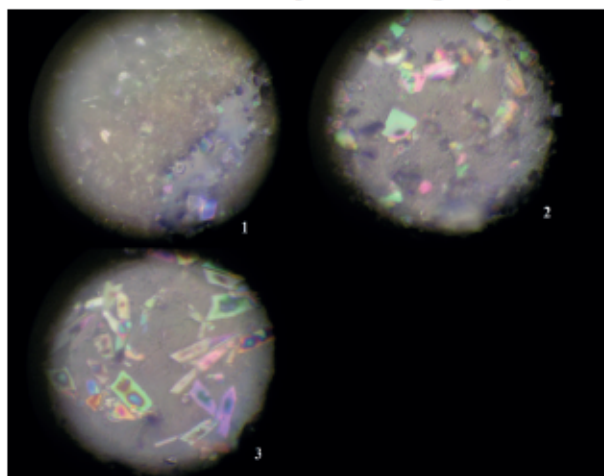


Рис. 1. Микрофотографии поверхности серо-битумных вяжущих:

1 – содержание серы 10%; 2 – содержание серы 20%;
3 – содержание серы 30% мас.
(увеличение $\times 400$, съемка произведена через 7 суток после приготовления образцов).

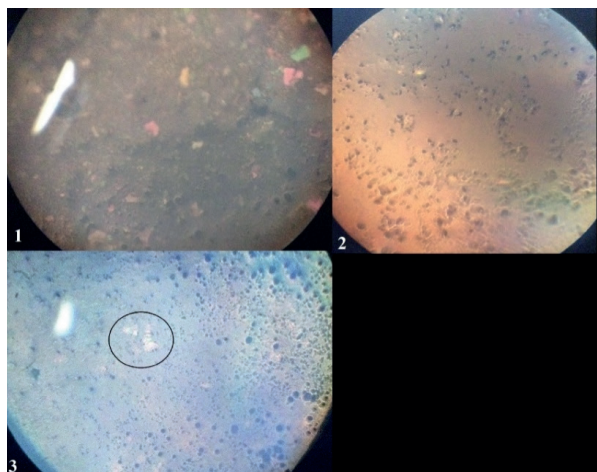


Рис. 2. Микрофотографии поверхности образца вяжущего с серой (№ 8):

1 – до отжига; 2 – через 15 мин после отжига;
3 – 76 мин после отжига (увеличение $\times 400$).

включения на рис. 2 (изображения 2 и 3) – это следы расплавившихся кристаллов.

Было установлено, что кристаллы серы на поверхности образца при температуре 120 °С полностью расплавились в течение 4 мин, и, как демонстрируют данные оптической микроскопии, через 15 мин после начала охлаждения на поверхности вяжущего кристаллов выявлено не было. Образование первых кристаллов серы было отмечено через 76 мин.

Согласно приведенным выше данным, была предложена следующая *методика предварительной подготовки образцов серосодержащих образцов*

модифицированных вяжущих для испытаний на усталостную долговечность. Испытуемый образец помещали между пластинами реометра, предварительно нагретыми до $T = 66$ °С, и в течение 3 мин нагревали до $T = 120$ °С, выдерживали при этой температуре 4 мин, затем в течение 6 мин охлаждали до $T = 16$ °С (температура определения усталостной долговечности). При этой температуре образец термостатировали в течение 20 мин и затем начинали измерения.

В настоящей работе в качестве базовых образцов, с которыми проводили сравнение модифицированных битумных вяжущих, были выбраны: битум БНД 60/90 и вяжущее, содержащее минеральный наполнитель МП10 (соответственно, образцы № 1 и 2, табл. 1).

При проведении усталостных испытаний по ПНСТ 81-2016 на реометре динамического сдвига были получены графические зависимости напряжения сдвига (τ) от деформации сдвига (γ). Был выполнен анализ полученных данных и по формуле $G = \frac{\tau}{\gamma}$

рассчитан модуль сдвига G при разных деформациях сдвига (табл. 2).

Из данных табл. 2 видно, что для базовых и модифицированных образцов вяжущих модуль сдвига битума имеет максимальные значения в области деформаций сдвига 10-15% мас. Введение в битум минерального наполнителя приводит к незначительному снижению модуля сдвига по сравнению с БНД 60/90 при сохранении тенденции к повышению данного показателя с ростом величины деформации.

Таблица 2. Влияние состава модификаторов на модуль сдвига серо-содержащих вяжущих в зависимости от деформации сдвига

№ образца	Шифр вяжущего	Модуль сдвига (Па) при деформации сдвига		
		3%	5%	10%
1	БНД 60/90	154 000	167 000	247 000
2	МП10, 140	129 000	141 000	211 000
3	АПДДР12.5, 140	138 000	153 000	242 000
6	S10, 140	3 500 000	3 600 000	-
7	S20, 140	4 300 000	4 351 000	-
8	S30, 140	6 433 333	6 520 000	-
12	АПДДР12.5+S10, 140	3 260 000	3 310 000	-
13	АПДДР12.5+S20, 140	4 033 333	4 100 000	-
14	АПДДР12.5+S30, 140	5 433 333	5 450 000	-

Модуль сдвига резино-битумного вяжущего ниже модуля битума при деформации сдвига до 10% и мало изменяется в области деформации сдвига 10–20%. Данный показатель для серо-битумного и серо-резино-битумного вяжущего уже при деформации сдвига 3% достигает максимума, незначительно изменяясь в области деформации

сдвига 3–5%, он существенно превосходит G базовых образцов (№ 1-3), достигая значений от $3.5 \cdot 10^6$ до $6.4 \cdot 10^6$ Па.

Данные по усталостной долговечности вяжущих (число циклов до разрушения при деформациях 2.5 и 5%), полученные при испытаниях по ПНСТ 81-2016, приведены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние состава модификаторов на усталостную долговечность образцов вяжущих

№ образца	Шифр вяжущего	Число циклов до разрушения N_f при деформации	
		2.5%	5%
1	БНД 60/90	213 455	12 951
2	МП10, 140	301 705	16 516
3	АПДДР12.5, 140	1 037 140	40 419
4	АПДДР12.5, 160	1 108 588	31 915
5	АПДДР12.5, 180	1 155 195	38 346
6	S10, 140	140 880	10 861
7	S20, 140	179 918	11 834
8	S30, 140	335 161	12 317
9	S10, 160	147 481	9 145
10	S20, 160	194 685	13 141
11	S30, 160	369 006	19 338
12	АПДДР12.5+S10, 140	1 107 641	39 808
13	АПДДР12.5+S20, 140	1 265 644	43 863
14	АПДДР12.5+S30, 140	3 301 351	100 580
15	АПДДР18, 160	3 217 322	82 586

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что введение минерального порошка лишь незначительно улучшает усталостную долговечность базового битума, в то время как введение в битум эластичного наполнителя – АПДДР приводит к приблизительно трехкратному увеличению числа циклов до разрушения для покрытий, подвергающихся деформации 5%, и пятикратному увеличению для покрытий, подвергающихся деформации 2.5%. При этом температура приготовления резино-битумного вяжущего в диапазоне 140–180 °С практически не влияет на его усталостную долговечность.

Усталостная долговечность серо-битумных вяжущих, приготовленных при 140 и 160 °С, несколько уменьшается по сравнению с базовым битумом при содержании серы 10 и 20% мас. При дальнейшем увеличении содержания серы в вяжущем до 30% мас. усталостная долговечность вяжущего возрастает: для образца серо-битумного вяжущего, приготовленного при 160 °С, – приблизительно в 1.6 раза (для покрытий, подвергающихся деформациям 2.5 и 5%) и для образца, приготовленного при 140 °С, – в 1.6 раза (для покрытия, подвергающегося деформации 2.5%). В то же время для образца, приготовленного при 140 °С, не наблюдалось изменения усталостной долговечности по сравнению с базовым битумом для покрытия, подвергающегося деформации 5%.

При изготовлении тройной смеси модифицированного вяжущего, при постоянной концентрации АПДДР – 12.5% мас., введение 10% мас. серы обеспечивает сопоставимый уровень усталостной долговечности в сравнении с резино-битумным вяжущим,

включающим 12.5% мас. резиновой крошки. При увеличении содержания серы в вяжущем до 20% мас. наблюдается тенденция к повышению числа циклов до разрушения при деформациях 2.5 и 5% по сравнению с резино-битумным вяжущим. В тройной системе битум/сера/эластичный наполнитель при концентрации серы 30% мас. усталостная долговечность вяжущего существенно возрастает: в 3.2 раза по сравнению с резино-битумным вяжущим и в 16.5 раз по сравнению с исходным битумом.

Можно предположить, что наблюдаемое увеличение усталостной долговечности обусловлено увеличением концентрации АПДДР по отношению к битуму (для этих трех образцов концентрация АПДДР в битуме составляет 13.8, 15.6 и 17.9% мас., соответственно), а не связано с эффектом взаимодействия серы с компонентами в исследованной тройной системе. В пользу этого свидетельствуют дополнительно проведенные испытания контрольных образцов резинобитума, содержащего 18% АПДДР (см. табл. 3, шифр образца № 15 АПДДР18, 160).

На динамические свойства битумных вяжущих оказывают влияние как концентрация эластичных наполнителей, так и степень их диспергирования в битуме [3]. Улучшение динамических свойств битумных вяжущих при введении измельченных вулканизаторов, получаемых методом высокотемпературного сдвигового измельчения, как следствие, может быть связано с затруднением роста трещин в условиях циклических деформаций, что было отмечено в работе [12] при испытаниях полимерных композиционных материалов с гетерогенной структурой.

Выводы

Исследована усталостная долговечность при температуре 16 °С образцов битума БНД 60/90 и вяжущих на основе того же битума, содержащих добавки минерального порошка, серы и активного порошка дискретно девулканизированной резины. Испытания выполнены на реометре динамического сдвига в соответствии с ПНСТ 81-2016. Разработана и опробована методика предварительной подготовки образцов при исследовании серо-содержащих вяжущих.

Показано, что введение неактивного наполнителя – минерального порошка лишь незначительно улучшает усталостную долговечность базового битума, в то время как введение в битум эластичного наполнителя – АПДДР приводит к приблизительно трехкратному увеличению числа циклов до разрушения при деформации 5% и пятикратному увеличению – при деформации 2.5%. При этом температура

приготовления резино-битумного вяжущего в диапазоне 140–180 °С практически не влияет на его усталостную долговечность.

Показано, что применение серы в составе вяжущего, не оказывая существенного влияния на усталостную стойкость вяжущего, позволяет в тройной системе битум/сера/эластичный наполнитель, во-первых, экономить достаточно дорогой битум, а, во-вторых, за счет снижения общей вязкости асфальтобетонной смеси достигать высоких усталостных характеристик, которые обеспечиваются за счет высокого наполнения битума продуктом вторичной переработки резин – АПДДР.

Научно-исследовательская работа выполнена за счет субсидии, выделенной ИХФ РАН на выполнение государственного задания, тема 0082-2014-0008 «Физико-химия наноструктур, наноматериалов и субмолекулярных соединений. Получение новых наноматериалов», АААА-А17-117040310008-5.

Список литературы:

1. Сагдеева Г.С., Патракова Г.Р. Переработка отходов производства и потребления с использованием их ресурсного потенциала // Вестник Казанского технологического университета. 2014. Т. 17. № 6. С. 194–198.
2. Li B., Wang J., Cao G., Wang C., Yang X. Influence mechanism of crumb rubber characteristics on high-temperature performance for rubber modified asphalt binder // J. Basic Sci. and Eng. 2017. V. 25. № 2. P. 347–355.
3. Nikolskii V.G., Dudareva T.V., Krasotkina I.A., Zvereva U.G., Bekeshev V.G., Rochev V.Y., Kaplan A.M., Chekunaev N.I., Vnukova L.V., Styrikovich N.M., Gordeeva I.V. Development and properties of new nanomodifiers for road pavement // Russ. J. Phys. Chem. B. 2014. V. 8. № 4. P. 577–583.
4. An alternative asphalt binder, sulfur-extended asphalt (SEA). // US Department of Transportation Federal Highway Administration. FHWA-HIF-12-037. 13 p.
5. Kennepohl G., Logan A., Bean D.C. Conventional paving mixes with sulphur asphalt binders. // J. Proceed. Ass. Asphalt Paving Technologists. 1975. V. 44. P. 485–518.
6. Burgess R.A., Deme I. Sulfur in asphalt paving mixes // J. Am. Chem. Soc. 1974. V. 140. P. 85–101.
7. Бродский С.А., Кондаков А.В. Перспективы федеральной минерально-сырьевой базы новой подотрасли промышленности – серных строительных композитов // Современные производительные силы. 2013. № 3. С. 82–96
8. Васильев Ю.Э., Мотин Н.В., Шубин А.Н. Инновационные экологически чистые серосодержащие композиционные материалы для транспортного

References:

1. Sagdeyeva G.S., Patrakova G.R. Recycling of production and consumption wastes using their resource potential // Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta (Bulletin of Kazan Technological University). 2014. V. 17. № 6. P. 194–198 (in Russ.).
2. Li B., Wang J., Cao G., Wang C., Yang X. Influence mechanism of crumb rubber characteristics on high-temperature performance for rubber modified asphalt binder // J. Basic Sci. and Eng. 2017. V. 25. № 2. P. 347–355.
3. Nikolskii V.G., Dudareva T.V., Krasotkina I.A., Zvereva U.G., Bekeshev V.G., Rochev V.Y., Kaplan A.M., Chekunaev N.I., Vnukova L.V., Styrikovich N.M., Gordeeva I.V. Development and properties of new nanomodifiers for road pavement // Russ. J. Phys. Chem. B. 2014. V. 8. № 4. P. 577–583.
4. An alternative asphalt binder, sulfur-extended asphalt (SEA). // US Department of Transportation Federal Highway Administration. FHWA-HIF-12-037. 13 p.
5. Kennepohl G., Logan A., Bean D.C. Conventional paving mixes with sulphur asphalt binders. // J. Proceed. Ass. Asphalt Paving Technologists. 1975. V. 44. P. 485–518.
6. Burgess R.A., Deme I. Sulfur in asphalt paving mixes // J. Am. Chem. Soc. 1974. V. 140. P. 85–101.
7. Brodskiy S.A., Kondakov A.V. Prospects for the formation of the mineral resource base of the new sub-branch – sulfur construction composites // Sovremennyye proizvoditelnyye sily (Contemporary Productive Forces). 2013. № 3. P. 82–96 (in Russ.).
8. Vasil'ev Y.E., Motin N.V., Shubin A.N. Innovative environmentally friendly sulfur-containing composite materials for transport construction. //

строительства // Промышленное и гражданское строительство. 2015. № 12. С. 8–13.

9. Андронов С.Ю., Васильев Ю.Э., Тимохин Д.К., Репин А.М., Репина О.В., Талалай В.В. Производство и применение сероасфальтобетонных композиционных покрытий на автомобильных дорогах и мостах // Интернет-журнал «Науковедение». 2016. Т. 8. № 3. <http://naukovedenie.ru / PDF / 104TVN316.pdf> (доступ свободный). Загл. с экрана. Яз. рус., англ.

10. Morrison G.R., Hesp S.A.M. A new look at rubber-modified asphalt binders // J. Mater. Sci. 1995. V. 30. № 10. P. 2584–2590.

11. Way G.B., Kaloush K.E., Biligiri K.P. Asphalt-rubber standard practice guide. Rubber Pavements Association, 2012. 107 p.

12. Кулезнев В.Н. Смеси полимеров. М.: Химия, 1980. 304 с.

Promyshlennoe i grazhdanskoe stroitelstvo (Industrial and Civil Engineering). 2015. № 12. P. 8-13 (in Russ.).

9. Andronov S.Yu., Vasil'ev Yu.EH., Timohin D.K., Repin A.M., Repina O.V., Talalaj V.V. Production and application the seroasfaltobetonnykh of composite coverings on highways and bridges // Internet-zhurnal «Naukovedenie» (Scientific open access journal «Naukovedenie»). 2016. V 8. № 3. <http://naukovedenie.ru / PDF / 104TVN316.pdf> (in Russ.).

10. Morrison G.R., Hesp S.A.M. A new look at rubber-modified asphalt binders // J. Mater. Sci. 1995. V. 30. № 10. P. 2584–2590.

11. Way G.B., Kaloush K.E., Biligiri K.P. Asphalt-rubber standard practice guide. Rubber Pavements Association, 2012. 107 p.

12. Kuleznev V.N. Polymer blends. Moscow: Khimiya Publ., 1980. 304 p. (in Russ.)

Об авторах:

Фролов Иван Алексеевич, аспирант кафедры химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Дударева Татьяна Владимировна, старший научный сотрудник, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (119991, Москва, ул. Косыгина, 4). ResearcherID E-6535-2014

Красоткина Ирина Александровна, старший научный сотрудник, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (119991, Москва, ул. Косыгина, 4).

Никольский Вадим Геннадиевич, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией физико-химии высокодисперсных материалов, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук (119991, Москва, ул. Косыгина, 4).

Люсова Людмила Ромуальдовна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Наумова Юлия Анатольевна, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии переработки эластомеров им. Ф.Ф. Кошелева, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). ResearcherID C-1077-2018.

About the authors:

Ivan A. Frolov, Postgraduate Student of the F.F. Koshelev Chair of Chemistry and Processing Technology of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Uliana G. Zvereva, Junior Researcher, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina St., Moscow, 119991, Russia). ResearcherID E-6535-2014.

Tatyana V. Dudareva, Senior Researcher, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina St., Moscow, 119991, Russia).

Irina A. Krasotkina, Senior Researcher, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina St., Moscow, 119991, Russia). ResearcherID 6505759985.

Vadim G. Nikolskiy, Ph.D. (Phys.-Math.), Head of Laboratory of Physical Chemistry of Highly Dispersed Materials, N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina St., Moscow, 119991, Russia).

Ludmila R. Lyusova, Dr.Sc. (Chemistry), Professor, Head of the F.F. Koshelev Chair of Chemistry and Processing Technology of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Yulia A. Naumova, Dr.Sc. (Chemistry), Professor of the F.F. Koshelev Chair of Chemistry and Processing Technology of Elastomers, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia). ResearcherID C-1077-2018.

АНАЛИЗ ИНСЕКТИЦИДНЫХ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФИПРОНИЛ, МЕТОДОМ ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ВЭЖХ

Л.А. Носикова¹, А.Н. Кочетов^{2,@}

¹Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН (ИФХЭ), Москва 119991, Россия

²ГУП «Московский городской центр дезинфекции», Москва 119337, Россия

@Автор для переписки, e-mail: kochchem@mail.ru

Рассмотрено определение фипронила методом обращено-фазовой ВЭЖХ в изократическом режиме с ультрафиолетовым детектированием при 280 нм. Проведен анализ инсектицидных гелей, содержащих фипронил и смесь фипронила с хлорпирифосом. Рассмотрены возможность и целесообразность определения изомерного состава фипронила. Установлены условия проведения экстракционного извлечения, включая дополнительную обработку ультразвуком, инсектицидов из гелевых матриц, содержащих пищевые аттрактанты. Выработанный режим экстракционного извлечения действующих веществ (фипронила и хлорпирифоса) базируется на предпочтительной гомогенизации образца геля минимальным количеством воды с последующей экстракцией изопропанолом при подкислении уксусной кислотой. Предложенная схема отличается от реализуемой ранее экстракции хлороформом осуществлением стадии пробоподготовки. Однако именно при этих условиях удается для гелеобразной матрицы добиться высокой степени однородности образца, при этом предотвратить протекание возможного гидролиза целевых компонентов. Выбранные условия хорошо сочетаются с полярностью подвижной фазы при непосредственно разделении. Подобраны режимы хроматографирования, позволяющие идентифицировать титульное соединение в реальных инсектицидных средствах без наложения сигналов от других экстрагируемых компонентов с использованием тривиальных неподвижных фаз. Рассматривается возможность и целесообразность проведения хроматографического анализа с целью определения оптических изомеров титульного соединения, обладающих различной инсектицидной активностью. Оптимальный диапазон концентраций определения фипронила в рабочих растворах составляет от 0.005 до 0.15 мг/мл (для хлорпирифоса от 0.002 до 0.15 мг/мл). Предел определения субстанции в рабочих растворах/смывах составляет 0.0005 мг/мл.

Ключевые слова: инсектициды, фипронил, хлорпирифос, изомеры, обращено-фазовая ВЭЖХ, «pest control», гелеобразные инсектицидные средства.

ANALYSIS OF INSECTICIDE GELS CONTAINING FIPRONIL BY RP HPLC

L.A. Nosikova¹, A.N. Kochetov^{2,@}

¹A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS), Moscow 119991, Russia

²Moscow City Center for Disinfection, Moscow 119337, Russia

@Corresponding author e-mail: kochchem@mail.ru

The article considers fipronil determination by the method of RP HPLC in isocratic mode with ultraviolet detection at 280 nm. The analysis of insecticidal gels containing fipronil and fipronil mixture with chlorpyrifos was carried out. The possibility and expediency of determining the isomeric composition of fipronil were considered. The conditions for carrying out extraction of insecticides from gel matrices containing food attractive, including additional processing by ultrasound, were determined. The developed mode of extraction of active ingredients (fipronil and chlorpyrifos) is based on the preferred homogenization of the gel sample with a minimum amount of water followed by extraction with isopropanol acidified with acetic acid. The proposed scheme differs from the previously realized chloroform extraction by the stage of sample preparation. However, under these conditions in case of the gel matrix it is possible to achieve a high degree of homogeneity of the sample and to prevent possible hydrolysis of the target components. At the same time, the selected conditions are well combined with the polarity of the mobile phase upon direct separation. Selected chromatography modes allow identifying the title compound in real insecticides without overlapping signals from other extractable components using the trivial stationary phases. The possibility and expediency of carrying out chromatographic analysis to determine the optical isomers of the title compounds with different insecticidal activity have been considered. The optimal concentration range of fipronil determination in the working solution is from 0.005 to 0.15 mg/ml (chlorpyrifos, from 0.002 to 0.15 mg/ml). The limit of determination of substance in the working solution/swabs is 0.0005 mg/ml.

Keywords: insecticides, fipronil, chlorpyrifos, isomers, RP-HPLC, pest control, gel insecticidal agents.

Введение

Первые средства импортного производства, содержащие фипронил, появились в России на рубеже 2000-х годов [1, 2]. Эти препаративные формы обладали высокой активностью и так называемым «вторичным эффектом», отсутствующим у инсектицидных средств на основе других действующих веществ [2, 3]. Фипронил является одним из самых мощных инсектицидных веществ по сравнению с другими группами инсектицидов при топикальном нанесении на насекомых [4–6]. Долгое время титульное производное ряда фенилпиразолов было защищено международными патентами, однако недобросовестные участники рынка инсектицидных услуг стали его применять в своих композициях в качестве высокоэффективной добавки (синергиста) до того, как первые субстанции китайского производства были официально зарегистрированы и разрешены к использованию на территории РФ, начиная с 2005 года [3, 7]. Это, в свою очередь, спровоцировало повышенный интерес к данному веществу [8] и потребовало выработки общих рекомендаций по его анализу [9]. Используемую для анализа фипронила комбинацию тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии, а также метод ГЖХ на насадочной колонке (время удерживания 1 мин) [9, 10] сложно отнести к современным, тем не менее они позволяли идентифицировать и выявлять несоответствия в продукции на протяжении длительного времени. В действующем руководстве¹ указывается лишь метод

определения в продукции фипронила – ВЭЖХ, однако, конкретные ориентиры, которые могли бы стать базисными при разработке методик, в данном документе не приводятся. Вместе с тем, на настоящем этапе, у отечественных производителей возникают вопросы к качеству ввозимых в страну импортных субстанций [11]. Только на одном сайте представлены коммерческие предложения данного инсектицида от более чем двухсот поставщиков, большая часть которых – из Китая².

Необходимо учитывать тот факт, что субстанция фипронил является смесью оптических изомеров (*S*- и *R*-формы). Следовало бы ожидать значительной разницы в биологической эффективности изомерных форм по аналогии с другими синтетическими инсектицидами [12, 13], однако, эта разница не оказывается решающей: оптическая *S*-форма субстанции фипронил отличается по активности не более, чем в полтора раза, причем наблюдается как разнонаправленная динамика по скорости действия, так и разброс по эффективности в зависимости от видовой принадлежности насекомых [14, 15]. Последнее обстоятельство не останавливает исследователей в поисках способов увеличения эффективности данной субстанции за счет получения модификаций, которые бы обладали улучшенными характеристиками. Результатом этого поиска явился целый массив данных по выделению и изучению кристаллических полиморфных модификаций и аморфных форм фипронила [16–19].

Подходы к аналитическому определению титульной субстанции в объектах окружающей среды

¹Р 4.2.2643-10 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. С. 52–86.

²Реестр поставщиков субстанции фипронил [Электронный ресурс]. Режим доступа http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGN_EN.aspx?CBNumber=CB7461570&ProvID=36 (дата обращения 09.06.2017).

предъявляют высокие требования к аналитическому оборудованию. Используются такие методы как газовая хроматография (электронно-захватное [20, 21] и масс-спектрометрическое [21–23] детектирование) и тандемная высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС/МС) [24]. Безусловно, с помощью приведенных в работах методических подходов можно смоделировать стартовые условия анализа титульной субстанции в дезинсекционных средствах, однако использующееся при этом оборудование/режимы не доступны большинству профильных лабораторий.

Целью данной работы стал подбор экстракционных условий извлечения фипронила из гелевых матриц (описанный ранее способ экстракции хлороформом [9] не подходит для реализации аналитической стадии анализа методом ОФ ВЭЖХ) и адаптация методик [12, 25], отвечающих официальным рекомендациям (см. сноску 1), к условиям анализа гелеобразных инсектицидных средств.

Материалы и методы

Для проведения исследований использовали следующие аналитические стандарты: «Фипронил» 97.3% (ГСО 8629-2004, НПК «Блок-1», Россия) и «Хлорпирифос» 99.7% (ГСО 7418-97, НПК «Блок-1», Россия).

Изопропанол (х. ч., ГОСТ 18300-87), хлороформ (х. ч., ТУ 6-09-06-4263), ацетон (для хроматографии ТУ СОМР 2-044-96), уксусная кислота (х. ч., ГОСТ 61-75), вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72), ацетонитрил (для ВЭЖХ, «Ranгас», Испания) использовались без предварительной очистки.

Проведение ВЭЖХ в сочетании с УФ-детектированием осуществляли на хроматографе «Waters 490» (Waters Ltd., Watford, UK), оснащенном насосом Altex модели 110A, инжектором «Rheodyne» с объемом петли 20 мкл, УФ-детектором модели 490 с переменной длиной волны. Использовали две колонки из нержавеющей стали: Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), зернение 5 мкм, 4.0x150 мм и Reprosil ODS-A, зернение 5 мкм, 4.6x150 мм («Элсико», Россия). Подвижную фазу предварительно дегазировали при помощи ультразвуковой установки, скорость потока 0.5 мл/мин, соотношение компонентов указано в подписи к рис. 1, 2. Детектирование осуществляли при 280 нм (температура комнатная). Запись хроматограмм проводили с помощью программы «Мульти-хром» (Ampersand Ltd. версия 1.52i, Россия).

В процессе работы готовили премиксы анализируемых субстанций в хлороформе с концентрациями 5–10 мг/мл. Разбавлением премиксов изопропанолом до концентраций 0.02–0.30 мг/мл удалось получить

стабильные рабочие растворы (хранение 3 месяца в холодильнике при температуре 2–6 °С) для аналитического определения методом ОФ ВЭЖХ с широким охватом полярностей подвижной фазы. Растворы с концентрациями ниже 0.02 мг/мл готовили непосредственно перед использованием.

В процессе исследования были проверены на содержание инсектицидных субстанций следующие средства: «Дохлокс» (ООО «Азурит Люкс», Россия) и «Ловушка для тараканов «Пруссак-OFF» (ООО «Серверк», Россия).

Определение действующих веществ (фипронил, хлорпирифос) в средствах осуществляли следующим образом: помещали в коническую колбу (100 см³) 1.5–2.5 г тестируемой композиции (взвешенной с точностью до второго знака после запятой), далее прибавляли 10 см³ дистиллированной воды и перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре до полной гомогенизации образца (0.25 ч). К суспензии прибавляли 40 см³ изопропилового спирта и 0.1 см³ ледяной уксусной кислоты, после чего продолжали перемешивание в течение 3 ч. Экстракт фильтровали через бумажный фильтр (белая лента) и хроматографировали. Альтернативно проводили экстракцию другими растворителями (табл. 1).

Для установления возможного влияния ультразвуковой обработки на полноту извлечения компонентов аликвоты экстрактов после перемешивания на магнитной мешалке помещали на 0.15 ч в ультразвуковую установку, а затем отфильтровывали и хроматографировали.

Результаты и их обсуждение

Экстракционное извлечение из гелеобразных пищевых матриц инсектицидных средств, как показали исследования, отвечает общим закономерностям, выявленным при извлечении родентицидных субстанций из пищевых матриц [26, 27], но не соответствует рекомендациям, выработанным при извлечении из гелевых матриц дезинфицирующих средств [28, 29]. Особенность проведения экстракции связана со спецификой метода ОФ ВЭЖХ, а также наличием в инсектицидных и дератизационных средствах «пищевой нагрузки», усиливающей аттрактантные свойства, но существенно усложняющей проведение экстракции.

Полученные нами данные (табл. 1) подтверждают низкое извлечение фипронила/хлорпирифоса для некоторых экстракционных систем (ацетон, изопропанол, подкисленная элюирующая смесь на основе ацетонитрила и воды). Однако при проведении экстракции системами на основе подкисленных водных растворов изопропанола из тех же исследуе-

Таблица 1. Результаты исследования промышленных образцов гелеобразных инсектицидных средств, содержащих фипронил

Матрица (название инсектицид- ного средства)	Субстанция	Содержание в исх. средстве (нормативное значение), % масс.	Экстрагент	Обнаружено, % масс.
«Дохлокс»	фипронил	0.050±0.010	Ацетон	0.028±0.002
			Изопропанол	0.029±0.002
			Изопропанол – H ₂ O – CH ₃ COOH (40 : 10 : 0.1)	0.048±0.003
			CH ₃ CN – H ₂ O – CH ₃ COOH (60 : 40 : 0.2)	0.027±0.002
«Ловушка для тараканов «Пруссак-OFF»	фипронил	0.050±0.010	Ацетон	0.019±0.001
	хлорпирифос	0.50±0.10		0.34±0.02
	фипронил	0.050±0.010	Изопропанол	0.025±0.002
	хлорпирифос	0.50±0.10		0.39±0.02
	фипронил	0.050±0.010	Изопропанол – H ₂ O – CH ₃ COOH (40 : 10 : 0.1)	0.044±0.003
	хлорпирифос	0.50±0.10		0.43±0.03

мых образцов были определены действующие вещества в количествах, соответствующих нормативным требованиям к исследуемым средствам (табл. 1). Данный эффект был вызван, возможно, тем, что определяемые вещества связываются с пищевыми компонентами матрицы.

Таким образом, при химико-аналитическом исследовании гелевых инсектицидных средств на основе пищевых наполнителей экстракцию оптимально проводить следующим путем: к 1.5-2.5 г навески средства приливают 10 см³ дистиллированной воды и перемешивают смесь до гомогенизации. Полученный раствор разбавляют (при подкислении) изопропанолом до концентраций не менее 80%. Подобный подход позволяет добиться высокой степени гомогенизации исследованных образцов в процессе экстракции и способствует разрушению возможных конъюгатов/адсорбентов определяемых инсектицидов – по аналогии с денатурацией белков, связывающих антикоагулянтные родентициды 4-гидроксикумаринового ряда [16, 27]. Примечательно, что этот эффект наблюдается на инсектицидах разных групп: фенилпиразола (фипронил) и тиоФОСов (хлорпирифос), содержание которых в анализах различается на порядок.

В этой связи возникают вопросы к ранее выработанным рекомендациям анализа инсектицидных препаратов (в частности, гелей), по которым экстрагирование осуществлялось хлороформом из водных суспензий средств с последующим концентрированием хлороформенного экстракта на роторном испарителе и растворением в минимальном объеме хлороформа [9]. Необходимо отметить, что

предлагаемый метод экстрагирования более трудоемок, а получаемый таким образом экстракт не соответствует полярности обращенно-фазовых элюирующих систем на основе ацетонитрила и воды, при этом глубина протекания экстракционного извлечения оставляет вопросы.

Отдельно стоит остановиться на подборе режимов хроматографирования. Традиционно нормально-фазовые режимы находят применение для препаративных целей, чему в большей степени способствует использование специфических хиральных фаз, тогда как обращенно-фазовые режимы предпочтительно используются непосредственно в аналитической практике. Наиболее тонким моментом в анализе субстанции фипронил является определение оптических изомеров. Исходя из общих представлений, в обращенно-фазовом режиме на исследуемых стационарных фазах последним должен элюироваться более гидрофобный компонент, однако, какой из оптических изомеров обладает большей липофильностью, предсказать проблематично, в том числе и по причине сложности выделения доминирующего механизма сорбции. Безусловно, можно оценивать гидрофобность изомеров расчетными методами, например, при помощи программных продуктов на базе ACD/Percepta (Польша) [30], однако точность подобных инкрементных схем может вызывать большие вопросы при описании именно оптических изомеров.

Проблема разделения оптических изомеров фипронила решается в нормально-фазовых режимах при помощи хиральных стационарных фаз в полупрепаративном варианте [14, 15]. Этот процесс

можно адаптировать к реализации в аналитическом режиме при осуществлении 2D-хроматографического разделения [32], однако стоимость и целесообразность такого определения не сопоставимы. Определение изомеров титульной субстанции на ахиральной колонке [12] не только не обеспечивает приемлемого разделения при варьировании условий хроматографирования, но и, в случае удачного разделения, не позволяет провести корректное отнесение сигналов на хроматограмме к оптическим (*S* и *R*) изомерам без дополнительного оборудования (детектора кругового дихроизма), поскольку в литературе недостаточно сведений о характере удерживания изомеров веществ данного класса. Стоит отметить, что оптическую чистоту в случае полупрепаративного разделения авторы определяли на основании данных РСА при изучении выделенных кристаллических фаз [14, 15].

При сравнении хроматографических данных, полученных в обращенно-фазовом режиме на 250 мм-

колонке при анализе проб из объектов окружающей среды на содержание фипронила [25], и наших данных, полученных при использовании более тривиальных 150 мм-колонок, можно констатировать примерно одинаковую эффективность. При этом использование более современной Reprosil ODS-A фазы обеспечивает чуть больший запас по варьированию условий хроматографического разделения (времена удерживания фипронила ок. 5.5 мин и ок. 8.3 мин для Сепарон SGX C18 Супер (RP-S) и Reprosil ODS-A фаз соответственно, см. рис. 1, 2). Отметим, что при выбранной в исследовании полярности стало возможным осуществлять одновременное определение другого инсектицида – хлорпирифоса (рис. 2А), для которого при используемой длине волны детектирования 280 нм (соответствует максимуму поглощения фипронила $\lambda_{\text{max}} = 280$ нм, $\epsilon^{280} = 6800$ л/(моль·см) [9]) спектральные характеристики лишь на 20% ниже [32] по сравнению с максимальными значениями ($\lambda_{\text{max}} = 290$ нм, $\epsilon^{290} = 5600$ л/(моль·см) [33]).

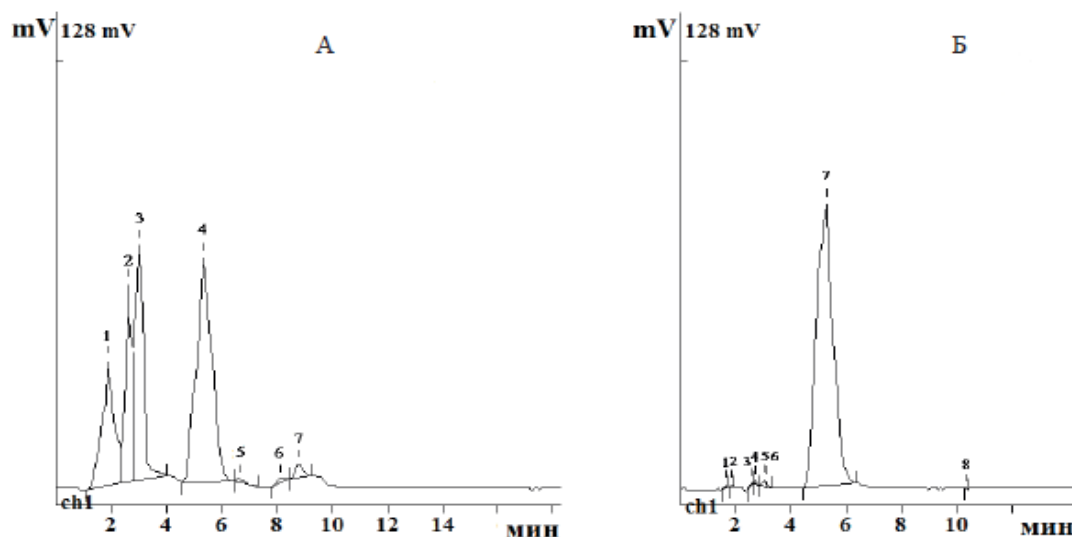


Рис. 1. Хроматограммы растворов экстракта (изопропанол – H_2O – CH_3COOH , 40 : 10 : 0.1) из инсектицидного средства «Дохлокс» 50 мг/мл (А) и стандартного раствора фипронила 0.114 мг/мл из ГСО (Б). Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), 5 мкм. Система CH_3CN – H_2O (60 : 40); $\lambda = 280$ нм; 0.5 мл/мин.

Дополнительно при анализе экспериментальных данных в выбранных условиях были установлены оптимальные диапазоны определения концентраций фипронила и хлорпирифоса, составляющие от 0.005 до 0.15 мг/мл и от 0.002 до 0.15 мг/мл соответственно, при этом предел детектирования титульной субстанции в рабочих растворах/смывах составляет 0.0005 мг/мл.

При проведении дополнительной ультразвуковой обработки аликвот экстрактов результаты статистически не отличались от значений, полученных без обработки ультразвуком.

Необходимо отметить, что при хроматографировании на колонке, заполненной Reprosil ODS-A, наблюдается дублирование сигналов как на хроматограмме экстракта, так и стандартного растворов (рис. 2А, Б), отсутствующее, например, при разделении на более длинной колонке (250 мм), правда, с большим зернением сорбента 10 мкм [25], при схожих типах привитых фаз. Однако связывать этот эффект с наличием оптических изомеров и тем более пытаться интерпретировать эти изомеры крайне рискованно.

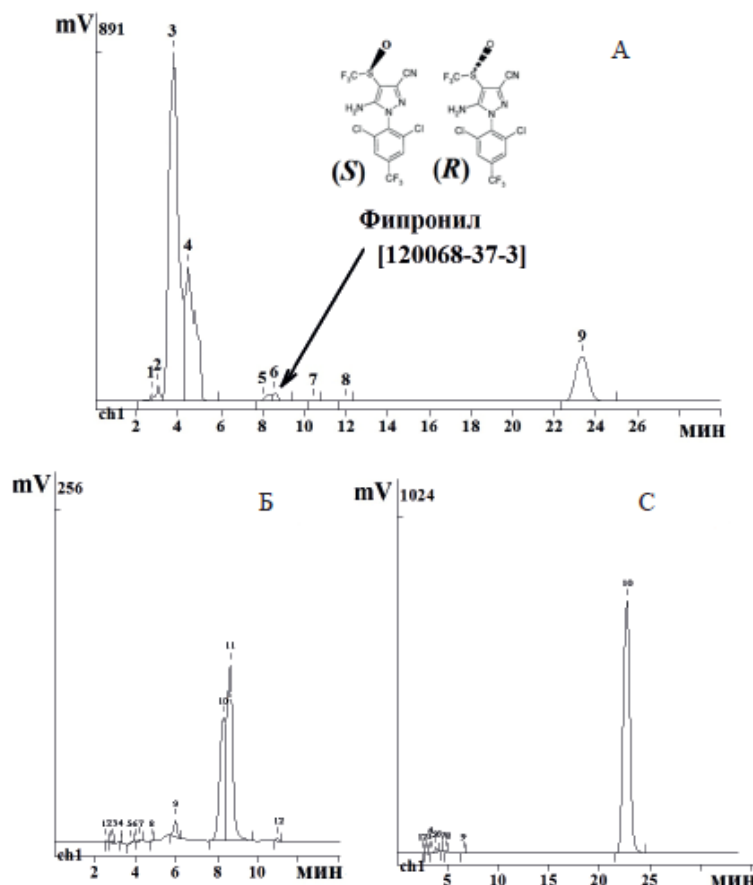


Рис. 2. Хроматограммы растворов экстракта (изопропанол – H_2O – CH_3COOH , 40 : 10 : 0.1) из инсектицидного средства «Ловушка для тараканов «Пруссак-OFF» 33 мг/мл (А); стандартного раствора фипронила 0.114 мг/мл из ГСО (Б) и стандартного раствора хлорпирифоса 0.96 мг/мл из ГСО (С). Колонка 4.6×150 мм Reprosil ODS-A, 5 мкм. Система CH_3CN – H_2O – CH_3COOH (70 : 30 : 1); $\lambda = 280$ нм; 0.5 мл/мин.

Заключение

При рассмотрении вариантов определения фипронила на тривиальных стационарных фазах в обращенно-фазовом режиме при градиентном элюировании были подобраны оптимальные составы подвижных фаз (табл. 1), позволяющие идентифицировать титульное соединение в реальных инсектицидных средствах без наложения сигналов от других экстрагируемых компонентов (гелеобразователей,

пищевых привлекателей и др.). Были выработаны режимы экстракционного извлечения инсектицидов (фипронила и хлорпирифоса), базирующиеся на предпочтительной гомогенизации образца минимальным количеством воды с последующей экстракцией изопропанолом при подкислении (в целях предотвращения возможного гидролиза целевых компонентов), а также установлены оптимальные диапазоны определения субстанций и пределы определения в рабочих растворах/смывах.

Список литературы:

1. Рославцева С.А. Пути преодоления и предотвращения развития резистентности синантропных тараканов к инсектицидам // Пест-Менеджмент (РЭТ-Инфо). 1999. № 1. С. 5–7.
2. Рославцева С.А. Резистентность синантропных тараканов к инсектицидам и применение препаратов, содержащих авермектины или фипронил // Дезинфекционное дело. 2000. № 2. С. 46–49.

References:

1. Roslavitseva S.A. Ways to overcome and prevent resistance development of commensal cockroaches to insecticides // Pest-Menedzhment (RET-Info) (Pest Management (RAT-Info)). 1999. № 1. P. 5–7. (in Russ.).
2. Roslavitseva S.A. Resistance of commensal cockroaches to insecticides and applying products containing fipronil or avermectins // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs). 2000. № 2. P. 46–49. (in Russ.).

3. Костина М.Н., Мальцева М.М., Новикова Э.А., Лопатина Ю.В. Перспективы создания препаративных форм для профессиональных обработок на основе новых зарегистрированных субстанций // Дезинфекционное дело. 2005. № 3. С. 44–47.
4. Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Баканова Е.И., Алексеев М.А., Ибрагимхалилова И.В. Чувствительность лабораторной расы рыжих тараканов *Blattella germanica* (L.) к инсектицидам // Дезинфекционное дело. 2005. № 3. С. 58–62.
5. Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Ибрагимхалилова И.В., Баканова Е.И., Алексеев М.А. Чувствительность лабораторных культур комнатных мух *Musca domestica* L. к инсектицидам // Дезинфекционное дело. 2007. № 2. С. 42–47.
6. Еремина О.Ю., Олифер В.В., Рославцева С.А., Бендрисева С.Н. Исследование резистентности рыжих тараканов к инсектицидам из различных классов топикальным методом // Дезинфекционное дело. 2015. № 3. С. 40–45.
7. Махнева Т.В., Чепко В.И., Захарченко А.В., Чижов А.И., Дубинский Д.Ю., Рябов В.В., Коломников Г.И., Кудрявцева Е.Е., Ильин И.Ю., Тополянский Б.Е., Новиков В.С., Помогаева Л.С., Куршин Д.А., Сусло М.А., Чуев И.П. Вклад отечественных производителей средств дезинфекции, дезинсекции и дератизации в развитие дезинфекционного дела в Российской Федерации // Дезинфекционное дело. 2006. № 3. С. 17–22.
8. Крейнгольд С.У. Источники информации о дезинфекционных средствах // Дезинфекционное дело. 2003. № 3. С. 24–28.
9. Крейнгольд С.У., Шестаков К.А. Определение 0.02-0.1% фипронила в инсектицидных гелях методами газовой, тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии // Дезинфекционное дело. 2002. № 3. С. 47–48.
10. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. М.: Экспресспринт, 2002. 156 с.
11. Махнева Т.В. Барьеры на пути развития дезинфекционного рынка // Дезинфекционное дело. 2016. № 4. С. 51–55.
12. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Возможности установления изомерного состава действующих веществ в инсектицидных композициях // Дезинфекционное дело. 2016. № 1. С. 44–56.
13. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Установление изомерного состава инсектицидной субстанции циперметрин методом обращенно-фазовой ВЭЖХ // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 1. С. 76–82.
14. Teicher H.B., Kofoed-Hansen B., Jacobsen N. Insecticidal activity of the enantiomers of fipronil // Pest Management Science. 2003. V. 59. P. 1273–1275.
3. Kostina M.N., Maltseva M.M., Novikova E.A., Lopatina Yu.V. Development of new preparative forms for professional disinfection produced at the basis of new registered substances // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2005. № 3. P. 44–47. (in Russ.).
4. Roslavitseva S.A., Eremina O.Yu., Ibragimkhalilova I.V., Bakanova E.I., Alekseev M.A. Baseline susceptibility of laboratory strain of german cockroach, *Blattella germanica* L., to insecticides // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2005. № 3. P. 58–62. (in Russ.).
5. Roslavitseva S.A., Eremina O.Yu., Ibragimkhalilova I.V., Bakanova E.I., Alekseev M.A. Baseline susceptibility of laboratory strains of houseflies, *Musca domestica* L., to insecticides // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2007. № 2. P. 42–47. (in Russ.).
6. Eremina O.Yu., Olifer V.V., Roslavitseva S.A., Bendrysheva S.N. Resistance investigation of croton bugs (*Blattella germanica* L.) to insecticides from different classes by topic method // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2015. № 3. P. 40–45. (in Russ.).
7. Makhneva T.V., Chepko V.I., Zakharchenko A.V., Chizhov A.I., Dubinski D.Yu., Ryabov V.V., Kolomnikov G.I., Kudryavtseva E.E., Ilyin I.Yu., Topolyanski B.E., Novikov V.S., Pomogaeva L.S., Kurshin D.A., Suslo M.A., Chuev I.P. Deposit of producers means of disinfection, disinsection and deratization in development of disinfection means of Russian Federation // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection Affairs). 2006. № 3. P. 17–22. (in Russ.).
8. Kreyngold S.U. Information sources on disinfection means // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2003. № 3. P. 24–28. (in Russ.).
9. Kreyngold S.U., Shestakov K.A. Determination 0.2-0.1% of fipronil in insecticide gels by gas-chromatographic, thin layer chromatographic and spectrophotometric methods // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2002. № 3. P. 47–48. (in Russ.).
10. Kreyngold S.U. A practical guide to chemical analysis disinfection drugs. Moscow: Ekspressprint Publ., 2002. 156 p. (in Russ.).
11. Makhneva T.V. Barriers on the way of development of the disinfection market // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2016. № 4. P. 51–55. (in Russ.).
12. Nosikova L.A., Kochetov A.N. The possibility of establishing isomeric composition of active substances in insecticide compositions // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs). 2016. № 1. P. 44–56. (in Russ.).
13. Nosikova L.A., Kochetov A.N. Establishment of isomeric composition of insecticidal cipermethrin substance by RP-HPLC // Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2017. V. 12. № 1. P. 76–82. (in Russ.).
14. Teicher H.B., Kofoed-Hansen B., Jacobsen N.

15. Хьюбер С.К. Композиция энантиомеров 5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-фенил)-4-трифторметилсульфинилпиразола: пат. 2241331 Рос. Федерация. № 2001130762/15, заявл. 12.04.2000; опубл. 10.12.2004, Бюл. № 34. 20 с.
16. Saxell H.E., Erk P., Taranta C., Kröhl T., Cox G., Sukopp M., Scherer S., Ojala A., Desiraju G.R., Banerjee R., Bhatt P.M. Crystalline modification of fipronil: pat. 8383664B2 USA, № 12/514087, appl. 05.11.2007, publ. 26.02.2013, 29 p.
17. Tang R., Zhong P., Lin Q., Hu M., Shi Q. Crystal structure of 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(trifluoromethylsulfanyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile // *Acta Cryst.* 2005. V. 61E. o4374–o4375.
18. Saxell H.E., Erk P., Taranta C., Kröhl T., Cox G., Sukopp M., Desiraju G.R., Banerjee R., Bhatt P.M. Crystalline modification of fipronil: pat. 8188136B2 USA, № 12/513915, appl. 05.11.2007, publ. 29.05.2012, 29 p.
19. Zamir S. Polymorphs and amorphous forms of 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile: pat. 8440709B2 USA, № 12/097615, appl. 14.12.2006, publ. 14.05.2013, 25 p.
20. Kurz M.H.S., Martel S., Gonçalves F.F., [et al.] Development of a fast method for the determination of the insecticide fipronil and its metabolites in environmental waters by SPE and GC-ECD // *J. Braz. Chem. Soc.* 2013. V. 24. № 4. P. 631–638.
21. Sánchez-Brunete C., Miguel E., Alberio B., Tadeo J.L. Determination of fipronil residues in honey and pollen by gas chromatography // *Span J. Agric. Res.* 2008. V. 6. P. 7–14.
22. Kaur R., Mandal K., Kumar R., Singh B., Hadjmohammadi M.R., Nikou S.M., Kamel K. Analytical method for determination of fipronil and its metabolites in vegetables using the QuEChERS method and gas chromatography/mass spectrometry // *J. AOAC Int.* 2015. V. 98. № 2. P. 464–471.
23. Vilchez J.L., Prieto A., Araujo L., Navalon A. Determination of fipronil by solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 2001. V. 919A. P. 215–221.
24. Li M., Li P., Wang L., Feng M., Han L. Determination and dissipation of fipronil and its metabolites in peanut and soil // *Anal. Chem.* 2017. doi: 10.1021/jf5054589.
25. Hadjmohammadi M.R., Nikou S.M., Kamel K. Determination of fipronil residue in soil and water in the rice fields in North of Iran by RP-HPLC method // *Acta Chim. Slov.* 2006. V. 53. P. 517–520.
26. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ дифенакума в родентицидных композициях, содержащих производные куматетрала // *Тонкие химические технологии.* 2015. Т. 10. № 6. С. 88–95.
- Insecticidal activity of the enantiomers of fipronil // *Pest Managm. Sci.* 2003. V. 59. P. 1273–1275.
15. Khyuber S.K. The composition of the enantiomers of 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylsulfinylpyrazole: pat. 2241331 Russian Federation. № 2001130762/15, filed 12.04.2000; publ. 10.12.2004, Bull. № 34. 20 p. (in Russ.).
16. Saxell H.E., Erk P., Taranta C., Kröhl T., Cox G., Sukopp M., Scherer S., Ojala A., Desiraju G.R., Banerjee R., Bhatt P.M. Crystalline modification of fipronil: pat. 8383664B2 USA, № 12/514087, appl. 05.11.2007, publ. 26.02.2013, 29 p.
17. Tang R., Zhong P., Lin Q., Hu M., Shi Q. Crystal structure of 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(trifluoromethylsulfanyl)-1H-pyrazole-3-carbonitrile // *Acta Cryst.* 2005. V. 61E. o4374–o4375.
18. Saxell H.E., Erk P., Taranta C., Kröhl T., Cox G., Sukopp M., Desiraju G.R., Banerjee R., Bhatt P.M. Crystalline modification of fipronil: pat. 8188136B2 USA, № 12/513915, appl. 05.11.2007, publ. 29.05.2012, 29 p.
19. Zamir S. Polymorphs and amorphous forms of 5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-[(trifluoromethyl)sulfinyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile: pat. 8440709B2 USA, № 12/097615, appl. 14.12.2006, publ. 14.05.2013, 25 p.
20. Kurz M.H.S., Martel S., Gonçalves F.F., [et al.] Development of a fast method for the determination of the insecticide fipronil and its metabolites in environmental waters by SPE and GC-ECD // *J. Braz. Chem. Soc.* 2013. V. 24. № 4. P. 631–638.
21. Sánchez-Brunete C., Miguel E., Alberio B., Tadeo J.L. Determination of fipronil residues in honey and pollen by gas chromatography // *Span J. Agric. Res.* 2008. V. 6. P. 7–14.
22. Kaur R., Mandal K., Kumar R., Singh B., Hadjmohammadi M.R., Nikou S.M., Kamel K. Analytical method for determination of fipronil and its metabolites in vegetables using the QuEChERS method and gas chromatography/mass spectrometry // *J. AOAC Int.* 2015. V. 98. № 2. P. 464–471.
23. Vilchez J.L., Prieto A., Araujo L., Navalon A. Determination of fipronil by solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry // *J. Chromatogr.* 2001. V. 919A. P. 215–221.
24. Li M., Li P., Wang L., Feng M., Han L. Determination and dissipation of fipronil and its metabolites in peanut and soil // *Anal. Chem.* 2017. doi: 10.1021/jf5054589.
25. Hadjmohammadi M.R., Nikou S.M., Kamel K. Determination of fipronil residue in soil and water in the rice fields in North of Iran by RP-HPLC method // *Acta Chim. Slov.* 2006. V. 53. P. 517–520.
26. Nosikova L.A., Kochetov A.N. Analysis of difenacum in rodenticide compositions containing the

27. Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Шпилевский Г.М., Кузьмина Л.Г. Особенности определения содержания замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов в дезинфекционных средствах и фармпрепаратах // Хим.-фарм. журнал. 2013. Т. 47. № 2. С. 41–50.

28. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ гелеобразных дезинфицирующих композиций, содержащих триклозан и тинозан // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 3. С. 56–61.

29. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Определение фенольных соединений в дезинфекционных средствах // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 3. С. 57–72.

30. Janicka M., Pachuta-Stec A. Retention–property relationships of 1,2,4-triazoles by micellar and reversed-phase liquid chromatography // J. Sep. Sci. 2014. V. 37. P. 1419–1428.

31. Barhate C.L., Regalado E.L., Contrella N.D. Ultrafast chiral chromatography as the second dimension in two-dimensional liquid chromatography experiments // Anal. Chem. 2017. doi: 10.1021/acs.analchem.6b04834.

32. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Возможности определения лямбда-цигалотрина в микрокапсулированных инсектицидных композициях // Тонкие химические технологии. 2016. Т. 11. № 1. С. 45–52.

33. Крейнгольд С.У., Шестаков К.А. Оптические характеристики некоторых инсектицидов и ратидов и методы их определения в дезинфекционных средствах // Дезинфекционное дело. 1998. № 1. С. 58–61.

derivatives of coumatetralyl // Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2015. V. 10. № 6. P. 88–95. (in Russ.).

27. Kochetov A.N., Shestakov K.A., Shpilevskii G.M., Kuz'mina L.G. Peculiarities of determining the content of 3-substituted 4-hydroxycoumarins in disinfectants and drugs // Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal (Pharmaceutical Chemistry Journal). 2013. V. 47. № 2. P. 109–117. (in Russ.).

28. Nosikova L.A., Kochetov A.N. Analytical determination of triclosan and tinosan in disinfectants gels // Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2015. V. 10. № 3. P. 56–61. (in Russ.).

29. Nosikova L.A., Kochetov A.N. The determination of phenols compounds in disinfectants // Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2017. V. 12. № 3. P. 57–72. (in Russ.).

30. Janicka M., Pachuta-Stec A. Retention–property relationships of 1,2,4-triazoles by micellar and reversed-phase liquid chromatography // J. Sep. Sci. 2014. V. 37. P. 1419–1428.

31. Barhate C.L., Regalado E.L., Contrella N.D. Ultrafast chiral chromatography as the second dimension in two-dimensional liquid chromatography experiments // Anal. Chem. 2017. doi: 10.1021/acs.analchem.6b04834.

32. Nosikova L.A., Kochetov A.N. Determination of lambda-cyhalothrin in micro-encapsulated insecticidal compositions // Tonkie khimicheskie tekhnologii (Fine Chemical Technologies). 2016. V. 11. № 1. P. 45–52. (in Russ.).

33. Kreyngold S.U., Shestakov K.A. Optical characteristics of some insecticides and raticides and methods for their determination in the disinfectants // Dezinfektsionnoe delo (Disinfection affairs) 1998. № 1. P. 58–61. (in Russ.).

Об авторах:

Носикова Любовь Анатольевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории новых физико-химических проблем, ФГБУН Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина (ИФХЭ) РАН (Россия, 119991, Москва, Ленинский проспект, 31). ResearcherID: 679715.

Кочетов Александр Николаевич, кандидат химических наук, заведующий химической лабораторией ИЛЦ ГУП «Московский городской центр дезинфекции» (Россия, 119337, Москва, Ярославское шоссе, 9). ResearcherID: 213376.

About the authors:

Lubov A. Nosikova, Ph.D. (Chemistry), Senior Researcher of the Laboratory of New Physical and Chemical Issues, A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS) (31, Leninsky prospect, Moscow, 119071, Russia). ResearcherID 679715.

Alexander N. Kochetov, Ph.D. (Chemistry), Head of Chemical Laboratory, Moscow City Center for Disinfection (9, Yaroslavskoye shosse, Moscow, 119337, Russia). ResearcherID: 213376.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ГИПЕРБОЛИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ НЕСТАЦИОНАРНОЙ ТЕПЛОПРОВОДНОСТИ

Э.М. Карташов

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

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

Рассмотрены практически важные задачи нестационарной теплопроводности для гиперболических моделей переноса. Разработан аналитический подход, основанный на контурном интегрировании операционных решений гиперболических моделей, приводящий к новым интегральным соотношениям, удобным для численных экспериментов. Показана эквивалентность новых функциональных конструкций и известных аналитических решений данного класса задач. На основе полученных соотношений описан волновой характер нестационарной теплопроводности с учетом конечной скорости распространения теплоты; рассчитаны скачки на фронте тепловой волны. Предложенный подход дает эффективные результаты при исследовании тепловой реакции на нагрев или охлаждение областей, ограниченных изнутри плоской поверхностью, либо цилиндрической полостью, либо сферической поверхностью.

Ключевые слова: нестационарная теплопроводность, конечная скорость распространения теплоты, новые формы аналитических решений.

ANALYTICAL SOLUTIONS OF HYPERBOLIC MODELS OF NON-STATIONARY HEAT CONDUCTION

E.M. Kartashov

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

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

Practically important problems of non-stationary heat conduction for hyperbolic transport models are considered. An analytical approach based on contour integration of operational solutions of hyperbolic models is developed. This leads to new integral relationships convenient for numerical experiments. The equivalence of new functional constructions and known analytical solutions of this class of problems is shown. On the basis of the obtained relations, the wave character of the nonstationary thermal conductivity is described taking into account the finite velocity of heat propagation. The jumps at the front of the heat wave are calculated. The proposed approach gives effective results when studying the thermal reaction to heating or cooling regions bounded from within by a flat surface, either a cylindrical cavity or a spherical surface.

Keywords: non-stationary heat conductivity, finite rate of heat propagation, new forms of analytical solutions.

Введение

Теория процессов переноса в системах $\bar{\Omega} = \{M(x, y, z) \in \bar{D} = D + S, t > 0\}$, не находящихся в состоянии термодинамического равновесия, объединяет такие разнообразные явления, как тепло-

проводность, диффузию, электропроводность, поглощение звуковых волн и др.

Для этих явлений термодинамика необратимых процессов основана на обобщенной системе уравнений Онзагера для потоков субстанций $\bar{J}_i(M, t)$ (теплоты, массы и др.), имеющей для изотропной среды вид [1]:

$$\bar{J}_i(M, t) = L_i^{(r)} \frac{\partial \bar{J}_i(M, t)}{\partial t} + \sum_{k=1}^N \left[L_{ik} \bar{X}_k(M, t) + L'_{ik} \frac{\partial \bar{X}_k(M, t)}{\partial t} \right] \quad (1)$$

где $\bar{X}_k(M, t)$ – термодинамические движущие силы (градиент температуры, концентрация и др.), $L_i^{(r)}, L_{ik}, L'_{ik}$ – постоянные феноменологические коэффициенты переноса ($L_{ik} = L_{ki}$). Если пренебречь производной по времени от движущей силы и положить $\bar{J}(M, t) = \bar{q}(M, t)$ (вектор плотности теплового потока), $\bar{X}_k(M, t) = \text{grad} T(M, t)$ ($T(M, t)$ – температура), $L_{ik} = -\lambda$ (теплопроводность), $L_i^{(r)} = 0$, то (1) приводит

к линейному градиентному соотношению Фурье $\bar{q}(M, t) = -\lambda \text{grad} T(M, t)$ – исторически наиболее распространенной на практике модели теплопроводности в недеформируемых твердых телах. Вместе с уравнением энергии для изотропных твердых тел с $c\rho \frac{\partial T(M, t)}{\partial t} = -\text{div} \bar{q}(M, t) + F(M, t)$ закон Фурье приводит к уравнению параболического типа для нестационарного теплопереноса вида:

$$\frac{\partial T(M, t)}{\partial t} = a \Delta T(M, t) + \frac{1}{c\rho} F(M, t), \quad M \in D, t > 0 \quad (2)$$

и соответствующим для (2) краевым задачам с начальным и граничным условием:

$$T(M, t) \Big|_{t=0} = \Phi_0(M), M \in \bar{D}, \quad (3)$$

$$\beta_1 \frac{\partial T(M, t)}{\partial n} + \beta_2 T(M, t) = \beta_3 \varphi(M, t), M \in S, t > 0. \quad (4)$$

Здесь D – конечная или частично ограниченная выпуклая область изменения $M(x, y, z)$, S – кусочно-гладкая поверхность, ограничивающая область D , $\vec{n}$ – внешняя нормаль к S (вектор, непрерывный в точках S), $\Omega = (M \in D, t > 0)$ – цилиндрическая область в фазовом пространстве (x, y, z, t) с основанием D при $t = 0$. Входящие в (2)–(4) параметры – теплофизические характеристики среды, постоянные величины в интервале температур, не выходящих за точки перехода [2, 3]. Краевые функции в (2)–(4) принадлежат классу функций

$$F(M, t) \in C^0(\bar{\Omega}), \Phi_0(M) \in C^1(\bar{\Omega}), \varphi(M, t) \in C^0(S \times t > 0),$$

искомое решение

$$T(M, t) \in C^2(\Omega) \cap C^0(\bar{\Omega}), \text{grad}_M T(M, t) \in C^0(\bar{\Omega}), \beta_1^2 + \beta_2^2 > 0.$$

Несмотря на некоторые парадоксы при использовании модельных представлений (2)–(4) (отсутствие инерционности процесса теплопроводности в законе Фурье и, как следствие, вытекающий из аналитических решений моделей (2)–(4) вывод о бесконечной скорости распространения тепло-

ты; сингулярный характер теплового потока и скорости движения изотерм в области $x > 0, t > 0$ при $x \rightarrow 0, t \rightarrow 0$) последнее не ограничивает область применения краевых задач (2)–(4) как предмет практически необозримого числа исследований, охватывающих все новые содержательные математические объекты и все большее число самых разнообразных аналитических методов [2], дающих точные решения задач (2)–(4). В то же время следует заметить, что в ряде случаев существуют реальные процессы, имеющие так называемые фронтовые поверхности, при переходе через которые температурная функция и ее производная имеют разрыв. Такие функции описываются аналитическими решениями краевых задач для уравнений гиперболического типа [3]. Полагая в (1) $\bar{J}(M, t) = \bar{q}(M, t)$, $L_i^{(r)} = -\tau_r$, $L_{ik} = -\lambda$, $L'_{ik} = 0$, приходим к обобщенному закону переноса на уровне элементарных актов

$$\bar{q}(M, t) = -\lambda \text{grad} T(M, t) - \tau_r \frac{\partial \bar{q}(M, t)}{\partial t}, \quad (5)$$

учитывающих конечную скорость распространения теплоты.

На необходимость учета влияния ограниченности скорости переноса (теплоты, массы) впервые было указано в теории газодинамики Дж. Максвеллом, в теории массообмена А.В. Лыковым, в теории теплопроводности Каттанео и Верноттом (ссылки в [4]). Авторы предложили модифицировать соотношение Фурье внесением поправки на величину сокращения теплового потока $\tau_r \partial \bar{q} / \partial t$, обусловленного задержкой во времени процесса передачи кванта энергии на микроуровне относительно момента его

получения от элементарного объема тела к соседним элементам. За время этой задержки τ_r – время тепловой релаксации – происходит уменьшение потока тепловой энергии на указанную величину. Поэтому τ_r является мерой инерции теплового потока и связано со скоростью распространения теплоты соотношением $v_T = \sqrt{a/\tau_r}$ (a – температуропроводность). Соотношение (5) получило название: гипотеза Максвелла-Каттанео-Лыкова-Вернотта. Последнее было проверено экспериментально. Так, результаты иссле-

дований термических переходных процессов в рамках гипотезы (5), проведенных в работах Хервига и Бекерта [5], по зарегистрированному Митра с сотр. термическому переходному процессу в ряде твердых тел, подтвердили реальность явления тепловой релаксации. Кирсанов Ю.А. с сотр. экспериментально измерили время тепловой релаксации ПММА: $\tau_r = 2,4$ с. [4] (позже величина τ_r была уточнена: $\tau_r = (1,48 \pm 0,15)$ с.). Уравнение энергии и соотношение (5) приводят к уравнению переноса гиперболического типа:

$$\frac{\partial T(M, t)}{\partial t} = a \Delta T(M, t) - \tau_r \frac{\partial^2 T(M, t)}{\partial t^2} + \frac{\tau_r}{c\rho} \left[\frac{\partial F(M, t)}{\partial t} + \frac{1}{\tau_r} F(M, t) \right] \quad (6)$$

и соответствующим краевым задачам теплопроводности обобщенного вида. Не останавливаясь подробно на теплофизических процессах, связанных с уравнением (6) (подробности в [3]), заметим, что к их числу относятся высокоинтенсивные нестационарные процессы, время протекания которых сопоставимо с временем релаксации τ_r . Например, при нагреве металлов короткими лазерными импульсами (длительностью от нано- до фемтосекунд); процессы нагревания при трении с высокой скоростью; при тепловом ударе; локальном нагреве при динамическом распространении трещины в околзвучковом режиме и другие процессы. Обобщенные задачи переноса для уравнения (6) значительно отличаются от классических (2)–(4), являясь более сложными при нахождении аналитических решений этих задач. Отсюда – весьма незначительные успехи в нахождении их точных аналитических решений и в основном для частично ограниченных областей при нулевых начальных условиях и постоянных граничных (в основном первого рода). До сих пор не найдены точные аналитические решения второй, третьей и смешанных краевых задач для областей канонического типа (пластина, цилиндр сплошной или полый, шар сплошной или полый, тела клиновидной формы и т.д.). Одно из объяснений этого факта в том, что для такого рода случаев соответствующие спектральные задачи решены быть не могут, а, значит, не могут быть применены разработанные на основе решения этих задач Таблицы Карташова [2] интегральных преобразова-

ний Фурье-Ханкеля с улучшением сходимости рядов до абсолютной и равномерной вплоть до границы области в аналитических решениях задач. Существует еще одна особенность указанного класса модельных представлений. Имеющая место громоздкость в аналитической записи найденных ранее операционным методом решений для ряда практических случаев может быть существенно упрощена за счет специальных преобразований, приводящих к новым аналитическим соотношениям, неизвестным ранее. Этим вопросам посвящена настоящая публикация.

Новые соотношения для аналитических решений гиперболических моделей переноса

Предлагаемый подход рассмотрим на примере нагрева однородного изотропного стержня $z \geq 0$, первоначально находящегося при начальной температуре T_0 . Граничная поверхность стержня $z = 0$ при $t > 0$ находится в условиях либо температурного нагрева температуры T_c (температурное поле стержня $T_1(z, t)$), либо теплового нагрева потоком теплоты q_0 (температурное поле стержня $T_2(z, t)$), либо нагрева средой температуры T_c (температурное поле стержня $T_3(z, t)$). Эти случаи для указанной области представляют практический интерес в вопросах исследования нестационарного характера теплового слоя при пузырьковом кипении и турбулентного теплопереноса с помощью модели проникания [5]. При записи соответствующих моделей необходимо принять во внимание корректную формулировку граничных условий, рассмотренных автором в [6]. Соответствующие модели имеют вид:

$$\frac{\partial T_i}{\partial t} = a \frac{\partial^2 T_i}{\partial z^2} - \tau_r \frac{\partial^2 T_i}{\partial t^2}, z > 0, t > 0 \quad (i=1, 2, 3) \quad (7)$$

$$T_i(z, t) \Big|_{z=0} = T_0, z \geq 0, \quad (8)$$

$$T_1(z, t) \Big|_{z=0} = T_c, t > 0, \quad (9)$$

$$\frac{1}{\tau_r} \int_0^t \frac{\partial T_2(z, \tau)}{\partial z} \Big|_{z=0} \exp\left(-\frac{t-\tau}{\tau_r}\right) d\tau = -\frac{1}{\lambda} q_0, t > 0, \quad (10)$$

$$\frac{1}{\tau_r} \int_0^t \frac{\partial T_3(z, \tau)}{\partial z} \Big|_{z=0} \exp\left(-\frac{t-\tau}{\tau_r}\right) d\tau = h [T_3(z, t) \Big|_{z=0} - T_c], t > 0, \quad (11)$$

$$|T_i(z, t)| < \infty, z \geq 0, t \geq 0. \quad (12)$$

В безразмерных переменных

$$\xi = \frac{z}{\sqrt{a\tau_r}}, \tau = t / \tau_r, Bi^* = h\sqrt{a\tau_r}, W_i(\xi, \tau) = \frac{T_i(z, t) - T_0}{T_c - T_0} (i=1, 3), W_2(\xi, \tau) = \frac{T_2(z, t) - T_0}{q_0 \sqrt{a\tau_r} / \lambda} \quad (13)$$

задача (7)–(12) принимает вид:

$$\frac{\partial W_i}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 W_i}{\partial \xi^2} - \frac{\partial^2 W_i}{\partial \tau^2}, \xi > 0, \tau > 0 (i=1, 2, 3) \quad (14)$$

$$W_i(\xi, \tau) \Big|_{\tau=0} = \frac{\partial W_i(\xi, \tau)}{\partial \tau} \Big|_{\tau=0} = 0, \xi \geq 0, \quad (15)$$

$$W_1(\xi, \tau) \Big|_{\xi=0} = 1, \tau > 0, \quad (16)$$

$$\int_0^\tau \frac{\partial W_2(\xi, \tau')}{\partial \xi} \Big|_{\xi=0} \exp[-(\tau - \tau')] d\tau' = -1, \tau > 0, \quad (17)$$

$$\int_0^\tau \frac{\partial W_3(\xi, \tau')}{\partial \xi} \Big|_{\xi=0} \exp[-(\tau - \tau')] d\tau' = Bi^* [W_3(\xi, \tau) \Big|_{\xi=0} - 1], \tau > 0, \quad (18)$$

$$|W_i(\xi, \tau)| < \infty, \xi \geq 0, \tau \geq 0. \quad (19)$$

Операционное решение задачи (14)–(19) по Лапласу $\overline{W}_i(\xi, p) = \int_0^\infty W_i(\xi, \tau) \exp(-p\tau) d\tau$ имеет вид:

$$\overline{W}_i(\xi, p) = \overline{f}_i(p) \exp\left[-\xi \sqrt{p(p+1)}\right], \quad (20)$$

$$\overline{f}_i(p) = \begin{cases} 1/p & i=1, \\ \sqrt{p+1} / p^{3/2} & i=2, \\ \frac{Bi^* \sqrt{p+1}}{p(\sqrt{p} + Bi^* \sqrt{p+1})} & i=3 \end{cases} \quad (21)$$

Вначале воспользуемся известными соотношениями Карслоу и Егера [7] для записи оригинала (20):

$$W_i(\xi, \tau) = \left[f_i(\tau - \xi) \exp(-\xi/2) + (\xi/2) \int_{\xi}^{\tau} f_i(\tau - \tau') \exp(-\tau'/2) \frac{I_1\left(\frac{1}{2}\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}\right)}{\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}} d\tau' \right] \eta(\tau - \xi), \quad (22)$$

где $\eta(z)$ функция Хевисайда, $I_1(z)$ модифицированная функция Бесселя. Оригиналы изображений (21) имеют вид:

$$f_i(\tau) = \begin{cases} 1 & i=1, \\ \int_0^{\tau} \left(\frac{\exp(-\tau')}{\sqrt{\pi\tau'}} + \Phi(\tau') \right) \frac{d\tau'}{\sqrt{\pi(\tau - \tau')}} & i=2, \\ 1 - \gamma_1 \exp(-\gamma_2\tau) - \gamma_3 \int_0^{\tau} \left(\frac{1}{\sqrt{\pi\tau'}} + \sqrt{\gamma_1} \exp(\gamma_1\tau') \Phi(\sqrt{\gamma_1\tau'}) \right) \frac{\exp(-\tau')}{\sqrt{\pi(\tau - \tau')}} d\tau' & i=3, \end{cases} \quad (23)$$

где $\gamma_1 = (1 - Bi^*)^{-1}$, $\gamma_2 = 1 - \gamma_1$, $\gamma_3 = (1 - \gamma_1) / Bi^*$, $\Phi(z)$ — функция Лапласа.

Теперь рассмотрим новые аналитические формы для решения (22)–(23).

Вначале в (22) изучим случай $i=1$. Найдем $W_1(\xi, \tau)$, вычисляя в (20)–(21) непосредственно интеграл Римана-Меллина, учитывая, что изображение $(1/p) \exp[-\xi\sqrt{p(p+1)}]$ имеет две точки ветвления $p=0$ и $p=-1$. Имеем:

$$\frac{1}{p} \exp[-\xi\sqrt{p(p+1)}] \leftarrow \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{1}{p} \left[\exp p\tau - \xi\sqrt{p(p+1)} \right] dp \quad (24)$$

Подинтегральная функция в (24) удовлетворяет условиям леммы Жордано, откуда применяя для этого случая известные приемы вычисления контурных интегралов с двумя точками ветвления [2], находим:

$$\frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{1}{p} \exp \left[p\tau - \xi\sqrt{p(p+1)} \right] dp = 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau) \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho. \quad (25)$$

Теперь покажем, что решение $W_1(\xi, \tau)$, в виде двух различных функциональных форм

$$W_1(\xi, \tau) = \left[\exp(-\xi/2) + (\xi/2) \int_{\xi}^{\tau} \exp(-\tau'/2) \frac{I_1\left(\frac{1}{2}\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}\right)}{\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}} d\tau' \right] \eta(\tau - \xi)$$

$$W_1(\xi, \tau) = \left[1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau) \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho \right] \eta(\tau - \xi)$$

тождественны:

$$W_1(\xi, \tau) = \left[\exp(-\xi/2) + (\xi/2) \int_{\xi}^{\tau} \exp(-\tau'/2) \frac{I_0\left(\frac{1}{2}\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}\right)}{\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}} d\tau' \right] \eta(\tau - \xi) =$$

$$\left\{ \frac{\partial}{\partial \xi} \left[- \int_{\xi}^{\tau} \exp(-\tau'/2) I_0\left(\frac{1}{2}\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}\right) d\tau' \right] \right\} \eta(\tau - \xi) = \begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[- \int_{\xi}^{\tau} \exp(-\tau'/2) I_0\left(\frac{1}{2}\sqrt{\tau'^2 - \xi^2}\right) d\tau' \right], \tau > \xi \\ 0, \tau < \xi. \end{cases} \quad (26)$$

Продифференцируем обе части (26) по τ :

$$[W_1(\xi, \tau)]_{\tau} = \begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[- \exp(-\tau/2) I_0\left(\frac{1}{2}\sqrt{\tau^2 - \xi^2}\right) \right], \tau > \xi \\ 0, \tau < \xi \end{cases} = \begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[- \exp(-\tau/2) J_0\left(\frac{1}{2}\sqrt{\xi^2 - \tau^2}\right) \right], \tau > \xi \\ 0, \tau < \xi \end{cases}$$

$$= \begin{cases} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[- \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau) \frac{\cos \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\sqrt{\rho(1-\rho)}} d\rho \right], \tau > \xi \\ 0, \tau < \xi \end{cases} = \begin{cases} \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau) \sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)} d\rho, \tau > \xi \\ 0, \tau < \xi \end{cases}$$

Проинтегрируем обе части (27) по τ .

$$W_1(\xi, \tau) = \begin{cases} -\frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau) \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho + C, \tau > \xi \\ 0, \tau < \xi, \end{cases}$$

где C – постоянная интегрирования. Для ее нахождения используем, например, граничное условие (16); находим: $C = 1$. Таким образом, окончательно устанавливаем новое аналитическое решение первой краевой задачи в (14)–(19) в виде:

$$W_1(\xi, \tau) = \left[1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau) \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho \right] \eta(\tau - \xi). \quad (28)$$

Новое выражение для $W_2(\xi, \tau)$ получим из следующих соображений. Из (20)–(21) следует:

$$\overline{W_2}(\xi, p) = -(1/p) d\overline{W_1}(\xi, p) / d\xi. \quad \text{Отсюда}$$

$$W_2(\xi, \tau) = - \int_0^{\tau} \frac{\partial W_1(\xi, \tau')}{\partial \xi} d\tau' = - \int_0^{\tau} \frac{\partial}{\partial \xi} \left\{ \left[1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau') \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho \right] \eta(\tau' - \xi) \right\} d\tau' =$$

$$\frac{1}{\pi} \int_0^{\tau} \left[\int_0^1 \exp(-\rho\tau') \frac{\sqrt{1-\rho} \cos \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\sqrt{\rho}} d\rho \right] \eta(\tau' - \xi) d\tau' + \int_0^{\tau} \left[1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\tau') \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho \right] \delta(\tau' - \xi) d\tau' =$$

$$= 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\xi) \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho + \frac{1}{\pi} \int_0^1 [\exp(-\rho\xi) - \exp(-\rho\tau)] \frac{\sqrt{1-\rho} \cos \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho^{3/2}} d\rho, \tau > \xi.$$

Здесь $\delta(z)$ -дельта-функция Дирака. Таким образом, устанавливаем новое аналитическое решение второй краевой задачи в (14)–(19) в виде:

$$W_2(\xi, \tau) = \left\{ 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho\xi) \frac{\sin \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho} d\rho + \frac{1}{\pi} \int_0^1 [\exp(-\rho\xi) - \exp(-\rho\tau)] \frac{\sqrt{1-\rho} \cos \xi \sqrt{\rho(1-\rho)}}{\rho^{3/2}} d\rho \right\} \times \eta(\tau - \xi). \quad (29)$$

Аналогичными рассуждениями находим новое аналитическое решение третьей краевой задачи в (14)–(19):

$$W_3(\xi, \tau) = \left\{ 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^1 \frac{\sqrt{1-\rho}}{\rho} \exp(-\rho\tau) \left[\frac{Bi^* \sqrt{1-\rho}}{Bi^* (1-\rho) + \rho} \sin(\xi \sqrt{\rho(1-\rho)}) + \frac{Bi^* \sqrt{\rho}}{Bi^* (1-\rho) + \rho} \cos(\xi \sqrt{\rho(1-\rho)}) \right] d\rho \right\} \eta(\tau - \xi). \quad (30)$$

Первые публикации по гиперболическим моделям переноса относятся к периоду 70-х годов прошлого столетия. Авторы [8–10] изучали тепловую реакцию $T(z, t)$ упругого полупространства $z > 0, t > 0$ при температурном нагреве его границы (граничные условия первого рода). Позже в [6] был описан волновой теплоперенос при интенсивном конвективно-кондуктивном нагреве, а в [11] для времен, сравнимых с временем релаксации τ_r , А.В. Лыков, проанализировав аналитическое решение задачи для уравнения (7) при граничном условии $T(0, t) = T_0 + [(T_0 - T_c)/t_0][t - \eta(t - t_0)(t - t_0)]$, дал обоснование физического смысла конечной скорости распространения теплоты, представляющей собой

производную во времени от глубины проникновения теплоты. Как следует из аналитических решений (28)–(30), особенностью процесса теплопроводности в рамках математических моделей для уравнения (7) является волновой характер, что выражается наличием ступенчатой функции $\eta(\tau - \xi)$ в аналитическом решении задач. В любой момент времени существует область теплового следа $\xi < \tau$ и невозмущенная область $\xi > \tau$, что и показано на рис. 1–3. По существу, в точках области $\xi \in (0, \infty)$, находящихся на расстоянии от границы более, чем $\xi = \tau$, изменение температуры не происходит, и ее значение равно начальному.

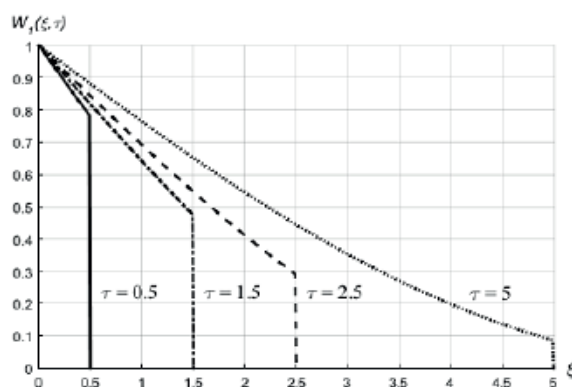


Рис. 1. Изохрона области, рассчитанная по формуле (28).

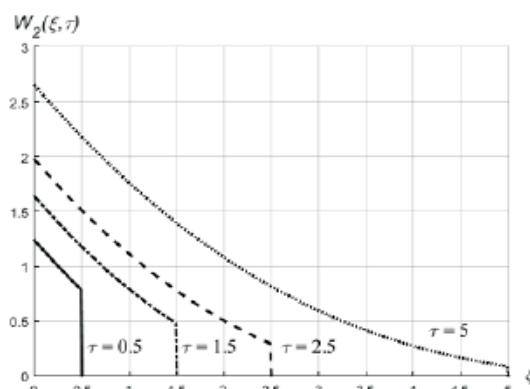


Рис. 2. Изохрона области, рассчитанная по формуле (29).

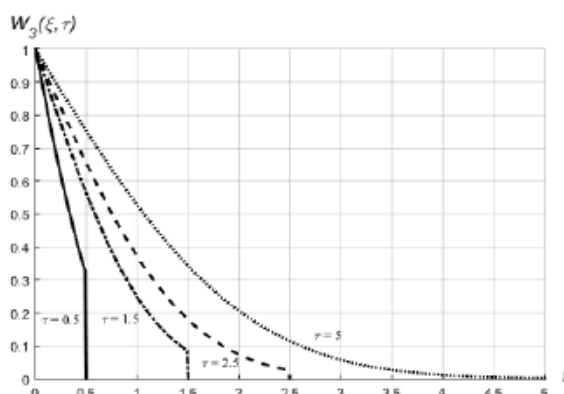


Рис. 3. Изохрона области, рассчитанная по формуле (30).

На поверхности фронта распространяющейся волны $\xi = \tau$ и на фронте температурный профиль имеет разрыв, что приводит к задерживанию оттока теплоты за границу разрыва. Из рисунков видно, что амплитуда разрыва на фронте волны быстро затухает с увеличением времени прогрева, несмотря на то, что поступающий в область тепловой поток от границы увеличивается. Именно в области за фронтом тепловой волны в направлении текущей пространственной переменной наблюдается существенное различие $W_i(\xi, \tau)|_{\tau=\xi} \neq \lim_{\tau \rightarrow \xi+0} W_i(\xi, \tau)$. Находим из (22):

$$\Delta_i = \lim_{\tau \rightarrow \xi+0} W_i(\xi, \tau) = \lim_{\tau \rightarrow \xi+0} [f_i(\tau - \xi) \exp(-\xi/2)] = \exp(-\tau/2) \lim_{\tau \rightarrow \xi+0} f_i(\tau - \xi) = \\ = \exp(-\tau/2) \lim_{t \rightarrow 0+} f_i(t) = \exp(-\tau/2) \lim_{p \rightarrow \infty} p \bar{f}(p).$$

Отсюда и из (21) имеем:

$$\Delta_i = \begin{cases} \exp(-\tau/2), i=1, 2 \\ \frac{Bi^*}{1+Bi^*} \exp(-\tau/2), i=3. \end{cases} \quad (31)$$

Практическое использование соотношений (30) и (31) связано с оценкой величины Bi^* на основе исследования потока теплоты на границе области по методике, развитой в [8, 12-13]. Уравнение (5) в области $z > 0, t > 0$ при начальном условии $q(z, 0) = 0, z \geq 0$ дает:

$$q(z, t) = -\frac{\lambda v_T^2}{a} \exp(-\frac{v_T^2 t}{a}) \int_0^t \frac{\partial T(z, \tau)}{\partial z} \exp(\frac{v_T^2 \tau}{a}) d\tau,$$

а в координатах (13) (ξ, τ)

$$\frac{q(0, \tau)}{\lambda v_T (T_c - T_0) / a} = -\exp(-\tau) \int_0^\tau \frac{\partial W_i(\xi, \tau')}{\partial \xi} \Big|_{\xi=0} \exp(\tau') d\tau'. \quad (32)$$

Находим из (28) (при $i=1$):

$$\frac{\partial W_1(\xi, \tau)}{\partial \xi} \Big|_{\xi=0} = -\frac{1}{\pi} \int_0^1 \exp(-\rho \tau) \frac{\sqrt{1-\rho}}{\sqrt{\rho}} d\rho = -\frac{1}{2} \exp(-\tau/2) [I_0(\tau/2) + I_1(\tau/2)]. \quad (33)$$

Соотношения (32)–(33) дают:

$$\Psi(\tau) = \frac{q(0, \tau)}{\lambda v_T (T_c - T_0) / a} = \exp(-\tau) [\exp(\tau/2) I_0(\tau/2) - 1] \quad (34)$$

Заметим, что в рамках классической феноменологии Фурье ($v_T = \infty$) соответствующее значение потока теплоты на границе области $\xi > 0 (\tau > 0)$ будет:

$$\Psi^*(\tau) = \frac{q(0, \tau)}{\lambda v_T (T_c - T_0) / a} = \frac{1}{\sqrt{\pi \tau}}. \quad (35)$$

между решениями уравнений гиперболического и параболического типов: из решений (28)–(30) получаем начальное условие, а решения для параболического уравнения приводят к гладким решениям, существенно большим начального условия. Вычислим скачок температурного профиля на фронте тепловой волны. Заметим, что при его вычислении следует проявлять осторожность, учитывая специфический вид функциональной конструкции (22), как следствие наличия конечной скорости распространения теплоты, а именно:

На рис. 4 приведены кривые изменения функций (34)–(35) со временем. Функция $\Psi(\tau)$ достигает в точке $\tau = 2.12$ максимума, равного 0.33. Исходя из этого, для верхнего предела потока теплоты на границе можно записать:

$$q_{\max} = \frac{1}{3} \lambda v_T (T_c - T_0) / a \quad (36)$$

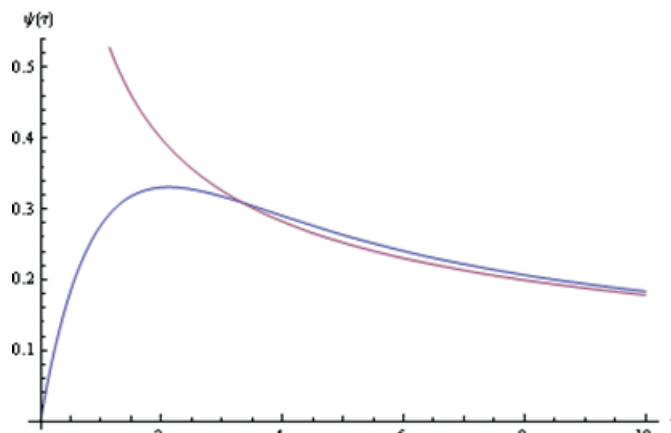


Рис. 4. Поток теплоты на границе: затухающая волна, рассчитанная по формуле (34); классическая кривая, рассчитанная по формуле (35).

Таким образом, максимальный поток теплоты имеет конечное значение (в отличие от аналогичной величины (35) при решении первой краевой задачи для области $\xi > 0, \tau > 0$) и он ограничен физическими свойствами среды и скоростью распространения теплоты. Так как механизм теплопроводности в (36) ограничивает количество теплоты, отводимой при вынужденной конвекции, то конвективный поток теплоты q_c должен быть меньше максимального потока (36), то есть $q_c < q_{\max}$. Обычно q_c выражается как $q_c = \alpha(T_c - T_0)$ (α - коэффициент теплоотдачи). Отсюда и из (36) получаем: $\alpha(T_c - T_0) < (1/3) \lambda v_T (T_c - T_0) / a$; переходя к Bi^* в (13) находим $Bi^* < 0,32$. Заметим также, что из рис. 4 следует, что для $\tau \geq 3$ функция $W_1(\xi, \tau) = \Phi^*(\xi / 2\sqrt{\tau})$ как решение аналогичной классической задачи теплопроводности, представляет собой хорошее приближение. К этому следует добавить, что в данной статье не ставился вопрос о разграничении времен-

ных интервалов использования решений задач теплопроводности для уравнений параболического и гиперболического типов. Этому вопросу посвящены исследования в [8–11].

Выводы

Представлены аналитические решения гиперболических моделей переноса в виде новых интегральных соотношений, удобных для числовых экспериментов. Доказана эквивалентность новых и известных классических решений. Описаны характерные особенности тепловой реакции области на нагрев в рамках гиперболических моделей. Метод может быть распространен на случаи, когда области теплопереноса ограничены изнутри плоской поверхностью, либо цилиндрической полостью, либо сферической полостью.

Список литературы:

1. Лыков А.В. Применение методов термодинамики необратимых процессов к исследованию тепло- и массообмена // Инженерно-физический журнал. 1965. Т. 9. № 3. С. 287–304.
2. Карташов Э.М. Аналитические методы в теории теплопроводности твердых тел. М.: Высшая школа, 2001. 550 с.
3. Карташов Э.М., Кудинов В.А. Аналитическая теория теплопроводности и прикладной термоупругости. М.: URSS, 2013. 651 с.
4. Кирсанов Ю.А., Кирсанов А.Ю. Об измерении времени тепловой релаксации твердого тела // Известия РАН. Энергетика. 2015. № 1. С. 113–122.
5. Herwig H., Beccert K. Experimental evidence

References:

1. Lykov A.V. Application of methods of thermodynamics of irreversible processes to the study of heat and mass transfer // Inzhenerno-Fizicheskiy Zhurnal (J. Engineering Physics and Thermophysics). 1965. V. 9. № 3. P. 287–304. (in Russ.).
2. Kartashov E.M. Analytical methods in the theory of thermal conductivity of solids. M.: Vysshaya shkola Publ., 2001. 550 p. (in Russ.).
3. Kartashov E.M., Kudinov V.A. Analytical theory of heat conductivity and applied thermoelasticity. M.: URSS Publ., 2013. 651 p. (in Russ.).
4. Kirsanov Yu.A., Kirsanov A.Yu. About measuring the thermal relaxation time of solid body // Proceed. of the Russian Academy of Sciences. Power Engineering.

about the controversy concerning fourier or non-fourier heat conduction in materials with a nonhomogeneous inner structure // Heat and Mass Transfer. 2000. V. 36. P. 387–392.

6. Карташов Э.М. Аналитические решения гиперболических моделей теплопроводности // Инженерно-физический журнал. 2014. Т. 87. № 5. С. 1072–1082.

7. Карслоу Х., Егер Д. Операционные методы в прикладной математике. М.: ИЛ, 1948. 294 с.

8. Баумейстер К., Хамилл Т. Гиперболическое уравнение теплопроводности. Решение задачи о полубесконечном теле // Теплопередача. 1969. № 4. С. 112–119.

9. Подстригач Я.С., Коляно Ю.М. Обобщенная термомеханика. Киев: Наукова думка, 1978. 311 с.

10. Шашков А.Г., Бубнов В.А., Яновский С.Ю. Волновые явления теплопроводности. Минск: Наука и техника, 1993. 279 с.

11. Формалев В.Ф. Теплоперенос в анизотропных твердых телах. М.: Физматгиз, 2015. 280 с.

12. Карташов Э.М. Новые соотношения для аналитических решений гиперболических моделей переноса // Известия РАН. Энергетика. 2015. № 4. С. 38–48.

13. Карташов Э.М., Михайлова Н.А. Интегральные соотношения для аналитических решений обобщенного уравнения нестационарной теплопроводности // Вестник МИТХТ. 2011. Т. VI. № 3. С. 106–110.

2015. № 1. P. 113–122. (in Russ.).

5. Herwiq H., Beccert K. Experimental evidence about the controversy concerning fourier or non-fourier heat conduction in materials with a nonhomogeneous inner structure // Heat and Mass Transfer. 2000. V. 36. P. 387–392.

6. Kartashov E.M. Analytical solutions of hyperbolic heat conduction models // Inzhenerno-Fizicheskiy Zhurnal (J. Engineering Physics and Thermophysics). 2014. V. 87. № 5. P. 1072–1082. (in Russ.).

7. Carloslow X., Eger D. Operational methods in applied mathematics. Moscow: IL Publ. (Foreign Literature Publ.), 1948. 294 p. (in Russ.).

8. Baumeister K., Hamill T. Hyperbolic equation of heat conductivity. The solution of the problem of a semi-infinite body // J. Heat Transfer. 1969. № 4. P. 112–119. (in Russ.).

9. Podstrigach Ya.S., Kolyano Yu.M. Generalized thermomechanics. Kiev: Naukova Dumka Publ., 1978. 311 p. (in Russ.).

10. Shashkov A.G., Bubnov V.A., Yanovsky S.Yu. Wave phenomena of thermal conductivity. Minsk: Nauka and Tekhnika Publ., 1993. 279 p. (in Russ.).

11. Formalev V.F. Heat transfer in anisotropic solids. Moscow: Fizmatgiz Publ., 2015. 280 p. (in Russ.).

12. Kartashov E.M. New relations for the analytic solution of the hyperbolic transport models // Proceed. of the Russian Academy of Sciences. Power Engineering. 2015. № 4. P. 39–48. (in Russ.).

13. Kartashov E.M., Mikhailova N.A. Integral correlations for analytical solutions to generalized equation of transient heat conduction // Vestnik MITHT. 2011. V. VI. № 3. P. 106–110. (in Russ.).

Об авторе:

Карташов Эдуард Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры высшей и прикладной математики Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the author:

Eduard M. Kartashov, D.Sc. (Physics and Mathematics), Professor of the Chair of Higher and Applied Mathematics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Prospect, Moscow, 119571, Russia).

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К ИНФОРМАЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.Ф. Корнюшко, А.В. Панов, И.В. Богунова, О.М. Николаева[@], А.А. Флид

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

[@] Автор для переписки, e-mail: polyakova@mitht.ru

В статье рассматривается применение системного подхода для построения информационной поддержки жизненного цикла производства лекарственных препаратов. Рассмотрены принципиальные трудности создания единой информационной системы всего жизненного цикла. Дается краткий анализ информационной и компьютерной поддержки отдельных звеньев жизненного цикла. Особое внимание уделено применению системного подхода к созданию информационной поддержки звена фармацевтической разработки лекарственных средств. За основу взят принцип QbD – «Качество, запланированное при разработке». Для реализации принципа QbD на основе системного подхода при создании информационной поддержки устойчивого поиска оптимального варианта (программы) проводимых исследований предложено использовать итерационный цикл Шухарта-Деминга. Показана возможность совмещения цикла PDCA и методики системного подхода. На его основе проведено построение системных теоретико-множественных моделей информационной поддержки фармацевтической разработки в графо-аналитической номинации. Приводится методика применения критериального подхода для формирования глобального и локальных критериев управления исследованиями и построение системных моделей управления в скобочной номинации Мелентьева. Проведено информационное моделирование этапа фармацевтической разработки, построены функциональные модели в номинации IDEF0.

Ключевые слова: системный подход, лекарственные средства, жизненный цикл производства лекарственных средств, принцип QbD, теоретико-множественные модели, цикл Шухарта-Деминга, критериальный подход, глобальный и локальные критерии управления, функциональное моделирование.

SYSTEM APPROACH TO INFORMATIONAL SUPPORT OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF FINISHED MEDICINAL PRODUCTS

V.F. Kornushko, A.V. Panov, I.V. Bogunova, O.M. Nikolayeva[@], A.A. Flid

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

[@] Corresponding author e-mail: polyakova@mitht.ru

The article considers the application of the system approach for constructing informational support for the life cycle of the production of medicinal products. The principal difficulties of creating a single informational system of the entire life cycle are considered in this article. A brief analysis of the information and computer support of individual links in the life cycle is given. Particular attention is paid to the use of a systematic approach to the creation of information support for the pharmaceutical development of medicines. The principle of QbD – “Quality planned for development” – was taken as a basis. For the implementation the QbD principle on the basis of the system approach, it is proposed to use the Shewhart-Deming iteration cycle to create an information support for a sustainable search for the optimal version (the program) of the conducted studies. The possibility of combining the PDCA cycle and the methodology of the system approach is shown. On its basis, system-theoretic multiple models of information

support for pharmaceutical development in the graphic-analytical nomination were constructed. The method of applying the criterial approach for the formation of global and local criteria for managing research and the construction of system management models in the Melentiev's brackets nomination are presented. The information modeling of the stage of pharmaceutical development has been carried out. Functional models have been constructed in the IDEF0 nomination.

Keywords: system approach, medicines, drug production life cycle, QbD principle, theoretic multiple models, Shewhart-Deming cycle, criterial approach, global and local control criteria, functional modeling.

В настоящее время, в связи с внедрением Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»¹ актуальна задача разработки новых отечественных конкурентоспособных лекарственных форм. При этом одним из приоритетных направлений в фармацевтической отрасли России является расширение ассортимента высокоэффективных отечественных лекарственных препаратов, как инновационных, так и воспроизведенных.

Достижение этой цели опирается на использование программно-целевого метода с четким определением целей и задач, решаемых в проблемной области, выбором перечня скоординированных мероприятий, способствующих наиболее быстрому сокращению технологического отставания отечественной фармацевтической и медицинской промышленности и переходу указанных отраслей на инновационный тип развития.

В ряде решений Правительства сформулированы основные положения перехода фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель. Среди многих задач, которые необходимо при этом решить, ставится проблема создания системы непрерывного информационного обеспечения инновационного развития отечественной фармацевтической и медицинской промышленности.

Одним из важнейших инструментов решения этой проблемы является внедрение на стадии разработки лекарственных препаратов принципа QbD (англ. *Quality by Design*) – «Качество, запланированное при разработке» [1, 2], который позволяет применять системный подход к разработке новых современных технологий на основе построения единых информационных систем (ЕИС).

В самом общем виде структура жизненного цикла разработки (дизайн-исследования), производства и дистрибуции лекарственных препаратов (ЛП) может быть представлена в следующем виде (рис. 1).

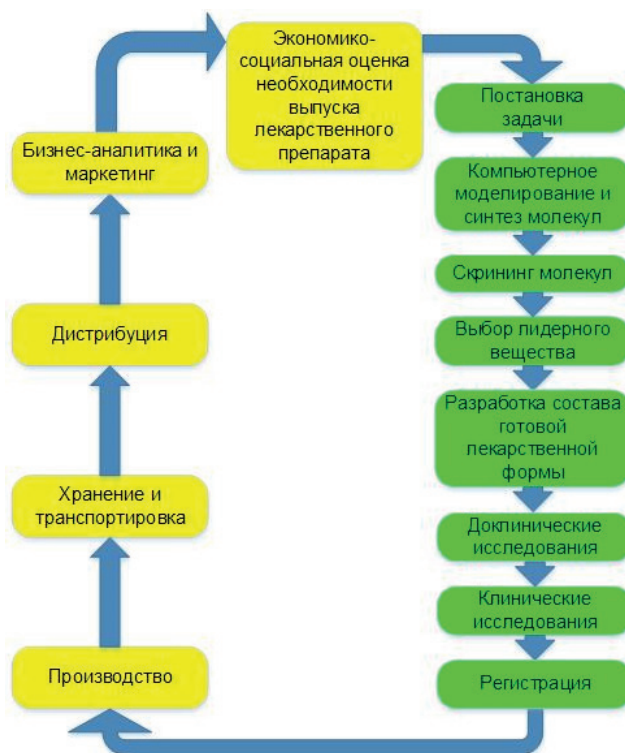


Рис. 1. Жизненный цикл разработки, производства и дистрибуции лекарственных препаратов.

¹Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», распоряжение Правительства Российской Федерации от 1 октября 2010 г. № 1660-р.

Жизненный цикл разработки, производства и реализации ЛП описан во множестве статей и монографий [3]. Но в большинстве литературных источников, так же, как и на приведенном рисунке, речь идет о цикле разработки, производства и реализации ЛП, начиная с молекулярного уровня. Вместе с тем, такой же жизненный цикл имеет и информационная поддержка этих этапов. Только в отличие от жизненного цикла самих ЛП, их информационная составляющая не является на сегодня единой информационной системой и состоит из ряда отдельных крупных информационных систем. Этому способствует ряд обстоятельств, важнейшими из которых, на наш взгляд, являются:

- длительный период всех стадий разработки ЛП, занимающий для трех фаз клинических исследований до 8 лет, а с учетом четвертой фазы и срока окончания лицензии – до 18 лет;
- конвергентность разработки: использование для разработки множества различных исполнителей и различных центров, т.е. распределенность разработки и управления отдельными этапами во времени и в пространстве;
- разнообразие инструментальных средств, применяемых на различных стадиях для контроля и управления;
- большое число математических методов, алгоритмов и программного обеспечения для решения поставленных задач;
- значительное количество директивных указаний, инструкций и сопроводительных документов, так как речь идет о здоровье человека.

Однако большое число задач по информационному обеспечению отдельных стадий жизненного цикла на сегодня успешно решено. Прежде всего, это касается стадий производства, хранения, дистрибуции, маркетинга и рекламы ЛП [4]. Сегодня на ряде предприятий за рубежом и в России внедрены интегральные информационные системы. Следует отметить, что среди отечественных интегрированных систем наибольшее распространение получили системы 1С при решении задач экономики и финансового учета; в задачах управления логистическими системами – Компас, Парус и др. В последние годы в зарубежных системах управления, а вслед за этим и в России, все большее распространение получают интегрированные системы семейства SAP ERP (*англ. Enterprise Resource Planning System*) [5].

SAP ERP представляет собой набор *стандартных* настроек, расширений, интерфейсов, что позволяет строить конфигурацию системы под конкретные задачи разработчика. Более того, система содержит внутренний язык программирования (ABAP) и средства разработки и отладки, что позволяет, в свою очередь, разработать свои оригинальные подсисте-

мы или расширить состав стандартных модулей. Очевидно, что системы SAP ERP обладают огромными возможностями, однако и стоимость их очень высока, поэтому применять их могут позволить себе только крупные, обладающие очень серьезными финансовыми возможностями организации.

Для стадий разработки ЛП пока не удастся создать такой мощный информационный инструмент, хотя на некоторых из них получены очень серьезные результаты в рамках создания информационного обеспечения выполняемых исследований [6]. В качестве системной основы для разработки необходимо, как отмечалось выше, использовать принцип QbD.

В современных системах исследований и разработки ЛП огромное значение приобрело компьютерное моделирование. Так, на стадии компьютерного моделирования и синтеза молекул выявляется «кандидат» – соединение, предназначенное для тестирования на животных (доклинические исследования) и на людях (клинические исследования) [7, 8]. Этот этап осуществляется с помощью высокопроизводительного скрининга (*in vitro*) или его компьютерного (*in silico*) анализа – высокопроизводительного докинга. В результате высокопроизводительного скрининга просматривается более 100 000 образцов, когда большое количество химических соединений проверяется на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе. Для выполнения исследований используют узкоспециализированные базы данных, содержащих миллионы соединений. В основе компьютеризированного скрининга лежат компьютерные программы, где вещества и белки представлены описанием их структур в определенном формате. Целью компьютерной обработки является исключение веществ, которые плохо взаимодействуют с белком-мишенью, при этом сокращается количество веществ для экспериментальной проверки, что позволяет порой значительно снизить затраты.

Безусловно, наиболее продолжительным, дорогостоящим и сложным этапом разработки ЛП, как в организационном, так и в информационном плане, является этап клинических испытаний [9]. На этом этапе решаются сложнейшие задачи, одна из которых – организация сбора и хранения информации от нескольких десятков тысяч пациентов различного возраста с различной сопутствующей патологией. Исследования проводятся несколько лет, и их цель – получение данных об эффективности и безопасности препарата и сопоставление его с аналогичными лекарствами на основе ряда формализованных критериев, в том числе соотношения польза/риск. Математически задачи клинических испытаний можно сформулировать так: «Есть ли различия между новым и известными ранее лекарствами; каков риск

применения нового лекарства и каков эффект его применения во времени; какова репрезентативность примененной выборки и риск экстраполяции выводов, которые делаются на основе этой выборки на всю целевую популяцию». Для исключения систематических ошибок используется стратифицированная рандомизация, учитывающая пациентов с высоким и низким риском.

В ходе исследования врачи-исследователи набирают пациентов в соответствии с заранее определенными характеристиками (критериями отбора) и собирают информацию об их здоровье во время участия в исследовании (результаты лабораторных

анализов, информация о концентрации препарата в крови, о наличии или отсутствии изменений в состоянии здоровья и пр.). Затем исследователи направляют собранную информацию в центр обработки данных, где ее анализируют и статистически обобщают.

Однако сами схемы информационной поддержки клинических исследований значительно отличаются и зависят от постановки целей исследования, от того, проводятся ли они на базе одного исследовательского центра или нескольких, и т.д.

На рис. 2 приведен пример реализации одной из возможных схем обработки информации клинических исследований.



Рис. 2. Пример реализации одной из возможных схем обработки информации клинических исследований.

На сегодня одним из наименее стандартизированных и формализованных этапов разработки ЛП является этап фармацевтической разработки. Цель фармацевтической разработки – создать препарат соответствующего качества и обосновать процесс его производства с заданными характеристиками. Принятие подхода QbD в принципе должно обеспечить создание препарата заданного качества с минимальным риском. Центральными в подходе QbD являются экспериментальные исследования [2], в которых, в свою очередь, важнейшее значение имеют аналитическое и информационное сопровождение исследований, необходимые для контроля самого технологического процесса и выпускаемого препарата. Очевидно, что подход QbD должен обеспечить на основе некоторого целевого показателя качества разработку стратегии управления и контроля жизненным циклом препарата, а также определить пространство проектных параметров. Реализация подхода QbD для разработки информационного обеспечения этапа фармацевтической разработки должна опираться на системный подход [10].

Этот подход подразумевает решение следующих основных задач:

- разработку системного описания на основе теоретико-множественных моделей;

- генерирование структуры информационной поддержки всего этапа выполнения фармацевтической разработки;

- применение критериального подхода и формирование на его основе принципа оптимальности управленческого решения, которое в интеллектуальных системах управления всегда зависит от лиц, принимающих решение (ЛПР) [11];

- применение методов и средств системного моделирования, основанных на методологии структурного анализа и проектирования SADT, для построения функциональных моделей, отображающих информационные связи между элементами системы, что позволяет создать единую информационную систему [12].

С системной точки зрения, процесс реализации основного принципа QbD «Качество не может быть проверено на продукции, оно должно быть заложено при разработке» при создании информационной поддержки устойчивого поиска оптимального варианта (программы) проводимых исследований в самом общем виде может быть отображен итерационным выполнением цикла Шухарта-Деминга, который обычно применяется при разработке систем управления качеством производств.

Цикл Деминга (Deming Cycle, круг качества) – предложен и обычно используется для непрерывного улучшения качества производства за счет организации проверок исполнения на всех стадиях производства, обнаружения причин брака и исправления выявленных дефектов (рис. 3). Очевидно, что эта методика в принципе соответствует идеологии и задачам QbD и может быть использована при планировании и проведении фармацевтической разработки. В этом случае ее целью будет повышение качества и эффективности проводимых исследований за счет непрерывного контроля, оперативного выявления ошибок и их исправления.



Рис. 3. Этапы цикла Деминга (PDCA: P – Plan, D – Do, C – Check, A – Act).

Круг качества включает следующие шаги:

- **Plan (Планирование).** Планирование работы (исследований) до начала работ;
- **Act (Управление).** Апробация и оптимизация принятого плана проведения исследований с помощью быстро реализуемых и простых инструментов;
- **Check (Контроль).** Здесь тщательно контролируется по всем возможным параметрам выполнение принятой программы исследований;

• **Do (Претворение в жизнь).** На этом шаге найденное решение документируется и передается на экспертизу. При возникновении значительных отклонений от заданных граничных условий разработки в программу исследований вносятся изменения, и новый цикл начинается с этапа планирования.

В [13] было предложено провести совмещение цикла PDCA и схемы стратегического подхода (см. рис. 3). Такой подход позволил нам структурировать этапы проведения фармацевтической разработки, разделив их на "Принятие решений" (Управление), "Формирование программы" (Планирование), "Технология исследования" (Претворение в жизнь) и "Контроль" (Контроль выполнения).

Модули «Условия» и «Оценка» описывают с помощью теоретико-множественных моделей переход от одного этапа исследований к другому согласно диаграмме Деминга. Отметим, что из нескольких возможных форм описания теоретико-множественных моделей в работе используется графическая, по причине своей исчерпывающей наглядности.

В качестве примера рассмотрим построение системной модели этапа фармацевтической разработки лекарственных препаратов (рис. 4). Тогда для модуля, соединяющего этапы «Формирование программы» – «Технология исследования» и «Контроль», модель имеет вид:

$$\text{Условие} = \{\text{Ц, ТПпр, ИМ, Ре, РИ, К, От, ИСУ, ЛПР}\} \quad (1)$$

где Ц – целеуказание выполнения исследования; ТПпр – технология получения продуктов (лекарственных препаратов) ИМ – исходные материалы; Ре – ресурсы; РИ – ресурсы интеллектуальные; К – контроль; От – отходы; ИСУ – интеллектуальная система управления; ЛПР – лица, принимающие решения.

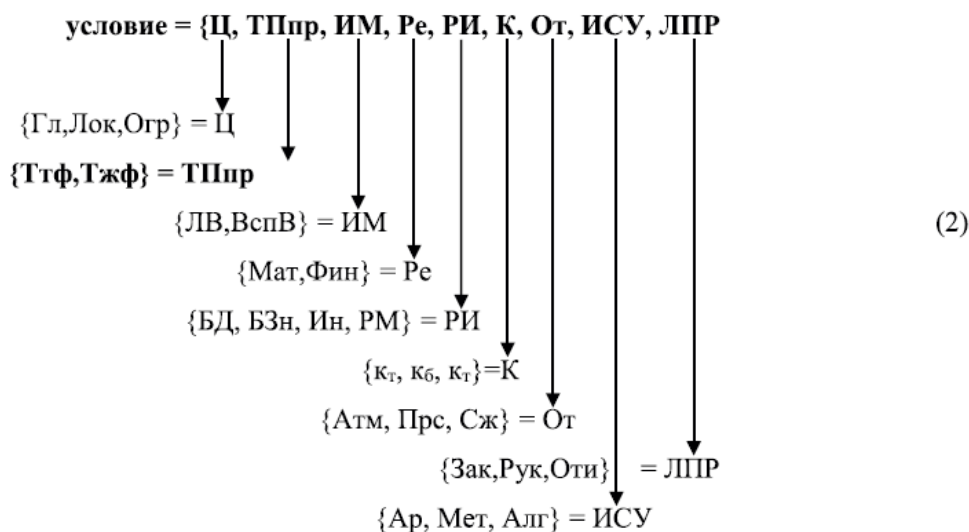


Рис. 4. Системная теоретико-множественная модель этапа фармацевтической разработки ЛП.

В форме кортежей приведены модели зависимости основных показателей выполнения системного оператора «Условие», соединяющего в диаграмме Деминга этапы формирования программы и технологии исследования: Ц – это целеуказание, включающее соответственно глобальный (Гл) и локальный (Лок) критерии и Огр – ограничения; Ттф и Тжф – соответственно технологии получения лекарственных препаратов в твердой и жидкой формах; ИМ – исходные материалы, включающие соответственно лекарственные (ЛВ) и вспомогательные (ВспВ) вещества; Ре – ресурсы, включающие финансовые (Фин) и материальные (Мат) ресурсы; РИ – ресурсы интеллектуальные; К – контроль стадий технологии, который включает кт, кб, кт, – соответственно контроль технологический, биологический и химический; От – отходы, куда входят Атм-отходы, выбрасываемые в атмосферу, Прс – промстоки, Сж – сжигание; ИСУ – интеллектуальная система управления, куда входят: Ар – архитектура системы, Мет – методы, выбран-

ные для решения задач управления, Алг – алгоритмы; ЛПР – лица, принимающие решения, к которым относятся Зак – заказчики, Рук – руководители проекта исследований, Оти – ответственные исполнители.

Приведенная модель представляет собой декомпозицию 1-го уровня, которая в свою очередь представляет собой набор моделей в виде кортежей 2-го уровня декомпозиции.

Критериальный подход позволяет построить «базовую» модель любой системы в виде открытого кортежа ее «базовых» признаков и свойств, упорядоченных в соответствии с эмпирически обоснованным нарастанием системной (модельной) сложности [14].

Декомпозиция критериев позволяет создавать системные модели для проектирования систем управления на основе критериального подхода. В обобщенном виде иерархическая теоретико-множественная модель системы управления исследованиями в нотации В.А. Мелентьева [15] выглядит следующим образом:

«Базовая» модель системы

$$\{СУ\{...\}, Арх:\{...\}, Зад:\{...\}, ЛПР:\{...\}, СфУ:\{...\}, Иинф:\{...\}, РД:\{...\}, БД:\{...\}, СО:\{...\}, РЭ:\{...\}, ЦИ:\{...\}, И:\{...\}, ПС:\{...\}, ТС\{...\}\} \quad (3)$$

где СУ – система управления; Арх – архитектура системы; Зад – сформированные задачи управления; ЛПР – лица, принимающие решения; СфУ – сфера управления; Иинф – исходная информация; РД – руководящие документы; БД – базы данных; СО – самоорганизация системы, РЭ – развитие и эволюция системы, ЦИ – цель исследования, И – исследователь, ПС – программные средства, ТС – технические средства.

Каждый из элементов модели (3) также описывается в виде кортежа, например:

$$СУ = \{ФУ, ОблУ, УрУ, Огр, Пр\}, \quad (4)$$

где ФУ – функции управления; ОблУ – области управления; УрУ – уровни управления; Огр – ограничения, Пр – принятые решения, а каждый из элементов модели (3) может быть, в свою очередь, также представлен моделью, и т.д.

Согласно критериальному подходу, предложенная методика включает формирование и упорядочение множества частных критериев, составляющих системы управления, и на основе этого множества – определение глобального критерия, а также выявление и анализ особенностей и возможностей применения в конкретных задачах управления.

Таким образом, задача ставится так: необходимо обосновать выбор одного из альтернативных стратегических решений $\bar{X}$ в отношении динамики

выполнения операций O из области W_x допустимых решений. В качестве критериев задан спектр условий, в которых предстоит выполнять исследования, и применительно к каждому условию качество функционирования оценивается самостоятельным критерием. В результате получается задача многокритериальной оптимизации на множестве условий функционирования.

При решении многокритериальных задач такого типа необходимо [16, 17]:

1. Выполнить учет приоритета критериев; так как локальные критерии имеют различную значимость, то нужно оценить степень влияния найденного приоритета на решение поставленной задачи;
2. Провести нормализацию; так как выбранные критерии довольно часто имеют различные единицы и масштабы измерения, то целесообразно перейти от их абсолютных значений к относительным;
3. Выбрать метод оптимизации, предназначенный для решения поставленной задачи оптимизации.

Значение каждого из критериев оценивается соответствующим профессиональным экспертом и далее на основании этих оценок, чаще всего расчетным путем, определяется глобальный критерий – многокритериальная экспертная оценка. Тогда глобальный критерий G может быть определен через множество частных критериев K_j^m :

$$G = \{S_i^m, (i = \overline{1, M})\} \xrightarrow{f^p} K^M = \{K_j^m, D_j^m, (j = \overline{1, N})\} \quad (5)$$

где S_i^m – элемент некоторой формальной модели, f^p – функция отображения; N – число введенных частных критериев; D_j^m – множество атрибутов частного критерия (наименование, описание и т.д.).

В общем случае локальные критерии включают экономические, экологические и технологические критерии, и тогда для реализации управления на основе этих критериев необходимо использовать интеллектуальные системы управления, базирующиеся на применении экспертных систем.

Следующим этапом создания системы информационного обеспечения этапа фармацевтической разработки ЛП является функциональное моделирование на основе IDEF0-моделей [6]. На рис. 5 и 6 представлены контекстная модель и декомпозиция первого уровня для этапа разработки состава и проверки качества ЛП в твердых или растворимых формах [2].

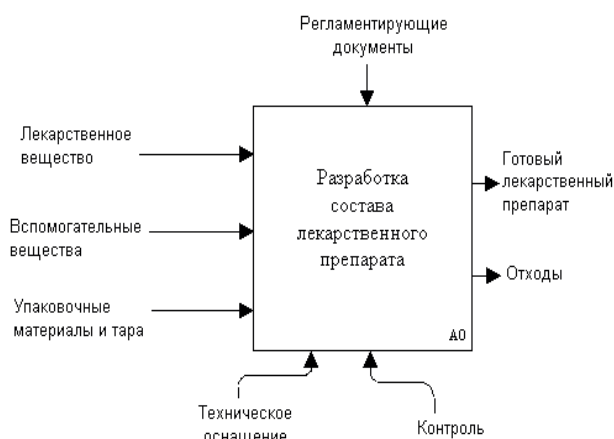


Рис. 5. Контекстная диаграмма в нотации IDEF0 этапа «Разработка состава лекарственного препарата».

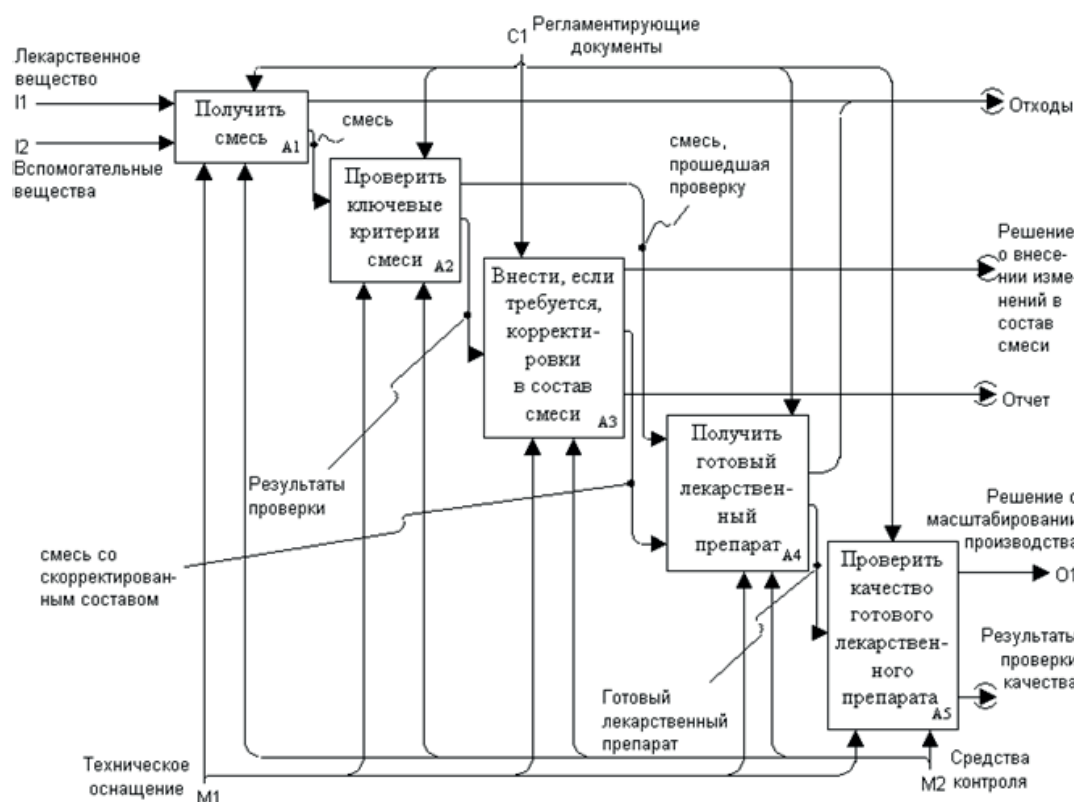


Рис. 6. Диаграмма 1-го уровня разработки состава и проверки качества ЛП.

Дочерние диаграммы – декомпозиции 2-го и следующих уровней позволяют подробно исследовать связи внутри каждого из технологических модулей и поэтому лежат в основе построения интеллектуальных систем управления разработкой ЛП, достаточно подробно освещенных, например, в [17].

Заключение:

В работе использован системный подход в построении информационной поддержки дизайн-ис-

следования разработки лекарственных препаратов на основе принципа QbD; показано применение системного подхода для решения следующих задач:

- формирование системного описания на основе подхода Шухерта-Деминга для построения теоретико-множественных моделей структуры информационной поддержки всего этапа выполнения фармацевтической разработки;
- применение критериального подхода для формирования глобального критерия для подготовки управленческих решений задач исследования;

- применение методов и средств системного моделирования, основанных на методологии структурного анализа и проектирования SADT, для построения функциональных моделей, отображающих информационные связи между элементами системы, что дает воз-

можность создать единую информационную систему, позволяющую унифицировать механизмы управления и тем самым повысить эффективность функционирования, а также ускорить рост и развитие как отдельно взятого производства, так и отрасли в целом.

Список литературы:

1. Энде Д.Дж. Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства: пер. с англ. СПб: ЦОП «Профессия», 2015. 1280 с.
2. Watson T.J.N., Nosal R., am Ende D., Bronk K., Mustakis J., O'Connor G., Charles L. Santa Maria Ch.L. API quality by design example from the torcetrapib manufacturing process // J. Pharmaceut. Innov. 2007. V. 2. № 3-4. P. 71–76.
3. Быков В.А., Береговых В.В., Швеи В.И., Самылина И.А., Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Топников И.В. О специальности «Промышленная фармация» // Фармация. 2007. № 1. С. 45–47.
4. Меньшутина Н.В., Матасов А.В. Современные информационные системы хранения, обработки и анализа данных для предприятий химической и смежных отраслей. М.: РХТУ, 2011. 308 с.
5. Корнюшко В.Ф., Колыбанов К.Ю., Кайбуллаева С.Э., Флид А.А. Применение систем ERP для управления объектами фармацевтической отрасли // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 4-4 (58). С. 48–53.
6. Бурляева Е.В., Колыбанов К.Ю., Панова С.А. Информационная поддержка систем принятия решений на производственных предприятиях химического профиля / под ред. В.Ф. Корнюшко. М.: Издательство МИТХТ, 2013. 196 с.
7. Lengauer T., Lemmen C., Rarey M., Zimmerman M. Novel technologies for virtual screening // Drug Discovery Today. 2004. V. 9. № 1. P. 27–34.
8. Steiger N., Eibl R. Interlaboratory test for detection of cytotoxic leachables arising from singleuse bags // Chemie Ingenieur Technik. 2013. V. 85. № 1-2. P. 26–28.
9. *In vivo* bioequivalence guidances. U.S. Pharmacopeia 24-NF 19. Supplement 2. 2000. P. 2056–2098.
10. Волкова В.Н., Денисов А.А. Теория систем и системный анализ: учебник для бакалавров. М.: Изд-во Юрайт; ИД Юрайт, 2012. 679 с.
11. Мешалкин В. П. Экспертные системы в химической технологии. М.: Химия, 1995. 367 с.
12. До М.Х., Жигунов С.А., Михайлова П.Г., Егоров А.Ф. Информационно-аналитическая система для контроля и управления качеством продукции первичной переработки нефти // Успехи в химии и химической технологии. 2012. Т. 26. № 1 (130). С. 42–47.
13. Костров А.В., Головина Е.А., Корнюш-

References:

1. am Ende D.J. Manufacture of medicines. Chemical technology from R & D to production: transl. from English. St. Petersburg: OCP "Profession", 2015. 1280 p. (in Russ.).
2. Watson T.J.N., Nosal R., am Ende D., Bronk K., Mustakis J., O'Connor G., Charles L. Santa Maria Ch.L. API quality by design example from the torcetrapib manufacturing process // J. Pharmaceut. Innov. 2007. V. 2. № 3-4. P. 71–76.
3. Bykov V.A., Beregovykh V.V., Shvets V.I., Samylina I.A., Pyatigorskaya N.V., Meshkovsky A.P., Topnikov I.V. About the specialty «Industrial pharmacy» // Farmatsiya (Pharmacy). 2007. № 1. P. 45–47. (in Russ.).
4. Menshutina N.V., Matasov A.V. Modern information systems for data storage, processing and analysis for chemical and related industries. Moscow: RHTU Publ., 2011. 308 p. (in Russ.).
5. Korniyushko V.F., Kolybanov K.Y., Kaibullaeva S.E., Flid A.A. Using ERP systems for object management in pharmaceutical industry // International Research Journal. 2017. № 4-4 (58). P. 48–53. (in Russ.).
6. Burlyayeva E.V., Kolybanov K.Yu., Panova S.A. Informational support of decision-making systems at industrial enterprises of chemical profile / ed. V.F. Kornushko. M.: MITHT Publ., 2013. 196 p. (in Russ.).
7. Lengauer T., Lemmen C., Rarey M., Zimmerman M. Novel technologies for virtual screening // Drug Discovery Today. 2004. V. 9. № 1. P. 27–34.
8. Steiger N., Eibl R. Interlaboratory test for detection of cytotoxic leachables arising from singleuse bags // Chemie Ingenieur Technik. 2013. V. 85. № 1-2. P. 26–28.
9. *In vivo* bioequivalence guidance. U.S. Pharmacopeia 24-NF 19. Supplement 2. 2000. P. 2056–2098.
10. Volkova V.N., Denisov A.A. Theory of systems and systems analysis: A Textbook for Bachelors. Moscow: Yurait Publishing House; ID Yurait, 2012. 679 p. (in Russ.).
11. Meshalkin V.P. Expert systems in chemical technology. Moscow: Khimiya Publ., 1995. 367 p. (in Russ.).
12. Do M.H., Zhigunov S.A., Mikhailova P.G., Egorov A.F. Information-analytical system for control and management of the quality of primary oil refining products // Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii (Advances in Chemistry and Chemical Technology).

ко В.Ф., Кузин Р.Е. Подход к совершенствованию средств управления развитием персонала в автоматизированной системе предприятия // Информационные и телекоммуникационные технологии. 2015. № 28. С. 35–41.

14. Юдицкий С.А., Владиславлев П.Н. Основы предпроектного анализа организационных систем: Учеб. пособие. М.: Финансы и статистика, 2005. 144 с.

15. Мелентьев В.А. Скобочная форма описания графов и ее использование в структурных исследованиях живучих вычислительных систем // Автотометрия. 2000. Т. 38. № 4. С. 36–52.

16. Жданович О.А., Корнюшко В.Ф., Иванчук И.С., Костров А.В. Степень готовности системы управления бизнес-процессами к внедрению информационных технологий // Прикладная информатика. 2014. № 2 (50). С. 14–22.

17. Бомас В.В., Судаков В.А. Поддержка субъективных решений в многокритериальных задачах. М.: Изд-во МАИ, 2011. 173 с.

2012. V. 26. № 1 (130). P. 42–47. (in Russ.).

13. Kostrov A.V., Golovina E.A., Kornushko V.F., Kuzin R.E. Approach to perfection of personnel development management tools in the automated system of the enterprise // Informatsionnyye i telekommunikatsionnyye tekhnologii (Information and Telecommunication Technologies). 2015. № 28. P. 35–41. (in Russ.).

14. Yuditsky S.A., Vladislavlev P.N. The fundamentals of the pre-project analysis of organizational systems. Moscow: Finansy i Statistika Publ., 2005. 144 p. (in Russ.).

15. Melent'ev V.A. Bracket form of the graph description and its use in the structural investigations of enduring computer systems // Avtometriya (Autometry). 2000. V. 38. № 4. P. 36–52. (in Russ.).

16. Zhdanovich O., Korniyushko V., Ivanchuk I., Kostrov A. The estimate methodics of business process management system readiness level to information technology introduction // Prikladnaya informatika (Applied Informatics). 2014. № 2 (50). P. 14–22. (in Russ.).

17. Bomas V.V., Sudakov V.A. Support of subjective solutions in multicriteria problems. Moscow: Publishing house MAI, 2011. 173 p. (in Russ.).

Об авторах:

Корнюшко Валерий Федорович, доктор технических наук, профессор кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Панов Алексей Валерьевич, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Богунова Ирина Владимировна, старший преподаватель кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Николаева Ольга Михайловна, аспирант кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Флид Александр Александрович, аспирант кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the authors:

Valery F. Korniyushko, Dr.Sc. (Engineering), Professor of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Alexey V. Panov, 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).

Irina V. Bogunova, Senior Lecturer 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).

Olga M. Nikolaeva, Postgraduate Student of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Alexander A. Flid, Postgraduate Student of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, Moscow Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia).

Свидетельство о регистрации СМИ *ПИ № ФС77-64884* от 10 февраля 2016 г.

Подписано в печать 27.04.2018
Уч.-изд. листов 12.5

Формат 60×90/8
Тираж 100 экз.

Печать цифровая
Заказ 384

Московский технологический университет
119454, Москва, пр. Вернадского, 78.

Цена 998.90 руб.