

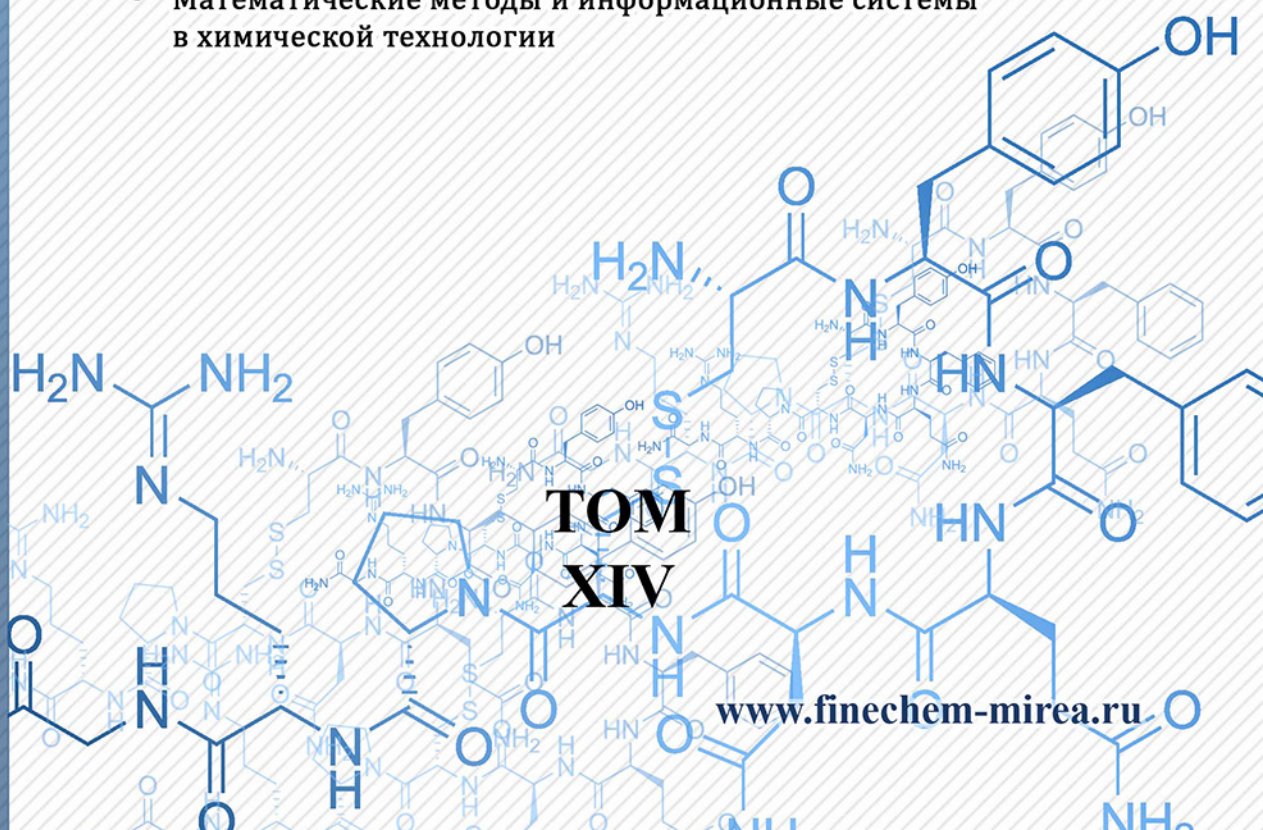
ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

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

4

2019

TOM
XIVwww.finechem-mirea.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас к публикации статей в научно-техническом рецензируемом журнале
“ТОНКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ”

Журнал входит в перечень ведущих научных изданий **ВАК**, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал публикует результаты оригинальных экспериментальных и теоретических работ в виде полных статей, кратких сообщений, а также авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи по актуальным вопросам химической технологии и смежных наук.

Программа развития журнала предусматривает реализацию комплекса мероприятий по включению его в международные наукометрические базы данных **Scopus** и **Web of Science**, в том числе бесплатный перевод статей журнала на английский язык.



Журнал с открытым доступом

Периодичность 6 раз в год

Полнотекстовые версии
размещены на сайте НЭБ www.elibrary.ru
и на сайте журнала www.finechem-mirea.ru

ОСНОВНЫЕ РУБРИКИ

- 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

ИНДЕКСАЦИЯ

- **DOAJ** DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
- Chemical Abstracts
- Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science
- Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)
- Ulrich's Periodicals Directory

Импакт-фактор РИНЦ (2017) 0,250

СТАТЬИ

- публикуются бесплатно
- принимаются на русском и английском языках
- проходят процедуру двустороннего слепого рецензирования двумя независимыми рецензентами

Статья должна соответствовать требованиям к оформлению, ознакомиться с которыми можно на сайте журнала www.finechem-mirea.ru

Учредитель и издатель журнала:
МИРЭА - Российский технологический университет

Журнал издается с 2006 г.,
до 2015 г. выходил под названием «Вестник МИТХТ»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор технических наук, профессор
Фролкова Алла Константиновна

РЕДАКЦИОННЫЕ КОНТАКТЫ

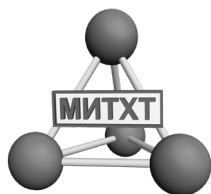
Зав. редакцией: Середина Галина Дмитриевна
телефон: +7 (495) 246-05-55 (доб. 2-88)
e-mail: vestnik@mitht.ru

Ответственный секретарь: Есипова Ольга Валерьевна
телефон: +7 (495) 246-05-55 (доб. 9-33)
e-mail: esipova@mirea.ru

Адрес редакции:
119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 86, Л-119

Индекс подписки по Объединенному каталогу
“Пресса России” 36924

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № 77-74580 от 14.12.2018 г.



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

Тонкие химические технологии =
Fine Chemical Technologies
Том 14, № 4, 2019

Tonkie Khimicheskie Tekhnologii =
Fine Chemical Technologies
Vol. 14, No. 4, 2019

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4>
www.finechem-mirea.ru

**Тонкие химические технологии
= Fine Chemical Technologies
2019, том 14, № 4**

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

Учредитель и издатель

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

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

Периодичность: 6 раз в год.

Журнал основан в 2006 году. До 2015 года издавался
под названием «Вестник МИТХТ» (ISSN 1819-1487).

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

Индексируется:

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

Главный редактор:

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

Заместитель главного редактора:

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

Ответственный секретарь:

Есипова Ольга Валерьевна – к.х.н., доцент, зам. главного
редактора Редакционно-издательского отдела, МИРЭА – Рос-
сийский технологический университет, Москва, Российская
Федерация, член Ассоциации научных редакторов и издателей
(АНРИ)

esipova@mitht.ru

Редакция:

Зав. редакцией Г.Д. Середина
Научные редакторы проф. Т.М. Буслаева
проф. А.В. Марков
Компьютерная верстка Л.Г. Семерня
119571, Москва, пр. Вернадского, 86, оф. Л-119.
Тел.: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: vestnik@mitht.ru

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77-74580 от 14.12.2018 г.
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информаци-
онных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Индекс по Объединенному каталогу «Пресса России»: **36924**

**Tonkie Khimicheskie Tekhnologii
= Fine Chemical Technologies
2019, vol. 14, no. 4**

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

Founder and Publisher

Federal State Budget
Educational Institution
of Higher Education

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

Six issues a year are published.

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

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

The journal is indexed:

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

Editor-in-Chief:

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

Deputy Editor-in-Chief:

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

Executive Editor:

Olga V. Esipova – Cand. of Sci. (Chemistry), Associate
Professor, Deputy of Editor-in-Chief of Editorial Department of
MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian
Federation, member of the Association of Scientific Editors and
Publishers (ASEP)

esipova@mitht.ru

Editorial staff:

Chief of the editorial staff Galina D. Seredina
Science editors prof. Tatyana M. Buslaeva
prof. Anatolii V. Markov
Desktop publishing Larisa G. Semernya
86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russian Federation.
Phone: +7(495) 246-05-55 (#2-88)
E-mail: vestnik@mitht.ru

Registration certificate ПИ № ФС 77-74580, issued on December
14, 2018 by the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media of Russia
The subscription index of «Pressa Rossii»: **36924**

Редакционная коллегия

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

Верёвкин Сергей Петрович – д.т.н., профессор Университета г. Росток, Росток, Германия. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Дробот Дмитрий Васильевич – д.х.н., проф., МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35580931100, dvdrobot@mail.ru.

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

Иванов Владимир Константинович – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 56532555100, ResearcherID H-4407-2011, <https://orcid.org/0000-0003-2343-2140>, van@igic.ras.ru.

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

Ищенко Анатолий Александрович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6701507307, aischenko@yasenevo.ru.

Кардона Карлос Ариэль – профессор Национального университета Колумбии, Манизалес, Колумбия. Scopus Author ID 7004278560, ResearcherID G-8554-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

Койфман Оскар Иосифович – член-корр. Российской академии наук, д.х.н., профессор, Ивановский химико-технологический университет, Иваново, Российская Федерация. Scopus Author ID 6602070468, ResearcherID R-1020-2016, <http://orcid.org/0000-0002-1764-0819>, president@isuct.ru.

Корнюшко Валерий Федорович – д.т.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация, yfk256@mail.ru.

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

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

Editorial Board

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

Sergey P. Verevkin – Dr. Sci. (Eng.), Professor, University of Rostock, Rostock, Germany. Scopus Author ID 7006607848, ResearcherID G-3243-2011, Sergey.verevkin@uni-rostock.de.

Dmitry V. Drobot – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 35580931100, dvdrobot@mail.ru.

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

Vladimir K. Ivanov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Chem.), Professor, N.S. Kumakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the RAS, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 56532555100, ResearcherID H-4407-2011, <https://orcid.org/0000-0003-2343-2140>, van@igic.ras.ru.

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

Anatolii A. Ischenko – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6701507307, aischenko@yasenevo.ru.

Carlos A. Cardona – PhD (Eng.), Professor, National University of Columbia, Manizales, Colombia. Scopus Author ID 7004278560, ResearcherID G-8554-2016, <http://orcid.org/0000-0002-0237-2313>, ccardonaal@unal.edu.co.

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

Valery F. Korniyushko – Dr. Sci. (Eng.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation, yfk256@mail.ru.

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

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

Мирошников Юрий Петрович – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6603349573, miroshnikov@mirea.ru.

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

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

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

Пакканен Тапани – профессор, руководитель Департамента химии Университета Восточной Финляндии, Йоенсуу, Финляндия. Scopus Author ID 7102310323, tapani.pakkanen@uef.fi.

Помбейро Армандо – академик АН Лиссабона, профессор, президент Центра структурной химии Высшего технического института Университета Лиссабона, Португалия. Scopus Author ID 57191350501, 7006067269; ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

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

Сигов Александр Сергеевич – академик Российской академии наук, докт. физ.-мат. наук, профессор, президент МИРЭА – Российского технологического университета, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 35557510600, ResearcherID L-4103-2017, sigov@mirea.ru.

Тверской Владимир Аркадьевич – д.х.н., профессор, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 6604012434, 29567701900, ResearcherID H-8042-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4348-8854>, tverskoy@mitht.ru.

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

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

Цивадзе Аслан Юсупович – академик Российской академии наук, д.х.н., профессор, Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация. Scopus Author ID 7004245066, ResearcherID G-7422-2014, tsiv@phych.ac.ru.

Yuri P. Miroshnikov – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID, 6603349573, miroshnikov@mirea.ru.

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

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

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

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

Armando J.L. Pombeiro – Academician of the Academy of Sciences of Lisbon, PhD, Professor, Higher Technical Institute of the University of Lisbon, Lisbon, Portugal. Scopus Author ID 57191350501, 7006067269; ResearcherID I-5945-2012, <https://orcid.org/0000-0001-8323-888X>, pombeiro@ist.utl.pt.

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

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

Vladimir A. Tverskoy – Dr. Sci. (Chem.), Professor, MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russian Federation. Scopus Author ID 6604012434, 29567701900, ResearcherID H-8042-2017, <https://orcid.org/0000-0003-4348-8854>, tverskoy@mitht.ru.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзорные статьи

Чудинов М.В.

Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам?

**Теоретические основы
химической технологии**

Раева В.М., Громова О.В.

Разделение смеси вода – муравьиная кислота – уксусная кислота в присутствии сульфолана

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

*Игнатьева П.Е., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А.,
Кедик С.А.*

О возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для эмболизации кровеносных сосудов

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

Баранов А.Б., Андреева Т.И.,

Симонов-Емельянов И.Д., Пексимов О.Е.

Структура, составы и получение литевых композиционных материалов на основе стеклонеполненного полисульфона

Review Articles

Chudinov M.V.

Ribavirin and its analogs: Can you teach an old dog new tricks?

**Theoretical Bases of Chemical
Technology**

Raeva V.M., Gromova O.V.

Separation of water – formic acid – acetic acid mixtures in the presence of sulfolane

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

*Ignatieva P.E., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A.,
Kedik S.A.*

On the use of aqueous solutions of polyvinyl methyl ether for the embolization of blood vessels

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

Baranov A.B., Andreeva T.I.,

Simonov-Emel'yanov I.D., Peksimov O.E.

The structure, composition and preparation of injection-molded composite materials based on glass-filled polysulfone

Аналитические методы в химии и химической технологии

*Яцишина Е.Б., Пожидаев В.М., Васильева О.А.,
Дюжева О.П., Сергеева Я.Э., Ретивов В.М.,
Терещенко Е.Ю., Куликова И.С., Ващенко Е.С.,
Кожухова Е.И.*

Определение происхождения природного битума
в мумифицирующих смолах древнеегипетских
мумий из собрания ГМИИ им. А.С. Пушкина

Математические методы и информационные системы в химической технологии

Банников В.В., Савицкая Т.В.

Разработка информационно-моделирующей
системы поддержки и принятия решений по управлению
безопасностью химических производств

*Бурляева Е.В., Бурляев В.В., Кононенко В.В.,
Цеханович В.С.*

Верификация функциональных моделей
химических производств

Карташов Э.М.

Оригиналы операционных изображений
для обобщенных задач нестационарной
теплопроводности

Правила для авторов

Analytical Methods in Chemistry and Chemical Technology

*Yatsishina E.B., Pozhidaev V.M., Vasilyeva O.A.,
Dyuzheva O.P., Sergeeva Ya.E., Retivov V.M.,
Tereschenko E.Yu., Kulikova I.S., Vaschenkova E.S.,
Kozhukhova E.I.*

The determination of the origin of natural bitumen
in mummifying resins of Ancient Egyptian mummies
from the collection of the Pushkin Museum of Fine Arts

Mathematical Methods and Information Systems in Chemical Technology

Bannikov V.V., Savitskaya T.V.

The development of a decision support
information-modeling system
for safety in the chemical industry

*Burlyueva E.V., Burlyayev V.V., Kononenko V.V.,
Tsekhanovich V.S.*

Verification of functional models
of chemical manufacturing

Kartashov E.M.

Originals of operating images
for generalized problems of unsteady
heat conductivity

45

59

69

77

87

Author Guidelines

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-7-23>



УДК 615.281.8, 615.277.3, 544.165

Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам?

М.В. Чудинов

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

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

Обзор посвящен современному состоянию синтетических и биологических исследований аналогов рибавирина. Рибавирин – нуклеозидный противовирусный препарат широкого спектра действия с 50-ти-летней историей исследований и применения, но механизмы его действия до сих пор остаются неясными. В обзоре кратко изложены современные взгляды на биологические механизмы противовирусного и противоопухолевого действия рибавирина и его аналогов, существующие в этих взглядах противоречия и пробелы. В течение последних лет получены новые нуклеозидные аналоги – производные рибавирина по гетероциклическому основанию, потенциально представляющие собой противовирусные и противоопухолевые средства нового поколения. В статье дан систематический обзор исследований противовирусной и противоопухолевой активности и корреляций «структура – активность», в общей сложности, для 39 аналогов рибавирина, представленных за последние 15 лет, обсуждаются биологические мишени и возможные механизмы действия этих новых соединений, а также перспективы и направление дальнейших исследований.

Ключевые слова: рибавирин, аналоги рибавирина, механизмы биологического действия, биоизостеризм, противовирусные препараты, противоопухолевые препараты.

Ribavirin and its analogs: Can you teach an old dog new tricks?

Mikhail V. Chudinov

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

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

The review article focuses on the current state of synthetic and biological studies of ribavirin analogs. Ribavirin is a broad-spectrum nucleoside antiviral drug with a 50-year long history of research and application, but its mechanism of action still remains unclear. This article examines contemporary views on the antiviral and antitumor effects of ribavirin and its analogs and describes the contradictions and gaps that exist in our knowledge. In recent years, new nucleoside analogs of ribavirin have been synthesized. These ribavirin derivatives modified at the heterocyclic base, have the potential to become the antiviral and antitumor agents of the new generation. Thus, this paper presents a systematic review of antiviral activities, antitumor activities and structure–activity relationship (SAR) correlations of 39 ribavirin analogs created in the past 15 years. Biological targets and possible mechanisms of action of these new compounds are also discussed, as well as the prospects and possible directions for further research.

Keywords: ribavirin, ribavirin analogs, biological mechanism, bioisosterism, antiviral drugs, antitumor drugs.

Введение

Болезни, вызываемые различными вирусами, – существенная часть нашей жизни. Ни для кого не секрет, что большая часть представленных на рынке «мощных препаратов против простуды и гриппа» – всего лишь дорогостоящее плацебо, а действительно серьезные, угрожающие жизни заболевания (тяжелый грипп, вирусные гепатиты, геморрагические лихорадки) лечат совсем иначе. Среди средств последнего выбора, то есть тех, к которым прибегают, когда терять уже нечего, рибавирин (1-(β -D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, виразол) (1) (рис. 1) занимает поистине уникальное место.

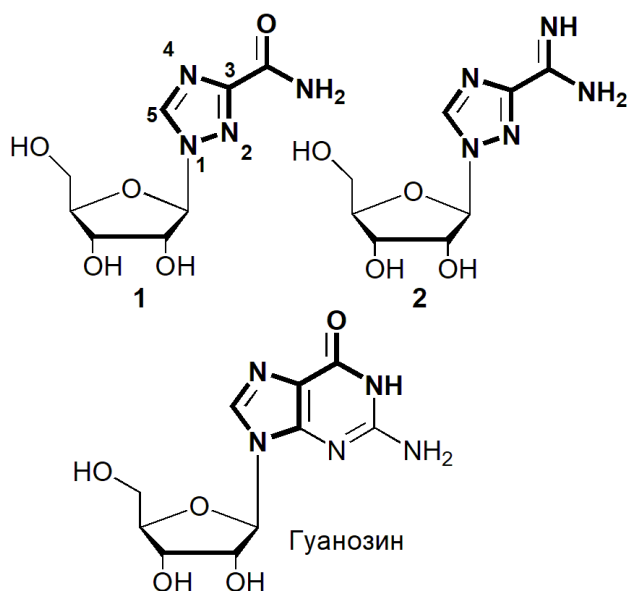


Рис. 1. Рибавирин (1) и родственные соединения: вирамидин (2) и гуанозин (выделены изостерические фрагменты в гетероциклическом основании).

Введенный в клиническую практику почти 50 лет назад, он до сих пор в строю, хотя сменилось уже несколько поколений лекарственных препаратов. Все его недостатки – немалая системная токсичность, низкая эффективность монотерапии для многих инфекций, изрядная курсовая стоимость – окупаются широчайшим профилем противовирусной активности. Рибавирин активен *in vitro* против очень многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов [1–10] и имеет лишь немного меньший спектр активности *in vivo*. До последнего времени препарат использовался (в комбинации с пэгилированным интерфероном- α (INF- α)) как единственное эффективное средство против гепатита С и для борьбы с тяжелыми вирусными инфекциями, например, Конго-Крымской геморрагической лихорадкой, желтой лихорадкой, особо опасными формами гриппа. Однако появление на рынке ингибиторов протеаз, таких, как Софосбувир и Симепревер, кажется, существенно снизило значение рибавирина в борьбе с гепатитом С, а распространенность прочих инфекций, к счастью, невелика. Значит ли это, что рибавирин, подобно другим старым препаратам, сдает позиции?

Если судить по результатам анализа базы данных Web of Science, с 1975 по 2019 гг. было опубликовано 10014 работ, содержащих в названии слово «рибавирин», и 23480, где термин «рибавирин» присутствовал среди ключевых слов. Основное число исследований имело чисто медицинскую тематику, только около 8500 работ имело отношение к химии или молекулярной биологии клетки. Количество таких публикаций возрастало с каждым годом: с 45 в 1995 г. до 651 в 2015 г. После 2015 г. замечен значительный спад интереса, связанный, очевидно, с введением в клиническую практику лечения гепатита С ингибиторов протеаз, тем не менее, количество публикаций в 2018 г. составило 451.

Уникальность рибавирина определяется разнообразием механизмов его действия, не вполне изученных до сих пор. Многочисленные попытки модифицировать молекулу рибавирина и получить нечто столь же эффективное, но не обладающее такими же недостатками, дали пока только один относительно удачный результат – вирамидин (2) (1-(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамидин, тарибавирин). Этот препарат, имеющий значительно меньшую токсичность, по сути, является пролекарственной формой рибавирина и в настоящее время находится на IV фазе клинических испытаний. Однако исследования последнего десятилетия открывают новые перспективы в применении рибавирина и его производных и аналогов.

1. Метаболизм и механизмы действия рибавирина и его структурных аналогов: современные представления

Метаболизму и механизмам противовирусного действия рибавирина посвящено значительное количество обзорных работ [11–21], поэтому подробно рассматривать их здесь не имеет смысла. Вкратце, тарибавирин попадает в клетку через цитоплазматическую мембрану при помощи ферментов-переносчиков нуклеозидов CNT3 и ENT1 и фосфорилируется в цитозоле аденозинкиназой (hADK) (EC:2.7.1.20)

(рис. 2). Фосфорилирование может осуществляться и при посредстве другого фермента – цитозольной пуринов-5'-нуклеотидазы (EC:3.1.3.5) [22]. 5'-O-Монофосфат рибавирина (RMP) (3) превращается далее клеточными киназами [23] в 5'-ди- и трифосфат (4 и 5, соответственно), которые являются субстратами многих ферментов клетки-хозяина и вирусов.

Вирамидин 2 тоже является субстратом hADK, но фосфорилируется в 10–300 раз медленнее рибавирина и в 10^4 – 10^5 раз медленнее аденозина [22]. Системная токсичность рибавирина определяется накоплением его фосфатов в эритроцитах, приводящим к гемолитической анемии у 10% пациентов при длительных курсах терапии [24]. Из других типов клеток (например, гепатоцитов) метаболиты рибавирина при снижении экстрацеллюлярной концентрации препарата выводятся весьма быстро ($T_{1/2} < 2$ ч), дефосфорилируясь обратно при участии инозинтрифосфатпирифосфатазы (EC:3.6.1.9) [25, 26], затем молекула рибавирина подвергается обратимому фосфорилизу пуриннонуклеозидфосфорилазой (PNP) (EC:3.6.1.9) [27] и/или гидролизуется по карбоксамидной группе аденозиндеаминазой (ADA) (EC:3.5.4.4) [28, 29]. Таким образом, главными продуктами катаболизма рибавирина являются 1,2,4-триазол-3-карбоксамид (7) и 1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (8), которые и выводятся из организма.

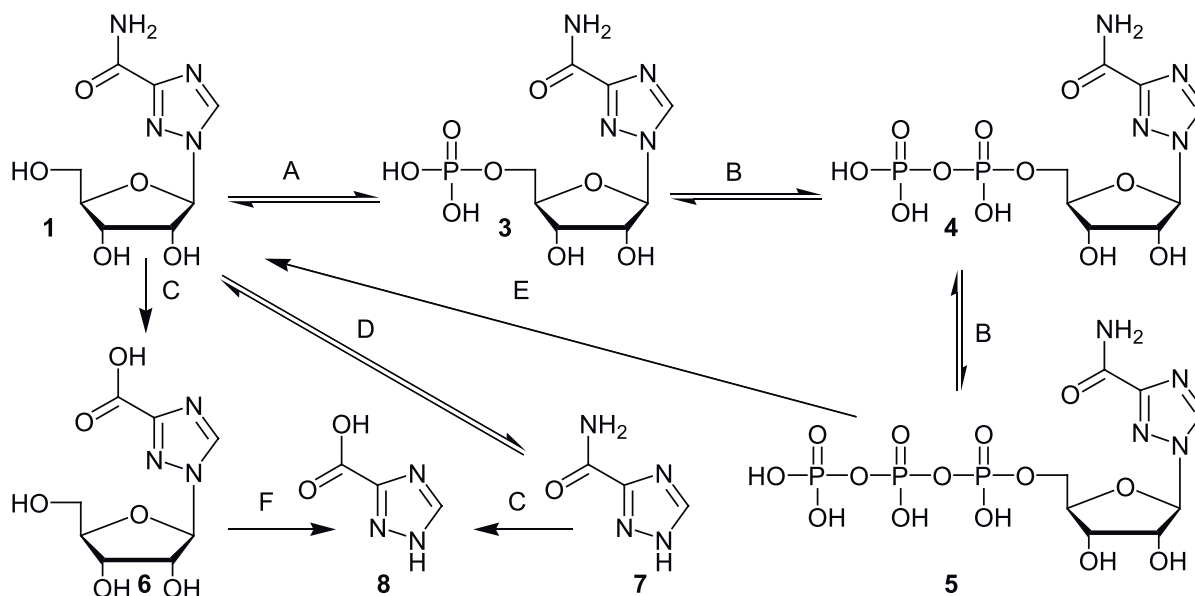


Рис. 2. Метаболизм рибавирина: А – hADK; В – различные киназы; С – ADA; D – PNP; Е – инозинтрифосфатпирифосфатаза; F – различные нуклеозидазы.

Рибавирин не является субстратом или ингибитором цитохрома P450 (CYP450) и, соответственно, не участвует в процессах окислительно-го катаболизма. Таким образом, в метаболическом

каскаде рибавирина задействованы те же ферментные системы, что и в каскаде пуриновых нуклеозидов. Неактивность большинства синтезированных ранее аналогов рибавирина часто

пытаются объяснить высокой субстратной специфичностью этих систем. Обычно считается, что рибавирин активен против вирусных инфекций только в форме 5'-фосфатов [15, 30]. Если молекула рибавирина, изостеричная гуанину и аденозину, относительно хорошо распознается hADK (скорость фосфорилирования всего в 1200 раз меньше, чем у аденозина), то, скажем, 1-β-D-ри-

бофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота (6) и 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол вообще не фосфорилируются киназой [31] и, вероятно, поэтому не обладают противовирусной активностью. Что касается механизмов действия рибавирина, то согласно существующим на настоящее время теориям, их 6. На рис. 3 из обзора [21] эти механизмы представлены схематически.

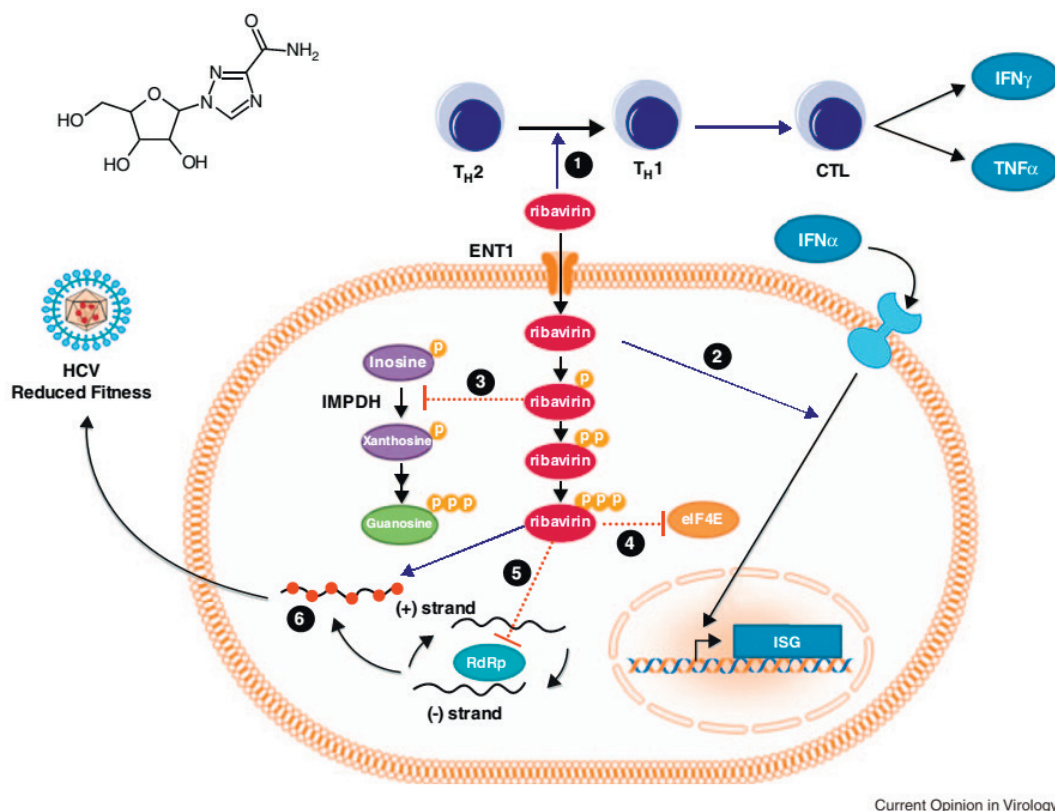


Рис. 3. Механизмы действия рибавирина против HCV [21]:

- 1) модуляция клеточного иммунного ответа лимфоцитами Th1 и Th2;
- 2) модуляция экспрессии ISG; 3) ингибирование инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH);
- 4) ингибирование эукариотического фактора инициации трансляции eIF4E;
- 5) прямое ингибирование вирусных РНК-зависимых РНК-полимераз (RdRp);
- 6) вирусный мутагенез.

Механизмы 3–6 непосредственно связаны с фосфорилированными метаболитами рибавирина, а структурные основы иммуномодулирующей активности по механизмам 1, 2 до сих пор неизвестны, причем механизм 1, связанный с Т-лимфоцитами, — системный, то есть активность этого рода не может быть обнаружена на клеточных моделях.

Наиболее изученный (и доказанный) механизм действия рибавирина — ингибирование RMP (3) инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH) (EC 1.1.1.205). IMPDH — один из ключевых ферментов в синтезе *de novo* пуриновых нуклеотидов. Обратимо связываясь с активным центром фермента, RMP блокирует синтез гуанозинтрифосфата (GTP). В результате замедляются процессы синтеза нуклеиновых

кислот и вообще все клеточные процессы, нуждающиеся в GTP как в субстрате, в том числе и репликация вирусного генома [32]. Изменение нормального уровня концентрации GTP нарушает функционирование клетки хозяина, обуславливая токсический эффект рибавирина. Ингибирование IMPDH приводит к снижению пула GTP в клетке до ~60% от нормы, однако после этого концентрация GTP стабилизируется и не снижается далее при повышении концентрации рибавирина. В то же время дозозависимая противовирусная активность рибавирина сохраняется [33–36], что указывает на существование других причин противовирусного действия. Изменение баланса концентрации нуклеотидных субстратов вирусной полимеразы может вызывать замещение GTP

другими субстратами и накопление летальных мутаций вирусного генома (механизм 6 на рис. 3).

Другой возможный путь действия – непосредственное ингибирование вирусных полимераз «неправильным» субстратом – 5'-*O*-трифосфатом рибавирина (RTP) (5), подобно тому, как азидотимидин терминирует наращивание цепи ДНК вируса иммунодефицита обратной транскриптазой (механизм 5 на рис. 3). Этот механизм был подтвержден в опытах *in vitro* для вируса гепатита С [37] и вируса гриппа [38, 39]. Есть доказательства, что RTP может быть субстратом/ингибитором и других вирусных ферментов [40, 41]. RTP является субстратом эписирующих ферментов, например, белка D1 вируса коревой оспы [42], и способен образовывать «неправильный» кэп РНК, состоящий из остатков RMP, а не 7-*N*-метилгуанозина. Такой кэп ингибирует эукариотический фактор инициации трансляции eIF4E, и соответствующая вирусная РНК не может быть транслирована (механизм 4 на рис. 3).

Известно, что монотерапия рибавирином эффективна против таких вирусов, как вирус Ласса [4, 5, 43], респираторно-синцитиальный вирус [44], но не при хроническом гепатите С. Однако в сочетании с INF- α , белком, модулирующим иммунный ответ организма, рибавирин оказался хорошим средством против этой болезни [45]. Рибавирин, как выяснилось, переключает фенотип продуцируемых иммунной системой Т-лимфоцитов с Th2 на Th1 и, соответственно, тип клеточного иммунного ответа (механизм 1 на рис. 3) [46, 47]. Кроме того, интерферон, продуцируемый клетками иммунной системы, связываясь с рецепторами на поверхности атакуемой вирусом клетки, запускает сигнальный каскад, приводящий к экспрессии интерферон-стимулируемых генов (ISG), переводящих клетку на «осадное положение» (механизм 2 на рис. 3). Функции ISG – предмет активного изучения в последнее время [48–55], но известно про них пока немного. В частности, в клетках человека белок ISG₁₅ является важной частью механизма врожденного иммунитета, отвечающей за противовирусный ответ [56]. Рибавирин оказывает влияние на сигнальный каскад интерферона, модулируя экспрессию ISG, этот эффект был экспериментально доказан *in vitro* [57–60] и *in vivo* [61–63], однако структурный базис этого влияния неизвестен. Существуют предположения [64], связывающие снижение уровня GTP, происходящее вследствие ингибирования IMPDH, с нарушением ферментного каскада, регулирующего уровень оксида азота NO в клетке (NO цитотоксичен для Т-лимфоцитов, причем Th1 менее устойчивы к его действию).

Иммуномодулирующая активность рибавирина была обнаружена в середине 2000-х, когда основные синтетические исследования по поиску аналогов и

оптимизации структуры уже казались завершенными. Биологические свойства основной части синтезированных аналогов рибавирина проверялись на дешевых и доступных клеточных моделях, поэтому существует немалая вероятность обнаружения иммуномодулирующей активности у соединений, уже исследованных и отвергнутых на ранних этапах. Нужно учесть и разнообразие вирусных инфекций, против которых пытались применять новые аналоги: результаты исследований трудно сопоставлять друг с другом, так как объекты зачастую очень сильно отличаются. Вещество, активное против одного вируса, часто абсолютно инертно в отношении другого.

Рибавирин был разработан и поныне применяется как противовирусное средство, хотя идея использовать его как цитостатик возникла весьма давно [65]. На настоящий момент в базе данных клинических исследований clinicaltrials.gov [66] содержится информация о 28 исследованиях (из них 10 завершено, а 6 – на IV, завершающей фазе) применения рибавирина для лечения онкологических заболеваний разной природы. Механизмы противоопухолевой активности этого препарата во многом сходны с описанными выше механизмами активности противовирусной: ингибирование ферментных каскадов, связанных с метаболизмом нуклеиновых кислот [67–69], нарушение механизмов трансляции [70, 71], модуляция иммунного ответа [72].

Исследования механизмов действия нуклеозидов 1,2,4-триазола, в том числе обладающих противовирусной активностью, за исключением рибавирина и двух трех перспективных лекарственных кандидатов (например, вирамидина), практически не проводились. Ни один из предложенных на настоящее время механизмов не может полностью объяснить биологическую активность рибавирина, а также соотношение структура/активность в ряду аналогов и производных этого препарата. Все теоретические построения рано или поздно сталкивались с противоречащими им фактами, относительно любого из предложенных механизмов действия существует набор нерешенных вопросов. Ингибирование IMPDH, как упоминалось ранее, приводит лишь к снижению пула GTP в клетке, что могло бы объяснить противовирусное действие нарушением репликации вирусного генома. Вот только сравнение спектра и интенсивности противовирусного действия рибавирина и других известных ингибиторов IMPDH показывает, что при равном уровне ингибирования противовирусная активность этих соединений существенно различается [32]. Доказанное взаимодействие с вирусными ферментами, как правило, наблюдается в экспериментах *in vitro* при концентрациях, в 10–1000 раз превышающих реальную клинически допустимую концентрацию рибавирина в организме [16,

73]. Иммуномодулирующей активностью обладает также левовирин (1-(β -L-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид) – L-энантиомер рибавирина [74], который не может быть субстратом hADK из-за конфигурации гликозидного фрагмента и, возможно, вообще не фосфорилируется в организме.

Было немало попыток связать структуру синтезированных аналогов рибавирина с их метаболическими превращениями и наблюдаемой активностью [12, 31, 75–77]. Однако очевидных закономерностей найдено не было. К примеру, практически полное отсутствие активности у аналогов с пентозными гликозидными остатками, отличными от D-рибозы, пробовали объяснить тем, что такие соединения не взаимодействуют с человеческой нуклеозиддифосфаткиназой (hNDKA) (EC:2.7.4.6) – ферментом, катализирующим обратимое превращение дифосфатов нуклеозидов в трифосфаты [23]. Но тогда оставалась непонятна дозозависимая противовирусная активность ациклических аналогов рибавирина, показанная на модели аденовирусной инфекции *in vitro* [78]. Попытка объяснить активность таких соединений их неспецифическим гидролизом с последующим превращением 1,2,4-триазол-3-карбоксамида (7) в рибавирин при помощи PNP не слишком убедительна, так как гидролиз в клеточных моделях маловероятен, да и скорость разрушения гликозидной связи в специальной модельной системе слабо коррелирует с наблюдаемой активностью [79]. Выводы из вышесказанного очевидны: несмотря на почти 50 лет исследований, загадок, связанных с рибавирином и его аналогами, по-прежнему больше, чем отгадок.

В молекуле рибавирина есть, условно говоря, три позиции, по которым возможна ее модификация: гликозидный фрагмент, карбоксамидная группа и 5-е положение гетероциклического основания. Еще одно возможное направление модификации связано с заменой гетероциклической системы 1,2,4-триазола на другую азольную, к примеру, на имидазол или 1,2,3-триазол. Все эти возможности, так или иначе, были опробованы на ранних этапах синтетических исследований [80, 81], но интересных результатов дали немного: рибавирин так и остался лучшим по активности и спектру действия соединением среди своих структурных аналогов. Даже незначительные модификации молекулы приводили либо к полной утрате активности, либо к значительному снижению эффективности и увеличению избирательности действия. Так, например, 2'-деоксирибавирин неактивен [79], 5-метилрибавирин по некоторым данным [82] – тоже, а по другим – ингибирует репродукцию ряда вирусов *in vitro*, в частности, вирусов Тяжия,

Дхори и коровьей оспы [83], но значительно слабее рибавирина. Замена кислорода на серу в карбоксамидной группе приводит к сужению спектра активности – 1-(β -D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-тиокарбоксамид ингибирует вирус простого герпеса *in vitro* с 80%-ной эффективностью в сравнении с рибавирином, но не активен против других вирусов, на которых проводились исследования – аденовируса, вируса парагриппа и риновируса [84]. Многие родственные рибавирину соединения с другой гетероциклической системой, такие как 5-амино-1- β -D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид (AICAR, акадезин) или 5-гидрокси-1- β -D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид (мизорин), также обладают значительным фармакологическим потенциалом, но тип проявляемой ими биологической активности другой [85]. Так есть ли смысл в дальнейших поисках, когда вершина уже достигнута?

2. Новые аналоги рибавирина: синтез и биологические свойства

2.1. Изостерические аналоги по карбоксамидной группе

Единственное получившее перспективу применения соединение из «старых» – вирамидин **2**, в котором карбоксамид замещен изостеричной ему амидиновой группой. Метаболизм этого препарата отличается от метаболизма рибавирина [86–88]; он фосфорилируется значительно медленнее, поэтому активные метаболиты не накапливаются в эритроцитах. Вирамидин превращается ADA в рибавирин в клетках печени, где, собственно, и должно проявляться его противовирусное действие. Кроме того, вирамидин ингибирует PNP [89], блокируя один из путей катаболического распада рибавирина [90]. В амидиновую группировку молекулы вирамидина вводили различные заместители – алкильные и аминокислотные остатки (рис. 4) [91], некоторые из соединений проявили значительную активность против различных вирусов *in vitro* (табл. 1).

Заместители изменяют уровень противовирусной активности довольно значительно, при этом объяснить ее наличие метаболическим превращением в рибавирин путем дезаминирования или гидролиза амидиновой группы невозможно: соединение **9a** имеет значительную противовирусную активность, а продукт его гидролиза **10** неактивен. Видно снижение активности и токсичности с увеличением объема замещающей группы, хотя и это не является правилом без исключений: **9e** (гомолог соединения **9a**) имеет большие, чем у **9a**, активность и токсичность при большей длине алкильной цепи в заместителе, но при этом спектр активности у него меньше.

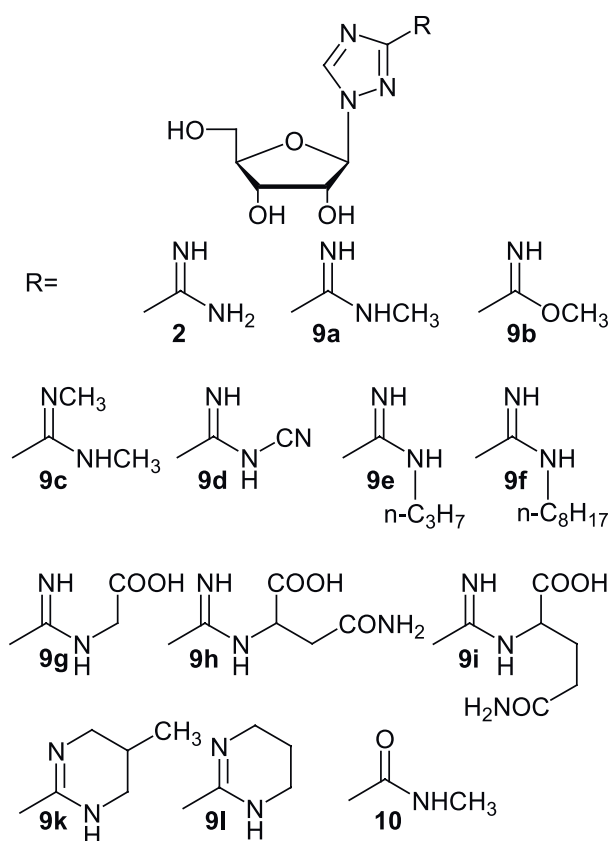


Рис. 4. Замещенные аналоги вирамидина [91].

Другой изостерический аналог рибавирина – ETAR (1-(β-D-рибофуранозил)-3-этинил-1,2,4-триазол) (11) (рис. 5) [92], в котором карбоксамид заменен на ацетиленовую группу. Он проявляет высокую ингибирующую активность, превосходящую активность рибавирина, в отношении ряда флавивирусов, в частности вируса лихорадки Денге, на клеточных моделях [93]. Авторы предполагают, что механизм его действия заключается в ингибировании IMPDH. Однако перспективы его как лекарственного препарата малы из-за высокой токсичности.

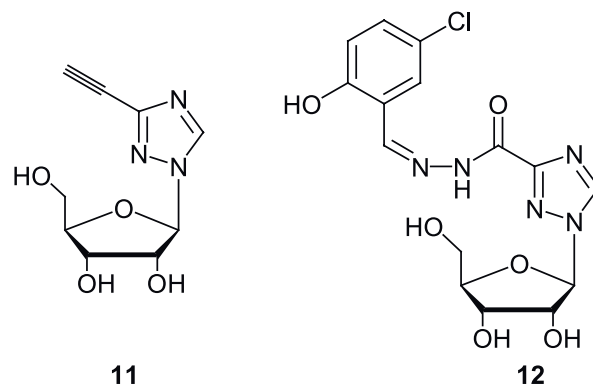


Рис. 5. Активные изостерические аналоги рибавирина.

Таблица 1. Противовирусная активность и цитотоксичность вирамидина и его замещенных аналогов, измеренная *in vitro* на клеточной линии Vero

IC ₅₀ , мкг/мл	Соединение												
	2	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9k	9l	10
SFSV	36	104	98	94	*	73	339	566	484	547	*	*	*
PTV	83	250	201	181	*	41	*	**	1600	2690	*	*	*
DGV4	100	n	76	162	250	n	n	n	n	n	n	n	n
RSV	16	24	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
VV	59	198	n	184	n	n	n	n	n	n	n	n	n
IFAV	48	n	63	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
IFBV	48	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
PIFV3	n	125	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
CC ₅₀ , мкг/мл	250-1000	>1000	250-840	250-1000	250-1000	660-1000	>1000	1000-3200	>3200	>3200	>1000	>3200	>320

SFSV – Sandfly fever Sicilian вирус; PTV – вирус Punta Toro; DGV4 – вирус Dengue 4; RSV – респираторно-синцитиальный вирус; VV – вирус коровьей оспы; IFAV – вирус гриппа А; IFBV – вирус гриппа В; PIFV3 – вирус парагриппа 3.

* неактивен; ** ингибирование не достигает 50%; n – не испытывали.

Вирамидин ингибирует PNP, а этот фермент является потенциальной биологической мишенью в химиотерапии многих заболеваний, в том числе онкологических [94]. В работе Liu с соавт. [95] исследовали цитотоксические свойства аналогов рибавирина, в которых карбоксамидная группа заменена на гидразоновую. Одно из предложенных соединений, (Z)-N'-((1-(5-хлор-2-гидроксибензил)этилиден)-1(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-кар-

богидразид (12), ингибирует рост клеток рака легких линии A549 в концентрации 20 мкМ.

Исследования, посвященные специфичности hADK в отношении ряда изостерических аналогов рибавирина по карбоксамидной группе и, предположительно, связанной с ней противовирусной активности, не показали четкой связи между способностью киназы фосфорилировать соединение и его активностью [77]. Например, активность hADK в отношении

активных производных **9a** и **9b** составляет 5% и менее 2%, соответственно, от активности фермента в отношении рибавирина. При этом неактивный метиламид **10** фосфорилируется лишь в 10 раз медленнее рибавирина. Заявка на патент [96], в которой некоторые изостерические аналоги рибавирина по карбоксамидной группе описываются как «ингибиторы вирусных полимераз», так и не стала патентом, да и данных по активности описанных в ней соединений ни в заявке, ни в других источниках не приводилось.

Однако возможны и альтернативные пути фосфорилирования, не связанные с hADK, и другие типы фармакологической активности. В ходе исследования субстратной специфичности генно-инженерной PNP *E. coli* [97, 98] был получен ряд аналогов рибавирина, *N*-алкилированных по амидной группе. Как выяснилось, даже объемные заместители в карбоксамидном фрагменте не препятствуют реакции трансгликозилирования, катализируемой PNP (рис. 6).

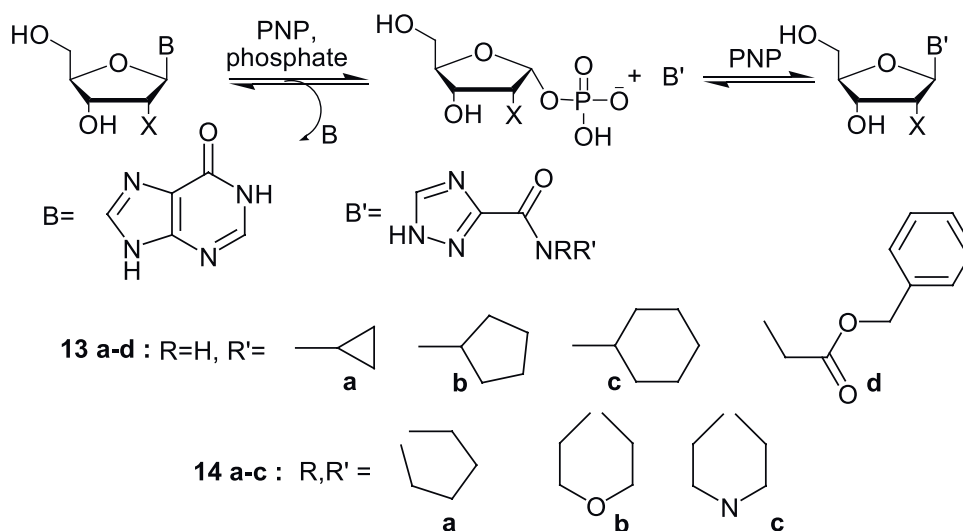


Рис. 6. Синтез *N*-алкиламидных аналогов рибавирина химико-ферментативным трансгликозилированием.

Алкиламидные аналоги рибавирина **13b** и **13c** показали довольно высокую активность *in vitro* против вирусов гриппа А и простого герпеса (РНК- и ДНК-вирусов, соответственно) на различных клеточных линиях¹. Интересно то, что согласно существующим представлениям [99], в результате метаболизма таких соединений теоретически должен получаться не рибавирин, а неактивная 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота. Объяснить наблюдаемую активность метаболическим превращением в активное соединение, как и в случае соединений **9a** и **10**, нельзя. Важность этого факта состоит в том, что если рибавирин во всех своих ипостасях (за исключением, возможно, молекулы-иммуномодулятора) имитирует природные пуриновые нуклеозиды и встраивается в их ферментные каскады, то аналоги **13b–c** в силу стерических факторов едва ли могут участвовать в большинстве этих процессов. Это указывает на существование еще не известных нам механизмов противовирусной активности для соединений этого класса.

В работе [100] предлагается иной подход к модификации карбоксамидной группы (рис. 7). В предложенных аналогах вместо карбоксиамида в положении 3 находится 1,2,4-оксадиазол – его гетероциклическая биоизостера.

¹Галегов Г.А., Дерябин П.Г., Андропова В.Л. Неопубликованные данные.

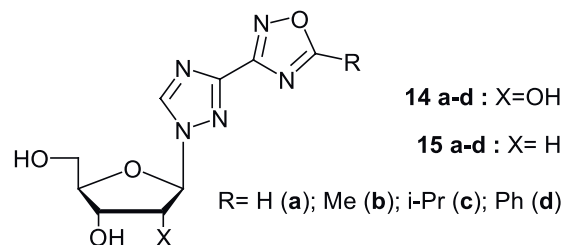


Рис. 7. 3-Оксадиазольные аналоги рибавирина.

Соответствующие 3-(1,2,4-триазолил)-1,2,4-оксадиазолы, как выяснилось, являются отличными субстратами PNP, поэтому нуклеозиды **14a–d** могут быть синтезированы как модификацией молекулы рибавирина, так и химико-ферментативным способом из природных нуклеозидных субстратов, что позволяет получить и 2'-дезоксиналоги **15a–d**. Лучшим по активности против вируса гепатита С *in vitro* среди изостерических аналогов **14** и **15** оказалось соединение **14d** (IC_{50} = 8.8 мкг/мл, 12.5 мкг/мл для рибавирина), при этом токсичность его для клеточной линии, на которой проводили испытания, существенно ниже, чем у рибавирина; аналоги **14a** и **14b** также проявили некоторую активность против вирусов простого герпеса и гриппа А, соответственно. Соединения этого типа не могут метаболически превращаться в рибавирин, а структура наиболее активного вещества **14d** включает объемный аро-

матический заместитель, стерически блокирующий ее участие в таких процессах, как, например, репликация.

2.2. Аналоги рибавирина, замещенные по 5-му положению гетероцикла

Наибольшее количество публикаций в течение последних 10 лет, связанных со структурными аналогами рибавирина, относится к одной группе – производным 1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот, замещенным по положению 5. Значительная часть этих работ, особенно их синтетические аспекты, подробно описана в обзоре Xia и др. [101]. Большинство описанных аналогов содержит в качестве гликозидной части D-рибозу или ациклический метоксиэтанольный остаток, а заместитель в положении 3 или 5 (в зависимости от положения гликозидного остатка) триазольного цикла включает арильный фрагмент, присоединенный к триазолу спейсерами различных типов (рис. 8). В значительной степени такое структурное сходство связано с методологией этих работ, основанной на серийной модификации единого нуклеозидного прекурсора одной-двумя химическими реакциями (чаще всего, Pd-катализируемыми кросс-сочетаниями).

Против вируса табачной мозаики (TMV) оказались эффективны производные, содержащие в положении 5 замещенный 1,2,3-триазол, **16–24** (рис. 9) [102–104]. Испытания проводились на так называемой «half-leaf juice rubbing» модели, когда 50% поверхности листа растения

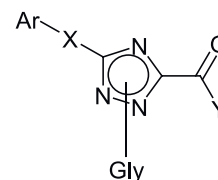


Рис. 8. Общая структура 5-замещенных аналогов рибавирина: X – спейсерная группа (этинил, винил, 1,2,3-триазилил, NH, S); Y – NH₂, OEt; Gly – гликозидный фрагмент (рибоза, метоксиэтанол, H).

табака обрабатывалась испытываемым соединением, а затем растение заражалось TMV. Сравнение площади пораженных участков на обработанной и необработанной поверхностях показывало уровень противовирусной активности. Выяснилось, что противовирусную активность проявляют не только нуклеозиды или ациклические нуклеозидные аналоги, но и их защищенные производные, и сами гетероциклические основания, у которых активность оказалась максимальна. Предположить в этом случае механизм, включающий синтез нуклеотида из основания с участием PNP, невозможно, так как столь объемный заместитель в 5-ом положении ограничивает субстратную специфичность фермента [97, 105]. Остается полагать, что за противовирусную активность отвечает само гетероциклическое основание, а гликозидный фрагмент несет скорее транспортную функцию.

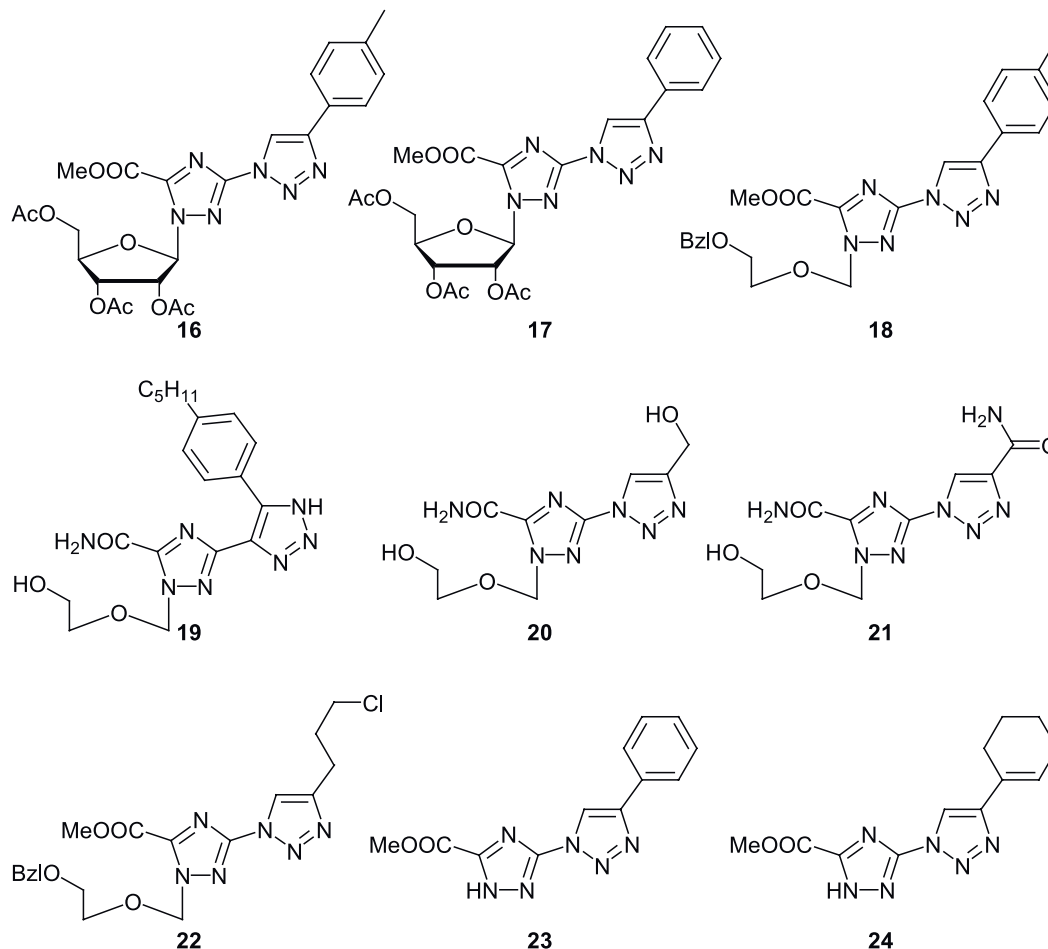


Рис. 9. Анти-TMV-активные аналоги рибавирина.

Соединения **25–28** (рис. 10) со спейсером другого типа – этинильным проявили значительную активность (табл. 2) против вируса гепатита С (HCV) на клеточных моделях, содержащих репликон вируса [106–108].

В этом случае наблюдается сходная закономерность: углеводный фрагмент, по-видимому, не является критическим для проявления активности, хотя и влияет на токсические свойства соединения. Авторы исследования провели анализ соотношения структура–активность (SAR), синтезировав значительное количество аналогов, и показали, что существенно важными элементами являются ригидная спейсерная группа в 5-ом положении 1,2,4-триазольного кольца, а также положение и тип заместителя в арилэтинильном

фрагменте. При замене тройной связи в соединении **28** на одинарную активность исчезала, что свидетельствует о важности геометрии молекулы и/или наличия π -сопряжения между ароматическими фрагментами в основании для проявления анти-HCV-активности. Активны производные с заместителем в 4-ом положении арильного кольца, при этом с возрастанием липофильности и объема заместителя растет и противовирусная активность. Однако о предполагаемом механизме действия здесь также говорить сложно. Ведь одно из наиболее активных соединений – не нуклеозид, а защищенное производное **25**, неспособное участвовать в соответствующих метаболических каскадах, к тому же это единственное из активных производных, вообще не содержащее арильного кольца.

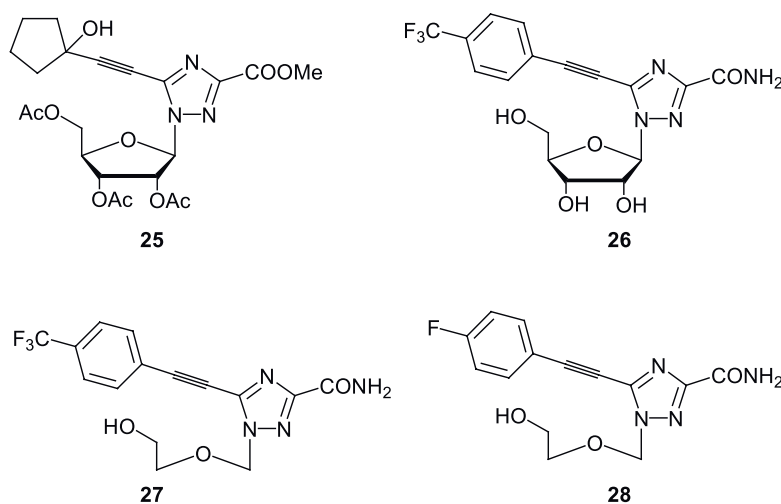


Рис. 10. Анти-HCV-активные аналоги рибавирина.

Таблица 2. Активность арилэтинильных аналогов рибавирина против вируса HCV *in vitro*

Клеточная линия / Соединение	Huh-5-2		Huh-9-13		Huh-6	
	EC ₅₀	CC ₅₀	EC ₅₀	CC ₅₀	EC ₅₀	CC ₅₀
25	52.3±3.1	>105	54.3±18	>105	25.1±4.8	>105
26	17.7±1.9	82.5±9.7	19.4±7.0	>120	43.7±20	>120
27	14.1±3.7	56.5±14	36.7±23	79.0±19	50.8±21	87.5±14
28	72.3±9.9	>160	125±6.6	>160	95.3±3.3	132±18
Рибавирин	28.7±8.2	86.0±45	84.0±15	229	33.0	>100

EC₅₀ (мкМ) – концентрация, ингибирующая с 50%-ной эффективностью репликацию субгеномного репликона HCV в соответствующей клеточной линии;

CC₅₀ (мкМ) – концентрация, при которой погибает 50% клеток.

Нуклеозидные аналоги с простыми алкильными заместителями в положении 5 триазольного цикла практически неактивны против вируса гепатита С на клеточных моделях *in vitro* [105], а содержащие двойную связь аналоги соединения **26** (рис. 11) активны при *транс*-конфигурации (EC₅₀ = 9 мкМ, CC₅₀ > 30 мкМ) и неактивны в случае *цис*-конфигурации [109].

Что касается противоопухолевой активности 5-замещенных аналогов рибавирина, то такая активность наблюдается у соединений **30–37**, структурно подобных описанным выше анти-HCV- и анти-TMV-аналогам, хотя в ряду есть и соединения других типов (рис. 12) [108, 110–115].

Xia с соавт. показали [111, 113, 116], что противораковая активность 5-арилэтинильных аналогов,



Рис. 11. Активный (29a) и неактивный (29b) винильные аналоги соединения 26.

продемонстрированная на клеточной линии лекарственно-устойчивого рака поджелудочной железы MiaPaCa-2, определяется индуцированным каспаза-зависимым апоптозом. Процесс апоптоза запускается вследствие вызываемого этими нуклеозидными

аналогами подавления экспрессии белка теплового шока Hsp27. Предположены и другие механизмы: ингибирование андрогеновых рецепторов [116] и иммуномодулирующая активность у производных с 1,2,3-триазольным спейсером [114].

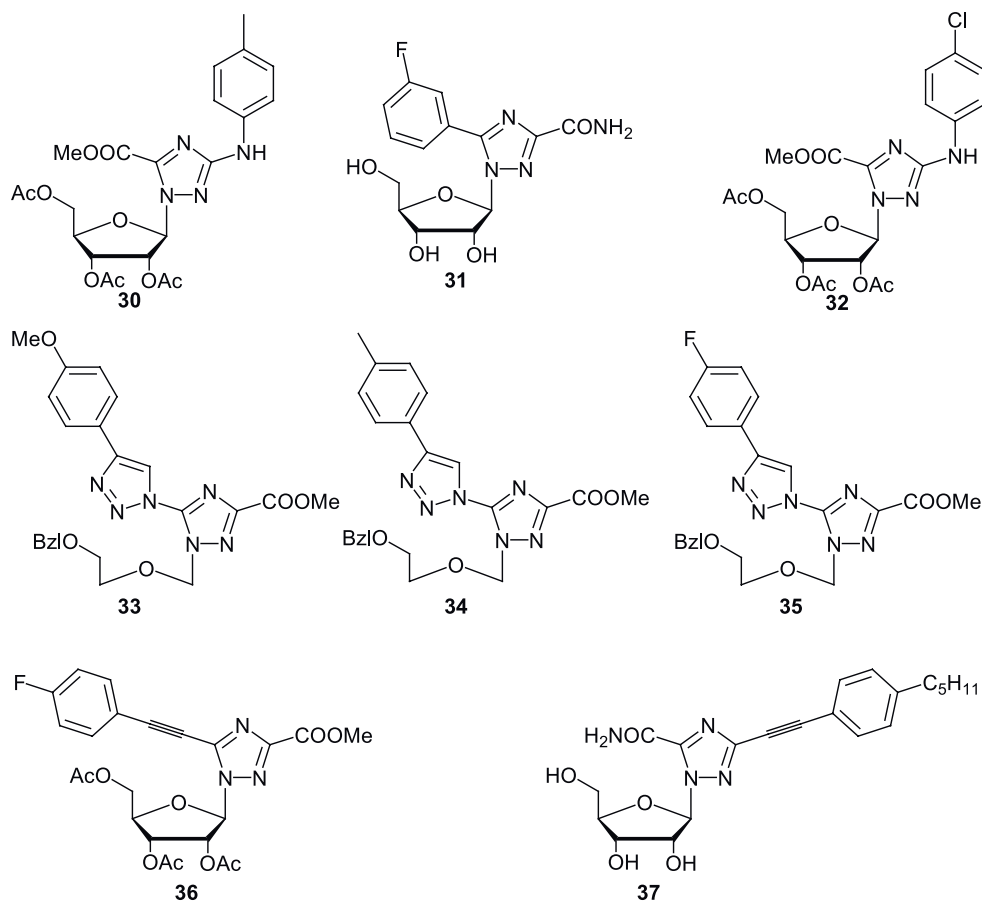


Рис. 12. 5-Замещенные аналоги рибавирина с противоопухолевой активностью.

Интересно, что параметры SAR, изученные на ряде аналогов соединения 37, демонстрируют практически те же закономерности, что и у анти-HCV-производных: необходимы ригидная спейсерная группа и липофильный заместитель в положении 4 ароматического кольца. При этом роль гликозидного фрагмента и карбоксамидной группы в 3-ем положении неочевидна. Компьютерное моделирование структур активных соединений и рентгеноструктурный анализ показывают копланарность связанных ароматических фрагментов в основании. Авторы полагают,

что такой структурный мотив имитирует плоские сопряженные ароматические системы в природных пуриновых основаниях и является необходимым условием проявления активности [115].

Заключение

Поскольку в большинстве рассмотренных работ исследованы биологические свойства значительных библиотек целевых производных, появляется возможность сделать некоторые выводы относительно связи структуры и активности аналогов рибавирина

последнего поколения – соединений **16–37**, содержащих объемные заместители в положении 5 (3) гетероциклического основания. Первый и основной вывод состоит в том, что эти вещества, структурно сильно отличающиеся от родительской молекулы, не могут иметь те же механизмы биологического действия, что и сам рибавирин, так как не имитируют структуру пуринового основания и не могут служить субстратами ферментов метаболического каскада пуринов. Ингибирование ими IMPDH или вирусных полимераз также маловероятно в силу высокой субстратной специфичности этих ферментов, во всяком случае, возможный механизм такого ингибирования явно будет отличаться от механизмов действия рибавирина. Относительно изостерических аналогов рибавирина **13–15** можно скорее полагать, что они, напротив, имитируют структуру пурина, и возможные механизмы их действия могут быть теми же, что и у рибавирина. Второй вывод таков: соединения **16–37**, проявляющие весьма разнообразные типы активности, имеют значительное структурное сходство, причем наличие гликозидной части, то есть собственно то, что делает молекулу аналогом нуклеозида, похоже, необязательно. Существует вероятность, что структурный базис механизмов активности связан не с нуклеозидной структурой молекулы, а только с гетероциклическим основанием: 1,2,4-триазолом, соединенным с ароматическим липофильным фрагментом жесткой спейсерной группой. Это предположение подтверждают многие факты: упомянутая высокая анти-TMV-активность битриазольных оснований **23, 24**, наличие разнообразной активности у замещенных по N1 и N2 триазола аналогов и ациклических производных, высокая активность многих защищенных прекурсоров. Однако прямых доказа-

тельств этой гипотезы на настоящий момент не существует, так как противовирусная и противораковая активность агликонов не изучалась.

В этот же ряд рассуждений вписывается и недавно обнаруженная нами значительная противовирусная активность соединения AMP-006 (5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (**38**)) (рис. 13) [118]. Это соединение, близкий структурный аналог рибавирина, вообще не является нуклеозидом. Не имея гидроксильных групп, не подвергаясь ферментативному гидролизу, оно имеет очень низкую цитотоксичность, при этом демонстрируя противовирусную активность *in vitro* в отношении вирусов гриппа А и герпеса, лишь немного уступающую рибавирину. При этом синтезированный из него нуклеозид **39** противовирусной активностью не обладает².

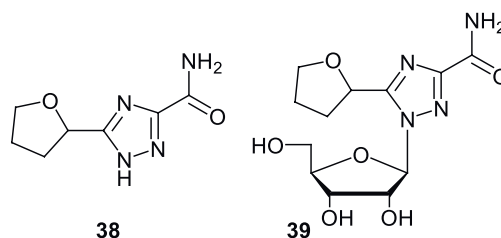


Рис. 13. AMP-006 (**38**) и его неактивное нуклеозидное производное **39**.

С учетом того, что механизмы активности самого рибавирина полностью не изучены, его роль и возможные роли его новых структурных аналогов в борьбе с вирусными и опухолевыми заболеваниями явно не сыграны до конца. Похоже, в ближайшее время эти молекулы со сцены не сойдут.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Sidwell R.W., Huffman J.H., Khare L.G. P., Allen B., Witkowski R.J.T., Robins K. Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1-β-D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*. 1972;177(4050):705-706. <https://doi.org/10.1126/science.177.4050.705>
2. Oxford J.S. Inhibition of the replication of influenza A and B viruses by a nucleoside analogue (ribavirin). *J. Gen. Virol.* 1975;28(3):409-14. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-28-3-409>
3. Hruska J.F., Bernstein J.M., Douglas R.G.Jr., Hall C.B. Effects of ribavirin on respiratory syncytial virus *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980;17(5):770-775. <https://doi.org/10.1128/AAC.17.5.770>
4. McCormick J.B., King I.J., Webb P.A., Scribner C.L., Craven R.B., Johnson K.M., Elliott L.H., Belmont-Williams R. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N. Engl. J. Med.* 1986;314(1):20-26. <https://doi.org/10.1056/NEJM198601023140104>
5. Huggins J.W. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral

drug. *Rev. Infect. Dis.* 1989;11(Suppl_4):S750-S761. https://doi.org/10.1093/clinids/11.Supplement_4.S750

6. Shigeta S., Mori S., Baba M., Ito M., Honzumi K., Nakamura K., Oshitani H., Numazaki Y., Matsuda A., Obara T. Antiviral activities of ribavirin, 5-ethynyl-1-β-D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide, and 6'-(R)-6'-C-methylnepanocin A against several ortho- and paramyxoviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1992;36(2):435-439. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.2.435>
7. Jordan I., Briesse T., Fischer N., Lau J.Y., Lipkin W.I. Ribavirin inhibits West Nile virus replication and cytopathic effect in neural cells. *J. Infect. Dis.* 2000;182(4):1214-1217. <https://doi.org/10.1086/315847>
8. Kim Y., Lee C. Ribavirin efficiently suppresses porcine nidovirus replication. *Virus Res.* 2013;171(1):44-53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.10.018>
9. Kihira S., Uematsu J., Kawano M., Itoh A., Ookohchi A., Satoh S., Maeda Y., Sakai K., Yamamoto H., Tsurudome M., O'Brien M., Komada H. Ribavirin inhibits human

²Прутков А.Н., Чудинов М.В., Галегов Г.А., Дерябин П.Г., Андропова В.Л. Неопубликованные данные.

parainfluenza virus type 2 replication *in vitro*. *Microbiology and Immunology*. 2014;58(11):628-635. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12192>

10. Ramirez-Olivencia G., Estebanez M., Membrillo F.J., Ybarra M.D.C. Use of ribavirin in viruses other than hepatitis C. A review of the evidence. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2018. (in press). <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.008>

11. Streeter D.G., Witkowski J.T., Khare G.P., Sidwell R.W., Bauer R.J., Robins R.K., Simon L.N. Mechanism of action of 1-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole), a new broad-spectrum antiviral agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973;70(4):1174-1178. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.4.1174>

12. Miller J.P., Kigwana L.J., Streeter D.G., Robins R.K., Simon L.N., Roboz J. The relationship between the metabolism of ribavirin and its proposed mechanism of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977;284(1):211-229. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb21953.x>

13. Crotty S., Cameron C., Andino R. Ribavirin's antiviral mechanism of action: Lethal mutagenesis? *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2002;80(2):86-95. <https://doi.org/10.1007/s00109-001-0308-0>

14. Hong Z., Cameron C.E. Pleiotropic mechanisms of ribavirin antiviral activities. *Progr. Drug Res.* Basel: Birkhäuser Basel. 2002;59:41-69. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8171-5_2

15. Parker W.B. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Res.* 2005;107(2):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.11.006>

16. Dixit N.M., Perelson A.S. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006;63(7-8):832-842. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5455-y>

17. Graci J.D., Cameron C.E. Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Rev. Med. Virol.* 2006;16(1):37-48. <https://doi.org/10.1002/rmv.483>

18. Te H.S., Randall G., Jensen D.M. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol. Hepatol.* (N. Y.). 2007;3(3):218-225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3099343>

19. Chung R.T., Gale M.Jr., Polyak S.J., Lemon S.M., Liang T.J., Hoofnagle J.H. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop. *Hepatology* (Baltimore, Md.). 2008;47(1):306-320. <https://doi.org/10.1002/hep.22070>

20. Shiffman M.L. What future for ribavirin? *Liver Int.* 2009;29(Suppl 1):68-73. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01936.x>

21. Paeshuyse J., Dallmeier K., Neyts J. Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: A review of the proposed mechanisms of action. *Curr. Opin. Virol.* 2011;1(6):590-598. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.10.030>

22. Wu J.Z., Larson G., Walker H., Shim J. H., Hong Z. Phosphorylation of ribavirin and viramidine by adenosine kinase and cytosolic 5'-nucleotidase II: Implications for ribavirin metabolism in erythrocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(6):2164-2171. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2164-2171.2005>

23. Gallois-Montbrun S., Chen Y., Dutartre H., Sophys M., Morera S., Guerreiro C., Schneider B., Mulard L., Janin J., Veron M., Deville-Bonne D., Canard B. Structural analysis of the activation of ribavirin analogs by NDP kinase: Comparison with other ribavirin targets. *Mol. Pharmacol.* 2003;63(3):538-546. <https://doi.org/10.1124/mol.63.3.538>

24. Russmann S., Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V., Palasciano G. Ribavirin-induced anemia: Mechanisms, risk factors and related targets for future research. *Cur. Med. Chem.* 2006;13(27):3351-3357. <https://doi.org/10.2174/092986706778773059>

25. Nystrom K., Pettersson G., Wanrooij P.H., Brunet S., Said J., Ortolani G., Waldenstrom J., Adamek L., Tang K. W., Norberg P., Chabes A., Hellstrand K., Norder H., Lagging M. Inosine triphosphate pyrophosphatase enhances the effect of ribavirin on hepatitis C virus cell culture infection. *J. Hepatol.* 2017;66(1):321. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30965-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30965-0)

26. Nystrom K., Wanrooij P. H., Waldenstrom J., Adamek L., Brunet S., Said J., Nilsson S., Wind-Rotolo M., Hellstrand K., Norder H., Tang K.W., Lagging M. Inosine triphosphate pyrophosphatase dephosphorylates ribavirin triphosphate and reduced enzymatic activity potentiates mutagenesis in hepatitis C virus. *J. Virol.* 2018; 92(19):e01087-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01087-18>

27. Furihata T., Kishida S., Sugiura H., Kamiichi A., Iikura M., Chiba K. Functional analysis of purine nucleoside phosphorylase as a key enzyme in ribavirin metabolism. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2014;29(2):211-214. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-13-NT-065>

28. Page T., Connor J.D. The metabolism of ribavirin in erythrocytes and nucleated cells. *Int. J. Biochem.* 1990;22(4):379-383. [https://doi.org/10.1016/0020-711X\(90\)90140-X](https://doi.org/10.1016/0020-711X(90)90140-X)

29. Wu J.Z., Walker H., Lau J.Y.N., Hong Z. Activation and deactivation of a broad-spectrum antiviral drug by a single enzyme: Adenosine deaminase catalyzes two consecutive deamination reactions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(1):426-431. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.1.426-431.2003>

30. Martin P., Jensen D.M. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(6):844-855. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05398.x>

31. Drabikowska A.K., Dudycz L., Shugar D. Studies on the mechanism of antiviral action of 1-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide (ribavirin). *J. Med. Chem.* 1979;22(6):653-657. <https://doi.org/10.1021/jm00192a009>

32. Nair V., Shu Q. Inosine monophosphate dehydrogenase as a probe in antiviral drug discovery. *Antivir. Chem. & Chemother.* 2007;18(5):245-258. <https://doi.org/10.1177%2F095632020701800501>

33. Wray S.K., Gilbert B.E., Noall M.W., Knight V. Mode of action of ribavirin: Effect of nucleotide pool alterations on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res.* 1985; 5(1):29-37. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(85\)90012-9](https://doi.org/10.1016/0166-3542(85)90012-9)

34. Crotty S., Maag D., Arnold J.J., Zhong W., Lau J.Y., Hong Z., Andino R., Cameron C.E. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat. Med.* 2000; 6(12):1375-1379. <https://doi.org/10.1038/82191>

35. Lanford R.E., Chavez D., Guerra B., Lau J.Y., Hong Z., Brasky K.M., Beames B. Ribavirin induces error-prone replication of GB virus B in primary tamarin hepatocytes. *J. Virol.* 2001;75(17):8074-8081. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.17.8074-8081.2001>

36. Olschlager S., Neyts J., Gunther S. Depletion of GTP pool is not the predominant mechanism by which ribavirin exerts its antiviral effect on Lassa virus. *Antiviral Res.* 2011;91(2):89-93. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.05.006>

37. Vo N.V., Young K.C., Lai M.M. Mutagenic and inhibitory effects of ribavirin on hepatitis C virus RNA polymerase. *Biochemistry*. 2003;42(35):10462-10471. <https://doi.org/10.1021/bi02683a021>

doi.org/10.1021/bi0344681

38. Wray S.K., Gilbert B.E., Knight V. Effect of ribavirin triphosphate on primer generation and elongation during influenza virus transcription *in vitro*. *Antiviral Res.* 1985;5(1):39-48. [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(85\)90013-0](https://doi.org/10.1016/0166-3542(85)90013-0)

39. Eriksson B., Helgstrand E., Johansson N.G., Larsson A., Misiorny A., Noren J.O., Philipson L., Stenberg K., Stening G., Stridh S., Oberg B. Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1977;11(6):946-951. <https://doi.org/10.1128/aac.11.6.946>

40. Heck J.A., Lam A.M.I., Narayanan N., Frick D.N. Effects of mutagenic and chain-terminating nucleotide analogs on enzymes isolated from hepatitis C virus strains of various genotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(6):1901-1911. <https://dx.doi.org/10.1128%2FAAC.01496-07>

41. Benarroch D., Egloff M.P., Mulard L., Guerreiro C., Romette J.L., Canard B. A structural basis for the inhibition of the NS5 Dengue virus mRNA 2'-O-methyltransferase domain by ribavirin 5'-triphosphate. *J. Biol. Chem.* 2004;279(34):35638-35643. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400460200>

42. Goswami B.B., Borek E., Sharma O.K., Fujitaki J., Smith R.A. The broad spectrum antiviral agent ribavirin inhibits capping of mRNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979;89(3):830-836. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(79\)91853-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(79)91853-9)

43. Carrillo-Bustamante P., Nguyen T.H.T., Oestereich L., Günther S., Guedj J., Graw F. Determining Ribavirin's mechanism of action against Lassa virus infection. *Scientific Reports.* 2017;7(1):11693. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10198-0>

44. Hall C., Walsh E.E., Hruska J.F., Betts R.F., Hall W.J. Ribavirin treatment of experimental respiratory syncytial viral infection: A controlled double-blind study in young adults. *JAMA.* 1983;249(19):2666-2670. <https://doi.org/10.1001/jama.1983.03330430042027>

45. Reichard O., Schvarcz R., Weiland O. Therapy of hepatitis C: Alpha interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2003;26(S3):108S-111S. <https://doi.org/10.1002/hep.510260719>

46. Hultgren C., Milich D.R., Weiland O., Sallberg M. The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses. *J. Gen. Virol.* 1998;79(10):2381-2391. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-10-2381>

47. Tam R.C., Pai B., Bard J., Lim C., Averett D.R., Phan U.T., Milovanovic T. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J. Hepatol.* 1999;30(3):376-382. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80093-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80093-2)

48. Metz P., Reuter A., Bender S., Bartenschlager R. Interferon-stimulated genes and their role in controlling hepatitis C virus. *J. Hepatol.* 2013;59(6):1331-1341. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.033>

49. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: A complex web of host defenses. *Ann. Rev. Immunol.* 2014;32:513-545. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>

50. Schoggins J.W. Interferon-stimulated genes: Roles in viral pathogenesis. *Curr. Opin. Virol.* 2014;6:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.03.006>

51. Sun J., Rajsbaum R., Yi M. Immune and non-immune responses to hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(38):10739-10748. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i38.10739>

52. Wong M.T., Chen S.S. Emerging roles of interferon-stimulated genes in the innate immune response to hepatitis C

virus infection. *Cell Mol. Immunol.* 2016;13(1):11-35. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.127>

53. Hayes C.N., Chayama K. Interferon stimulated genes and innate immune activation following infection with hepatitis B and C viruses. *J. Med. Virol.* 2017;89(3):388-396. <https://doi.org/10.1002/jmv.24659>

54. Niedzwiedzka-Rystwej P., Ratajczak W., Tokarz-Deptula B., Deptula W. Mechanisms of type I interferon action and its role in infections and diseases transmission in mammals. *Acta Biochim. Pol.* 2017;64(2):199-205. https://doi.org/10.18388/abp.2016_1403

55. Wang W., Xu L., Su J., Peppelenbosch M.P., Pan Q. Transcriptional regulation of antiviral interferon-stimulated genes. *Trends. Microbiol.* 2017;25(7):573-584. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.01.001>

56. Morales D.J., Lenschow D.J. The antiviral activities of ISG15. *J. Mol. Biol.* 2013;425(24):4995-5008. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.09.041>

57. Thomas E., Feld J.J., Li Q., Hu Z., Fried M.W., Liang T.J. Ribavirin potentiates interferon action by augmenting interferon-stimulated gene induction in hepatitis C virus cell culture models. *Hepatology.* 2011;53(1):32-41. <https://doi.org/10.1002/hep.23985>

58. Meier V., Burger E., Mihm S., Saile B., Ramadori G. Ribavirin inhibits DNA, RNA, and protein synthesis in PHA-stimulated human peripheral blood mononuclear cells: Possible explanation for therapeutic efficacy in patients with chronic HCV infection. *J. Med. Virol.* 2003;69(1):50-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.10264>

59. Taylor M.W., Grosse W.M., Schaley J.E., Sanda C., Wu X., Chien S.C., Smith F., Wu T.G., Stephens M., Ferris M.W., McClintick J.N., Jerome R.E., Edenberg H.J. Global effect of PEG-IFN-alpha and ribavirin on gene expression in PBMC *in vitro*. *J. Interferon Cytokine Res.* 2004;24(2):107-18. <https://doi.org/10.1089/107999004322813354>

60. Stevenson N.J., Murphy A.G., Bourke N.M., Keogh C.A., Hegarty J.E., O'Farrelly C. Ribavirin enhances IFN-alpha signalling and MxA expression: A novel immune modulation mechanism during treatment of HCV. *PLoS One.* 2011;6(11):e27866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027866>

61. Feld J.J., Lutchman G.A., Heller T., Hara K., Pfeiffer J.K., Leff R.D., Meek C., Rivera M., Ko M., Koh C., Rotman Y., Ghany M.G., Haynes-Williams V., Neumann A.U., Liang T.J., Hoofnagle J.H. Ribavirin improves early responses to peginterferon through improved interferon signaling. *Gastroenterology.* 2010;139(1):154-162.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.037>

62. Conte E., Modica A., Cacopardo B., Messina L., Nigro L., Messina A. Ribavirin up-regulates IL-12 p40 gene expression and restores IL-12 levels in Leishmania-treated PBMCs. *Parasite Immunol.* 2005;27(12):447-51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3024.2005.00796.x>

63. Tokumoto Y., Hiasa Y., Uesugi K., Watanabe T., Mashiba T., Abe M., Kumagi T., Ikeda Y., Matsuura B., Onji M. Ribavirin regulates hepatitis C virus replication through enhancing interferon-stimulated genes and interleukin 8. *J. Infect. Dis.* 2012;205(7):1121-1130. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis025>

64. Kast R.E. Ribavirin in cancer immunotherapies - Controlling nitric oxide helps generate cytotoxic lymphocyte. *Cancer Biology & Therapy.* 2002;1(6):626-630. <https://doi.org/10.4161/cbt.310>

65. Müller W.E.G., Maidhof A., Taschner H., Zahn R.K. Virazole (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide;

A cytostatic agent. *Biochem. Pharmacol.* 1977;26(11):1071-1075. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(77\)90246-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(77)90246-5)

66. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ribavirin&cond=cancer>

67. Petrelli R., Torquati I., Felczak K., Wilson D.J., Cappellacci L. Novel inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase as potential anti-cancer drugs: A patent review (2002-2014). In: *Topics in Anti-Cancer Research*. V. 3. *Bentham Publ.*, 2014:37-102. <https://doi.org/10.2174/97816080590891140301>

68. Ochiai Y., Sano E., Okamoto Y., Yoshimura S., Makita K., Yamamuro S., Ohta T., Ogino A., Tadakuma H., Ueda T., Nakayama T., Hara H., Yoshino A., Katayama Y. Efficacy of ribavirin against malignant glioma cell lines: Follow-up study. *Oncol. Rep.* 2018;39(2):537-544. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6149>

69. Pankiewicz K.W., Felczak K. From ribavirin to NAD analogues and back to ribavirin in search for anticancer agents. *Heterocyclic Commun.* 2015;21(5):249-257.

70. Shi F., Len Y., Gong Y., Shi R., Yang X., Naren D., Yan T. Ribavirin inhibits the activity of mTOR/eIF4E, ERK/Mnk1/eIF4E signaling pathway and synergizes with tyrosine kinase inhibitor Imatinib to impair Bcr-Abl mediated proliferation and apoptosis in Ph+ leukemia. *PLoS One.* 2015;10(8):e0136746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136746>

71. De la Cruz-Hernandez E., Medina-Franco J.L., Trujillo J., Chavez-Blanco A., Dominguez-Gomez G., Perez-Cardenas E., Gonzalez-Fierro A., Taja-Chayeb L., Duenas-Gonzalez A. Ribavirin as a tri-targeted antitumor repositioned drug. *Oncol. Rep.* 2015;33(5):2384-2392. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3816>

72. Shelton J., Lu X., Hollenbaugh J.A., Cho J.H., Amblard F., Schinazi R.F. Metabolism, biochemical actions, and chemical synthesis of anticancer nucleosides, nucleotides, and base analogs. *Chem. Rev.* 2016;116(23):14379-14455. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00209>

73. Naik G.S., Tyagi M.G. A pharmacological profile of ribavirin and monitoring of its plasma concentration in chronic hepatitis C infection. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012;2(1):42-54. [https://doi.org/10.1016/S0973-6883\(12\)60090-5](https://doi.org/10.1016/S0973-6883(12)60090-5)

74. Ramasamy K.S., Tam R.C., Bard J., Averett D.R. Monocyclic l-nucleosides with type 1 cytokine-inducing activity. *J. Med. Chem.* 2000;43(5):1019-1028. <https://doi.org/10.1021/jm9905514>

75. Harris S., Robins R.K. Ribavirin: Structure and Antiviral Activity Relationships. Ribavirin – A Broad Spectrum Antiviral Agent. New York: Academic Press, 1980:1-21.

76. Streeter D.G., Miller J.P., Robins R.K., Simon L.N. The enzymic conversion of 1,2,4-triazole-3-carboxamide to ribavirin-5'-phosphate and its relationship to the proposed mechanism of action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977;284(1):201-210. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb21952.x>

77. Kumarapperuma S.C., Sun Y., Jeselnik M., Chung K., Parker W.B., Jonsson C.B., Arterburn J.B. Structural effects on the phosphorylation of 3-substituted 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazoles by human adenosine kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007;17(11):3203-3207. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.03.018>

78. Цилевич Т.Л., Щавелева И.Л., Носач Л.Н., Жовноватая В.Л., Смирнов И.П., Кочеткова С.В., Готтих Б.П., Флорентьев В.Л. Ациклические аналоги рибавирина. Синтез и противовирусная активность. *Биоорган.химия.* 1988;14(5):689–693.

[Tsilevich T.L., Schaveleva I.L., Nosach N.L., Govtnovataya V.L., Smirnov I.P., Kochetkova S.V., Gottich

B.P., Florent'ev V.L. Acyclic ribavirin analogues. Synthesis and antiviral activity. *Биоорганическая Химия (Russian Journal of Bioorganic Chemistry)*. 1988;14(5):689-693. (in Russ.).]

79. Witkowski J.T., Robins R.K. N-Substituted 1,2,4-triazoles : Pat. US 3991078. Appl. 03/18/1974; publ. 11/09/1976. 5 p.

80. Witkowski J.T., Robins R.K. Synthesis and Chemistry of Certain Azole Nucleosides. In: *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides*. Eds. R.E. Harmon, R.K. Robins, L.B. Townsend. New York: Academic Press, 1978:267-286. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-326140-3.50023-1>

81. Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A. The Synthesis and Reactions of Pyrrole, Pyrazole, Triazole, Indole, Indazole, and Benzotriazole Nucleosides and Nucleotides. In: *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*. Ed. L.B. Townsend. V. 3. New York: Springer US, 1994:1-105. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9667-4_1

82. Naik S.R., Witkowski J.T., Robins R.K. Synthesis of nucleosides of 5-substituted 1,2,4-triazole-3-carboxamides. *J. Het. Chem.* 1974;11(1):57-61. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570110112>

83. Константинова И.Д., Фатеев И.В., Музыка И.С., Галкина И.В., Бутенко А.М., Галегов Г.А., Белов А.В., Ларичев В.Ф., Дерябин П.Г., Швеиц В.И., Львов Д.К., Миросникова А.И. Биотехнологический способ получения и исследование противовирусной активности рибавирина и его 5-метил замещенных аналогов. *Биотехнология.* 2008; 24(4):69-79.

[Konstantinova I.D., Fateev I.V., Muzyka I.S., Galkina I.V., Butenko A.M., Galegov G.A., Belov A.V., Larichev V.F., Deryabin P.G., Shvets V.I., L'vov D.K., Miroshnikov A.I. A biotechnological method for obtaining of ribavirin 5-methyl substitutes and study on their antiviral activity. *Biotechnology in Russia.* 2008;(4):98-112.]

84. Witkowski J.T., Robins R.K., Khare G.P., Sidwell R.W. Synthesis and antiviral activity of 1,2,4-triazole-3-thiocarboxamide and 1,2,4-triazole-3-carboxamidine ribonucleosides. *J. Med. Chem.* 1973;16(8):935-937. <https://doi.org/10.1021/jm00266a014>

85. Zeidler J., Baraniak D., Ostrowski T. Bioactive nucleoside analogues possessing selected five-membered azaheterocyclic bases. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;97:409-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.057>

86. Lin C.-C., Lourenco D., Xu G., Yeh L.-T. Disposition and metabolic profiles of [¹⁴C]viramidine and [¹⁴C]ribavirin in rat and monkey red blood cells and liver. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(5):1872-1875. <https://doi.org/10.1128/aac.48.5.1872-1875.2004>

87. Lin C.-C., Luu K., Lourenco D., Yeh L.-T. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]viramidine in rats and cynomolgus monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(8):2458-2463. <https://dx.doi.org/10.1128%2FAAC.47.8.2458-2463.2003>

88. Lin C.C., Philips L., Xu C., Yeh L.T. Pharmacokinetics and safety of viramidine, a prodrug of ribavirin, in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2004;44(3):265-275. <https://doi.org/10.1177/0091270004262974>

89. Sanghvi Y.S., Hanna N.B., Larson S.B., Fujitaki J.M., Willis R.C., Smith R.A., Robins R.K., Revankar G.R. Synthesis and evaluation of 5-amino-1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamidine and certain related nucleosides as inhibitors of purine nucleoside phosphorylase. *J. Med. Chem.* 1988;31(2):330-335. <https://doi.org/10.1021/jm00397a010>

90. Wu J.Z., Larson G., Hong Z. Dual-action mechanism of

viramidine functioning as a prodrug and as a catabolic inhibitor for ribavirin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(10):4006-4008. <https://doi.org/10.1128%2FAAC.48.10.4006-4008.2004>

91. Gabrielsen B., Phelan M.J., Barthel-Rosa L., See C., Huggins J.W., Kefauver D.F., Monath T.P., Ussery M.A., Chmurny G.N. Synthesis and antiviral evaluation of N-carboxamidine-substituted analogs of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamidine hydrochloride. *J. Med. Chem.* 1992;35(17):3231-3238. <https://doi.org/10.1021/jm00095a020>

92. Arterburn J., Kumarapperuma S., Jeselnik M., Chung D.-H., Sun Y., Parker W., Chu Y.K., Jonsson C. Design, synthesis and evaluation of 3-ethynyl-azole nucleosides with antiviral activity against hantaviruses. *Antiviral Res.* 2008;78(2):A33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.01.057>

93. McDowell M., Gonzales S.R., Kumarapperuma S. C., Jeselnik M., Arterburn J.B., Hanley K.A. A novel nucleoside analog, 1- β -D-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]-triazole (ETAR), exhibits efficacy against a broad range of flaviviruses *in vitro*. *Antiviral Res.* 2010;87(1):78-80. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.04.007>

94. Bzowska A., Kulikowska E., Shugar D. Purine nucleoside phosphorylases: properties, functions, and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics.* 2000;88(3):349-425. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(00\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(00)00097-8)

95. Liu W.Y., Li H.Y., Zhao B.X., Shin D.S., Lian S., Miao J.Y. Synthesis of novel ribavirin hydrazone derivatives and anti-proliferative activity against A549 lung cancer cells. *Carbohydr. Res.* 2009;344(11):1270-1275. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2009.05.017>

96. Arterburn J.B., Jonsson C.B., Parker W.B. Azole nucleosides and use as inhibitors of RNA and DNA viral polymerases. *Int. Pat. Appl. WO2008067002A2*. Appl. 09/11/2006; publ. 06/05/2008. 64 p.

97. Konstantinova I.D., Chudinov M.V., Fateev I.V., Matveev A.V., Zhurilo N.I., Shvets V.I., Miroshnikov A.I. Chemoenzymatic method of 1,2,4-triazole nucleoside synthesis: Possibilities and limitations. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2013;39(1):53-71. <https://doi.org/10.1134/S1068162013010056>

98. Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Fateev I.V., Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Miroshnikov A.I. Biotechnological process for the preparation of an antiviral drug ribavirin analogues substituted on the amide group. *FEBS J.* 2013; 280 (Suppl):369. <https://doi.org/10.1111/febs.12340>

99. Goswami A., Van Lanen S.G. Enzymatic strategies and biocatalysts for amide bond formation: Tricks of the trade outside of the ribosome. *Mol. Biosyst.* 2015;11(2):338-353. <https://doi.org/10.1039/c4mb00627e>

100. Zhurilo N.I., Chudinov M.V., Matveev A.V., Smirnova O.S., Konstantinova I.D., Miroshnikov A.I., Prutkov A.N., Grebenkina L.E., Pulkova N.V., Shvets V.I. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018;28(1):11-14. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.11.029>

101. Xia Y., Qu F., Peng L. Triazole nucleoside derivatives bearing aryl functionalities on the nucleobases show antiviral and anticancer activity. *Mini-Reviews in Med. Chem.* 2010;10(9):806-821. <https://doi.org/10.2174/138955710791608316>

102. Xia Y., Fan Z., Yao J., Liao Q., Li W., Qu F., Peng L. Discovery of bitriazolyl compounds as novel antiviral candidates for combating the tobacco mosaic virus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006;16(10):2693-2698. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.02.023>

103. Wang M., Zhu R., Fan Z., Fu Y., Feng L.,

Yao J., Maggiani A., Xia Y., Qu F., Peng L. Bitriazolyl acyclonucleosides synthesized via Huisgen reaction using internal alkynes show antiviral activity against tobacco mosaic virus. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21(1): 354-357. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.141>

104. Xia Y., Li W., Qu F., Fan Z., Liu X., Berro C., Rauzy E., Peng L. Synthesis of bitriazolyl nucleosides and unexpectedly different reactivity of azidotriazole nucleoside isomers in the Huisgen reaction. *Org. Biomol. Chem.* 2007;5(11):1695-1701. <https://doi.org/10.1039/b703420b>

105. Chudinov M.V., Matveev A.V., Prutkov A.N., Konstantinova I.D., Fateev I.V., Prasolov V.S., Smirnova O.A., Ivanov A.V., Galegov G.A., Deryabin P.G. Novel 5-alkyl(aryl)-substituted ribavirine analogues: synthesis and antiviral evaluation. *Mendeleev Commun.* 2016;26(3):214-216. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.04.012>

106. Zhu R., Wang M., Xia Y., Qu F., Neyts J., Peng L. Arylethynyltriazole acyclonucleosides inhibit hepatitis C virus replication. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008;18(11):3321-3327. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.04.026>

107. Neyts J., Peng L., Que F., Zhu R. Novel viral replication inhibitors: *Int. Pat. Appl. WO2009015446A2*. Appl. 07/27/2007; publ. 02/05/2009. 50 p.

108. Wan J., Xia Y., Liu Y., Wang M., Rocchi P., Yao J., Qu F., Neyts J., Iovanna J. L., Peng L. Discovery of novel arylethynyltriazole ribonucleosides with selective and effective antiviral and antiproliferative activity. *J Med Chem.* 2009;52(4):1144-1155. <https://doi.org/10.1021/jm800927r>

109. Chudinov M.V., Prutkov A.N., Matveev A.V., Grebenkina L.E., Konstantinova I.D., Berezovskaya Y.V. An alternative route to the arylvinyltriazole nucleosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016;26(14):3223-3225. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.072>

110. Peng L., Rocchi P., Iovanna J., Xia Y., Qu F., Wan J., Liu Y., Wang M. Novel triazole derivatives, their preparation and their application in therapeutics: *US Pat. Appl. 2011136754A1*; appl. 02/14/2011; publ. 06/09/2011. 26 p.

111. Xia Y., Liu Y., Wan J., Wang M., Rocchi P., Qu F., Iovanna J. L., Peng L. Novel triazole ribonucleoside down-regulates heat shock protein 27 and induces potent anticancer activity on drug-resistant pancreatic cancer. *J. Med. Chem.* 2009;52(19):6083-6096. <https://doi.org/10.1021/jm900960v>

112. Liu Y., Xia Y., Fan Y., Maggiani A., Rocchi P., Qu F., Iovanna J. L., Peng L. N-Aryltriazole ribonucleosides with potent antiproliferative activity against drug-resistant pancreatic cancer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010;20(8):2503-2507. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.104>

113. Xia Y., Liu Y., Rocchi P., Wang M., Fan Y., Qu F., Iovanna J. L., Peng L. Targeting heat shock factor 1 with a triazole nucleoside analog to elicit potent anticancer activity on drug-resistant pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2012;318(2):145-153. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.09.043>

114. Xia Y., Wang M., Demaria O., Tang J., Rocchi P., Qu F., Iovanna J. L., Alexopoulou L., Peng L. A novel bitriazolyl acyclonucleoside endowed with dual antiproliferative and immunomodulatory activity. *J. Med. Chem.* 2012;55(11):5642-5646. <https://doi.org/10.1021/jm300534u>

115. Chen M.M., Zhou Z.W., Suo Y.X., Li M.Y., Yao J.H., Peng L., Xia Y. Acyclonucleosides bearing coplanar arylethynyltriazole nucleobases: synthesis, structural analysis, and biological evaluation. *New Journal of Chemistry.* 2017;41(16):8509-8519. <https://doi.org/10.1039/C7NJ01406F>

116. Xia Y., Wang M., Beraldi E., Cong M., Zoubeidi A., Gleave M., Peng L. A novel triazole nucleoside suppresses prostate cancer cell growth by inhibiting heat shock factor

1 and androgen receptor. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2015;15(10):1333-1340. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150617110943>

117. Константинова И.Д., Чудинов М.В., Прутков А.Н., Матвеев А.В., Гребенкина Л.Е., Дорофеева Е.В. Амид 5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты, обладающий противовирусной активностью, и способ его получения: пат. 2624018 Рос.Федерация.

№ 2016138180А; заявл. 26.09.2016; опубл.30.06.2017. Бюл. № 19. 8 с.

[Konstantinova I.D., Chudinov M.V., Prutkov A.N., Matveev A.V., Grebenkina L.E., Dorofeeva E.V. 5-(Tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amide with antiviral activity, and method for production: pat. RU 2624018. Appl. 09/26/2016; publ. 06/30/2017. 8 p. (in Russ.).]

Об авторе:

Чудинов Михаил Васильевич, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: chudinov@mirea.ru. ResearcherID L-5728-2016, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>.

About the author:

Mikhail V. Chudinov, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail: chudinov@mirea.ru. ResearcherID L-5728-2016, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>

Для цитирования: Чудинов М.В. Рибавирин и его аналоги: можно ли старую собаку научить новым фокусам? // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 7–23. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-7-23>

For citation: Chudinov M.V. Ribavirin and its analogs: Can you teach an old dog new tricks? *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):7-23 (in Russ.) <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-7-23>

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-24-32>



УДК 66.048.625

Разделение смеси вода – муравьиная кислота – уксусная кислота в присутствии сульфолана

В.М. Раева[@], О.В. Громова

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

[@] Автор для переписки, e-mail: raevalentina1@gmail.com

При экстрактивной ректификации (ЭР) водных смесей низших карбоновых кислот (муравьиной и уксусной), в зависимости от выбора селективного агента, возможно выделение в дистиллате воды или смеси вода – муравьиная кислота. Однако обычно задача выделения всех практически чистых компонентов не рассматривается. Здесь предлагаются схемы выделения муравьиной (МК) и уксусной (УК) кислот из водной смеси экстрактивной ректификацией (ЭР) с сульфоланом, не предусматривающие предварительное обезвоживание. Анализ рядов относительных летучестей компонентов в присутствии сульфолана показал, что в зависимости от количества вводимого агента возможны три варианта организации ЭР. В схемах, состоящих из трех колонн, в дистиллате колонны ЭР базовой смеси вода–МК–УК выделяют воду, в последней колонне схемы УК отделяют от агента, возвращаемого в первую колонну схемы. Во второй колонне схемы I проводят ректификацию смеси МК–УК–сульфолан с получением МК (90% масс.) и УК (80% масс.), в схеме II смесь МК–УК разбавляют сульфоланом, что позволяет получать кислоты более высокого качества: МК (УК) с содержанием основного вещества не менее 98.5% масс. Схема III состоит из двух двухколонных комплексов ЭР: сначала выделяют смесь воды и муравьиной кислоты, которую затем разделяют ЭР также с сульфоланом. Расчеты схем проведены для рабочих давлений колонн 101.32 и 13.33 кПа. Для предотвращения термического разложения сульфолана колонны регенерации всегда работают при давлении 13.33 кПа. Максимальный вклад в суммарные энергозатраты на разделение во всех схемах вносит колонна ЭР базовой трехкомпонентной смеси.

Ключевые слова: муравьиная кислота, уксусная кислота, вода, сульфолан, экстрактивная ректификация, схема разделения.

Separation of water – formic acid – acetic acid mixtures in the presence of sulfolane

Valentina M. Raeva[@], Olga V. Gromova

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

[@]Corresponding author, e-mail: raevalentina1@gmail.com

In this paper, extractive distillation flowsheets for water–formic acid–acetic acid mixtures were designed. Flowsheets not involving preliminary dehydration were considered, and the relative volatilities of the components in the presence of sulfolane were analyzed. The result of extractive distillation depends on the amount of sulfolane. The structure of the flowsheet is determined by the results of the basic ternary mixture extractive distillation. In three-column flowsheets (schemes I, II), water is isolated in the distillate of the extractive distillation column. In the second column, distillation of the formic acid–acetic acid–sulfolane mixture is carried out, yielding formic acid (90 wt %) and acetic acid (80 wt %). The recycled flow is returned to the first column. Dilution of the formic acid–acetic acid–sulfolane mixture with sulfolane (second column of flowsheet II) allows for acids of higher quality (main substance content equal to or more than 98.5 wt %) to be obtained. Flowsheet III includes four columns and two recycling stages. First, the water–formic acid mixture is isolated in the distillate of the extractive distillation column. Then, water and formic acid are separated in a two-column complex by extractive distillation, also with sulfolane. We were carrying out calculations for column working pressure 101.32 and 13.33 kPa. To prevent thermal decomposition of sulfolane, working pressure for regeneration columns was always 13.33 kPa. The extractive distillation column of the basic three-component mixture is the main factor contributing to the total energy consumption for separation (in all schemes).

Keywords: formic acid, acetic acid, water, sulfolane, extractive distillation, separation flowsheet.

Введение

Необходимость разделения водных смесей низших карбоновых кислот (C_1 – C_4) различных составов существует в технологиях основного органического синтеза и в производствах лесохимической промышленности [1–3]. Например, при окислении парафинов C_9 – C_{20} состав получаемой фракция карбоновых кислот C_1 – C_6 меняется в пределах (% масс.): муравьиная кислота (МК) – 35–40, уксусная кислота (УК) – 30–35, пропионовая (ПК) и масляная кислоты – 20–30, валериановая и капроновая кислоты – до 2–6. После отделения кислот C_4 – C_6 разделению подлежат смеси вода (В)–МК–УК различного состава.

Для очистки водных стоков от низших карбоновых кислот предложено использовать реакционно-ректификационный процесс (РРП) – этерификацию с низшими спиртами [4–7]. Водные стоки процесса жидкофазного окисления твердых парафинов содержат, в среднем, 8–10% масс. кислот C_1 – C_4 [2]. Натурные эксперименты РРП проведены для неразбавленных растворов кислот [7]. Для составов вода–МК–УК 10:80:10 и 30:60:10% масс. при соотношении метанол:УК = 2.4:1 (моль/моль) и флегмовом числе 10 возможно выделение при РРП в дистиллате колонны смеси эфиров (метилформиат–метилацетат), кубовый продукт содержит воду и УК.

Опубликованы результаты натурных экспериментов по ЭР в периодическом режиме при 101.32 кПа смесей В–МК–УК состава 40:32:28% масс. с разными

агентами [8, 9]. При введении пеларгоновой кислоты состав дистиллата В:МК:УК = 75:14:11% масс., состав куба колонны – МК:УК:агент = 12:25:73% масс. [8], а при использовании смешанного агента ацетилсалициловая кислота/гептановая кислота (50:50% масс.) составы дистиллата и куба – 78:18:4 и 10:14:76% масс., соответственно [9].

ЭР с *N*-метил-2-пирролидоном (N-МП) смеси В/МК/УК/примеси состава 27.8:5.5:64.7:2% масс. проводили при атмосферном давлении (1.013 бар). Куб колонны также содержит преимущественно УК и агент: В:МК:УК:агент = 0.1:2.0:28.6:69.6% масс., в дистиллате выделены вода и МК с суммарным количеством примесей, не превышающим 0.2% масс. [10]. Регенерацию N-МП в натурном эксперименте проводили при 0.3 бар (60 т.т.; $R \approx 1$), получен N-МП чистотой 0.1:0.4:4.7:94.9% масс.; состав дистиллата колонны регенерации В:МК:УК = 0.4:7.6:92.0% масс.

При ЭР базовых смесей с N-МП авторы [11] ставили задачу выделения практически чистой воды. Результаты расчетов при 101.3 кПа ЭР смесей различного состава (содержание МК 10–80 с шагом 10% масс.) и расходом разделяющего агента N-МП и питания 2:1 (моль/моль) показали, что ЭР с N-МП может применяться для смесей, содержащих: 10% масс. МК и более 50% масс. воды; 20 (30)% масс. МК и более 40% масс. воды. Расход был выбран без дополнительных обоснований как предельное экономически обусловленное значение, выше которого энергозатраты на разделение резко увеличиваются. Поэтому

для смесей, содержащих менее 30% масс. воды, рекомендовано разделение в схемах с варьированием давления [11].

Таким образом, выбор агента для ЭР базовой трехкомпонентной смеси определяет необходимость дальнейшего разделения смесей В–МК или МК–УК, например, экстракцией [12, 13] или экстрактивной ректификацией.

Для выбора селективных растворителей в натурном эксперименте (данные парожидкостного равновесия (ПЖР), равновесная ячейка Отмера) изучено влияние веществ различной химической природы на ПЖР смесей В–МК [14–20] и МК–УК [21, 22].

Увеличение летучести воды относительно МК при атмосферном давлении отмечено в присутствии индивидуальных и смешанных растворителей различного состава на основе:

- сульфолана или адипонитрила с добавлением ацетофенона, ацетилсалициловой кислоты, сульфонов и др. ($3.2 \leq \alpha_{В/МК} \leq 5$) [14];
- циклогексанона или изофорона с добавлением алифатических монокарбоновых кислот и ацетофенона ($2 \leq \alpha_{В/МК} \leq 3$) [15];
- этиленкарбоната или пропиленкарбоната с добавлением карбоновых кислот различного строения, изофорона ($2.5 \leq \alpha_{В/МК} \leq 2.9$) [16];
- дикарбоновых кислот с добавлениями монокарбоновых кислот, 2-гидроксиацетона и других высококипящих веществ ($2.8 \leq \alpha_{В/МК} \leq 3.1$) [17];
- сульфолана, адипонитрила, диметилформамида, *N,N*-диметилацетамида, *N*-метил-2-пирролидона, ацетофенона и их смесей с другими органическими веществами ($3 \leq \alpha_{В/МК} \leq 11$) [18].

Результаты периодической ЭР водных смесей муравьиной кислоты разных составов показывают, что в дистиллате возможно получение практически чистой воды при введении следующих агентов: гептановая и азелаиновая кислоты (соотношение кислот 80:20% масс.); гептановая, азелаиновая кислоты и 2-гидроксиацетон (соотношение растворителей 67:16:17% масс.) [17]; сульфолан [14]; адипонитрил [18]; *N*-формилморфолин [19]. При использовании изофорона в дистиллате концентрируется преимущественно МК (89% масс.) [15].

Согласно результатам экспериментальных исследований, выбор селективного агента для ЭР смеси муравьиной и уксусной кислот является сложной задачей [8, 9, 21–23]. Рассматривается возможность применения бинарных экстрактивных агентов ацетилсалициловая кислота – органический растворитель: амилацетат, этиленкарбонат, пропиленкарбонат, диизобутилкетон, 2-(4-гидроксиацетофенон, метил-(этил, бутил)-бензоаты, циклогексанон, а также ароматических нитросоединений. Большинство протестированных веществ являются недостаточно селективными, наи-

большие значения $1.5 \leq \alpha_{МК/УК} \leq 2.2$ наблюдаются для смешанных агентов, состоящих из смесей карбоновых кислот, нитробензола или ацетофенона [8].

В настоящей работе представлены результаты расчетов экстрактивной ректификации трехкомпонентной смеси В–МК–УК с сульфоланом (С). Этот промышленный растворитель соответствует стандартным требованиям, предъявляемым к экстрактивным агентам [24, 25], и предложен ранее для ЭР смесей вода–МК [18], вода–УК [26]. При использовании сульфолана можно ожидать отделения воды от карбоновых кислот.

Экспериментальная часть

Расчеты проведены в программном комплексе Aspen ONE Engineering V9.0. Для описания ПЖР использовали уравнение NRTL, неидеальное поведение паровой фазы учтено моделью Хайдена–О'Коннела (NRTL-HOC).

Результаты и их обсуждение

Результаты моделирования ПЖР системы В–МК–УК соответствуют данным [27, 28]: при давлении 101.32 кПа и давлении ниже 26.66 кПа кривизна сепаратрисы различна (рис. 1). Выбор давления 13.33 кПа обусловлен необходимостью предотвращения разложения агента [25].

Согласно данным [11], наибольшие энергозатраты схем разделения с варьированием давления получены для составов смесей В–МК–УК, содержащих 10–20% масс. МК. Для оценки целесообразности проведения ЭР с сульфоланом выбран эквимолярный

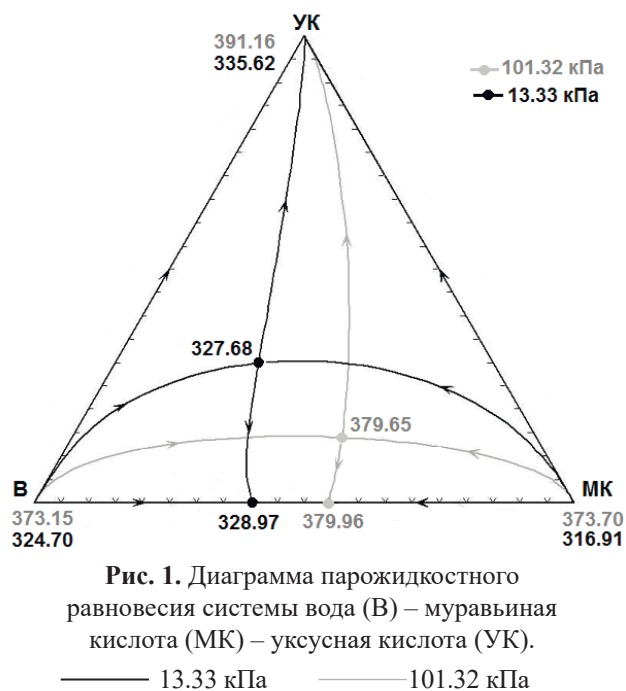


Рис. 1. Диаграмма парожидкостного равновесия системы вода (В) – муравьиная кислота (МК) – уксусная кислота (УК).
— 13.33 кПа — 101.32 кПа

состав (В:МК:УК = 14.5:37.0:48.5% масс.), для которого в литературе рассматриваются также варианты разделения, учитывающие изменение положения и формы сепаратрис под воздействием давления [11, 27, 28].

Проведены расчеты относительных летучестей $\alpha_{В-МК}$, $\alpha_{В-УК}$, $\alpha_{МК-УК}$ базовой смеси эквимольного состава и в производной системе В–МК–УК–С (в при-

сутствии разных количеств сульфолана) для двух значений давления (табл. 1, 2). Поскольку значения $\alpha_{МК-УК}$ являются наименьшими, то при ЭР базовой смеси В–МК–УК прогнозируется концентрирование воды в дистиллате. Результаты расчета ЭР базовой смеси приведены в табл. 3 (колонна I). В дистиллате получена практически чистая вода.

Таблица 1. Относительные летучести разделяемых веществ и селективность сульфолана при 101.32 кПа

F_C	$\alpha_{В-МК}$	$\alpha_{В-УК}$	$\alpha_{МК-УК}$	$S_{В-МК}$	$S_{В-УК}$	$S_{МК-УК}$
0	1.17	1.26	1.08	—	—	—
50	1.99	2.90	1.46	1.70	2.30	1.35
100	2.67	4.23	1.585	2.28	3.35	1.47
150	3.25	5.29	1.63	2.77	4.19	1.51
200	3.73	6.14	1.65	3.19	4.87	1.53
250	4.14	6.82	1.65	3.54	5.41	1.53
300	4.48	7.37	1.64	3.84	5.84	1.53
350	4.77	7.81	1.64	4.07	6.19	1.52
400	5.00	8.16	1.63	4.27	6.47	1.51
450	5.20	8.45	1.62	4.44	6.695	1.51
500	5.37	8.68	1.62	4.56	6.88	1.50

Таблица 2. Относительные летучести разделяемых веществ и селективность сульфолана при 13.33 кПа

F_C	$\alpha_{В-МК}$	$\alpha_{В-УК}$	$\alpha_{МК-УК}$	$S_{В-МК}$	$S_{В-УК}$	$S_{МК-УК}$
0	0.86	0.955	1.115	—	—	—
50	1.68	2.53	1.50	1.96	2.645	1.36
100	2.44	3.99	1.64	2.845	4.18	1.40
150	3.14	5.31	1.695	3.66	5.57	1.52
200	3.77	6.50	1.72	4.41	6.81	1.54
250	4.35	7.54	1.73	5.10	7.90	1.55
300	4.86	8.45	1.74	5.67	8.85	1.56
350	5.31	9.24	1.74	6.20	9.67	1.56
400	5.71	9.92	1.74	6.67	10.4	1.56
450	6.071	10.5	1.73	7.09	11.0	1.555
500	6.389	11.05	1.73	7.46	11.6	1.55

Рассмотрено разделение 100 кмоль/ч смеси В–МК–УК эквимольного состава при двух значениях давления. Для предотвращения разложения агента колонны, кубовые потоки которых содержат практически чистый сульфолан, работают при пониженном давлении.

Схемы ЭР представлены на рис. 2. Схемы I, II предусматривают ЭР базовой смеси В–МК–УК с выделением в дистиллате воды, схема III – смеси В–МК.

Согласно эмпирической рекомендации, для селективных агентов при ЭР бинарных смесей $S \geq 2$. Селективность сульфолана в отношении воды для базовой трехкомпонентной смеси:

$$S_{В-МК} = \frac{\alpha_{В-МК}^{(C)}}{\alpha_{В-МК}}, \quad S_{В-УК} = \frac{\alpha_{В-УК}^{(C)}}{\alpha_{В-УК}}$$

соответствует этому условию при количествах сульфолана, менее 100 кмоль/ч (табл. 1, 2).

Результаты расчетов ЭР базовой смеси приведены в табл. 3 (колонна I). Наименьшее количество агента, обеспечивающее выделение практически чистой воды (99.5% масс.), составляет 150 и 170 кмоль/ч при атмосферном и пониженном давлении, соответственно. Далее возможно выделение карбоновых кислот по первому заданному разделению (схема I, рис. 2).

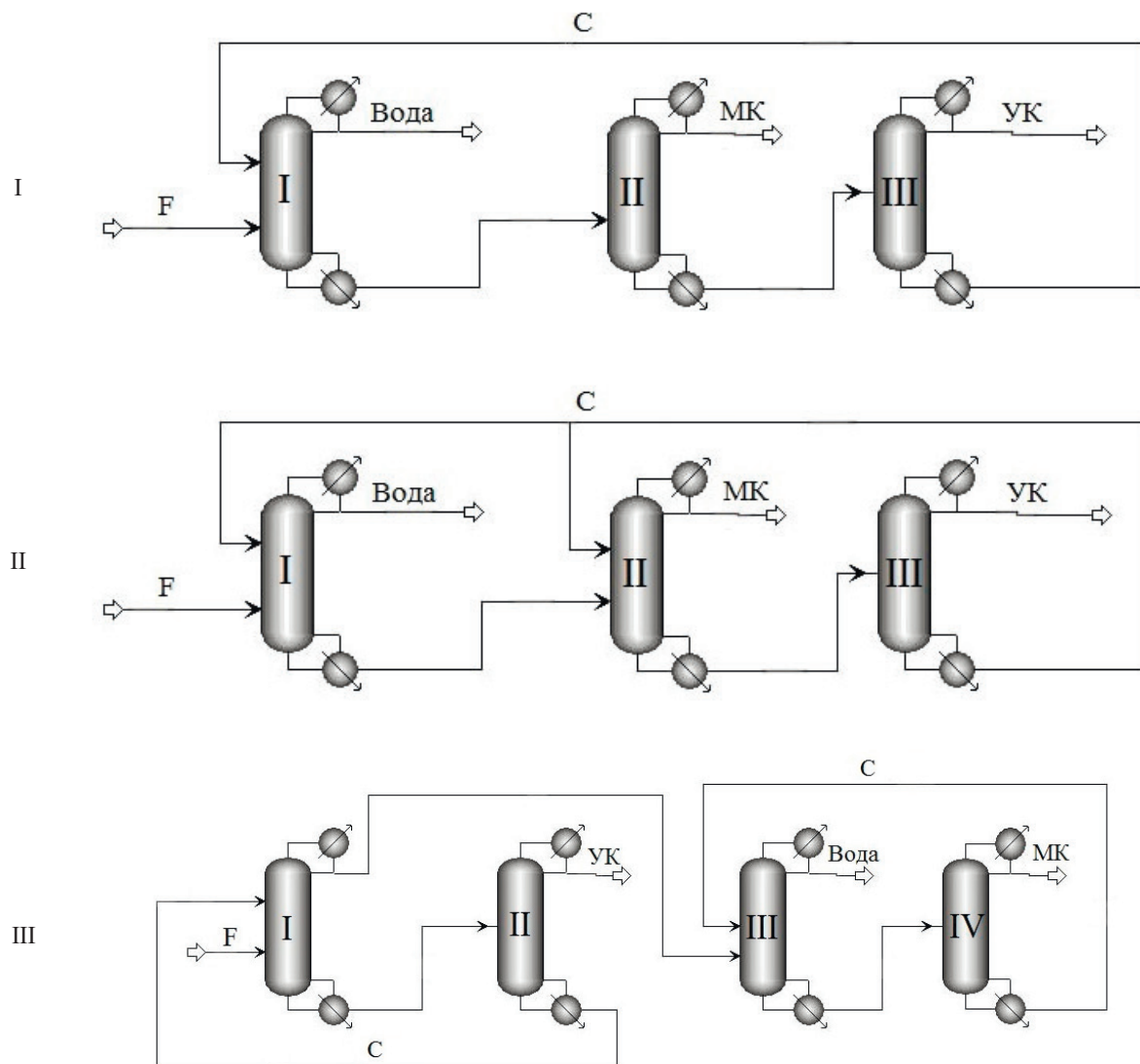


Рис. 2. Принципиальные технологические схемы экстрактивной ректификации.

Схемы **I, II**: **I** – колонна ЭР; схема **III**: **I, III** – колонны ЭР.

F – базовая смесь: вода (**В**) – муравьиная кислота (**МК**) – уксусная кислота (**УК**).

Получены кислоты с содержанием основного вещества (табл. 4): не менее 86.5% масс. МК (ГОСТ 1706-78, марка Б), не менее 80% масс. УК (ГОСТ 19814-74, сорт 3-й).

Сульфолан не селективен при разделении бинарных смесей карбоновых кислот. Например, при 101.32 кПа $\alpha_{МК-УК}$ составляют 1.49 (добавление 50 кмоль агента) и 1.45 (400 кмоль агента) к 100 кмоль МК–УК. Селективность агента

$$S_{МК-УК} = \frac{\alpha_{МК-УК}^{(C)}}{\alpha_{МК-УК}}$$

близка к единице при обоих значениях давления и практически не зависит от его количества.

В схеме **II** предусмотрено дополнительное введение сульфолана во вторую колонну схема **II**, рис. 2). При разбавлении агентом ослабевают взаимодействия между молекулами кислот [29], что способствует их разделению. При добавлении 120 кмоль сульфолана к смеси МК–УК–С (кубовый поток колонны ЭР) селективность $S_{МК-УК}$ составляет 0.987 при 101.32 кПа и 0.977 при 13.33 кПа, т. е. речь не идет об автоэкстрактивной ректификации.

Результаты расчетов ЭР приведены в табл. 5. При разбавлении смеси МК–УК–С сульфоланом в схеме **II** получены обе кислоты с более высоким содержанием основного вещества (см. табл. 4): не менее 98.5% масс. (МК – ГОСТ 1706-78, марка А; УК – ГОСТ 19814-74, УК синтетическая, сорт 2-ой). Очевидно, что при получении продуктов более высокого качества энергозатраты на разделение выше.

Таблица 3. Статические параметры ректификационных колонн схемы I

Колонна		I	II	III	I	II	III
Давление, кПа		101.32	101.32	13.33	13.33	13.33	13.33
$N, N_C/N_F$		40, 5/25	50, 18	5, 4	40, 3/12	50, 8	5, 4
R		1	6.6	0.01	0.05	8	0.05
Поток питания F, кмоль/ч		100	216.7	183.4	100	236.7	203.4
Состав потока питания, м. д.	B	0.3330	0.0003	0	0.333	0.0002	0
	MK	0.3330	0.1534	0.0140	0.333	0.1405	0.0126
	УК	0.3340	0.1541	0.1681	0.334	0.1411	0.1516
	C	–	0.6922	0.8179	–	0.7182	0.8358
Температура питания T_p , К		379.86	437.78	397.45	327.49	373.36	400.98
Поток сульфолана F_C , кмоль/ч		150	–	–	170	–	–
Температура сульфолана T_C , К		353.15	–	–	303.15	–	–
Поток дистиллата D, кмоль/ч		33.3	33.3	33.4	33.3	33.3	33.4
Состав дистиллата, м. д.	B	0.9983	0.0017	0	0.9984	0.0017	0
	MK	0.0017	0.9210	0.0742	0.0016	0.9216	0.0736
	УК	0	0.0773	0.8491	0	0.0767	0.8487
	C	0	0	0.0767	0	0	0.0777
Температура дистиллата T_D , К		373.21	374.54	336.51	324.73	317.89	336.56
Кубовый поток W, кмоль/ч		216.7	183.4	150	236.7	203.4	170
Состав кубового потока, м. д.	B	0.0003	0	0	0.0002	0	0
	MK	0.1534	0.0140	0.0007	0.1405	0.0126	0.0006
	УК	0.1541	0.1681	0.0164	0.1411	0.1516	0.0147
	C	0.6922	0.8179	0.9829	0.7182	0.8358	0.9847
Температура кубового потока T_W , К		437.78	469.42	460.93	373.36	400.98	462.64
Нагрузка на кипятильник Q, МВт		1.62	1.85	0.98	1.17	2.10	1.05
ΣQ , МВт		4.45			4.32		

Примечание (здесь и далее): N – общее число теоретических тарелок в колонне; N_C – номер тарелки ввода сульфолана; N_F – номер тарелки питания (нумерация с верха колонны); R – флегмовое число.

Таблица 4. Качество получаемых продуктов

Схема ЭР	I		II		III	
Давление, кПа	101.32	13.33	101.32	13.33	101.32	13.33
B, % масс.	99.58	99.54	99.58	99.59	99.63	99.51
MK, % масс.	90.06	90.14	98.53	98.60	98.53	98.62
УК, % масс.	80.14	80.03	99.17	99.21	99.00	99.02

Таблица 5. Статические параметры ректификационных колонн схемы II

Колонна		I	II	III	I	II	III
Давление, кПа		101.32	101.32	13.33	13.33	13.33	13.33
$N, N_C/N_F$		40, 5/25	45, 5/26	15, 10	40, 3/12	45, 5/21	15, 10
R		1	5	1.3	0.05	3	1.4
Поток питания F, кмоль/ч		100	216.7	303.4	100	236.7	323.4
Состав потока питания, м. д.	B	0.3330	0.0003	0	0.333	0.0002	0
	MK	0.3330	0.1534	0.0012	0.333	0.1405	0.0011
	УК	0.3340	0.1541	0.1089	0.334	0.1411	0.1022
	C	–	0.6922	0.8899	–	0.7182	0.8967
Температура питания T_p , К		379.86	437.78	415.28	327.49	373.36	417.30
Поток сульфолана F_C , кмоль/ч		150	120	–	170	120	–
Температура сульфолана T_C , К		353.15	353.15	–	303.15	303.15	–

Таблица 5. Окончание

Колонна		I	II	III	I	II	III
Поток дистиллата D, кмоль/ч		33.3	33.3	33.4	33.3	33.3	33.4
Состав дистиллата, м. д.	B	0.9983	0.0017	0	0.9984	0.0016	0
	MK	0.0017	0.9875	0.0108	0.0016	0.9882	0.0097
	УК	0	0.0108	0.9892	0	0.0102	0.9903
	C	0	0	0	0	0	0
Температура дистиллата T _D , К		373.21	373.85	335.30	324.73	317.10	335.33
Кубовый поток W, кмоль/ч		216.7	303.4	270	236.7	323.4	290
Состав кубового потока, м. д.	B	0.0003	0	0	0.0002	0	0
	MK	0.1534	0.0012	0	0.1405	0.0011	0
	УК	0.1541	0.1089	0.0004	0.1411	0.1022	0.0004
	C	0.6922	0.8899	0.9996	0.7182	0.8967	0.9996
Температура кубового потока T _W , К		437.78	491.17	479.82	373.36	417.30	479.84
Нагрузка на кипятильник Q, МВт		1.62	2.77	1.49	1.17	2.01	1.55
ΣQ, МВт		5.88			4.73		

В схеме III (рис. 2) реализован вариант ЭР с выделением в первой колонне смеси В–МК, исключающий необходимость дальнейшего разделения смеси карбоновых кислот.

Энергозатраты колонны ЭР базовой смеси при 101.32 кПа (табл. 6) в два раза выше аналогичных

значений для схем I и II. При давлении 13.33 кПа суммарные энергозатраты схемы III при одинаковых статических параметрах колонн (N, N_C/N_F) практически не меняются: ΣQ = 6.5 МВт, Q колонн I–IV составляют, соответственно: 3.08, 0.94, 1.19 и 1.29 МВт.

Таблица 6. Статические параметры ректификационных колонн схемы III

Колонна		I	II	III	IV
Давление, кПа		101.32	13.33	101.32	13.33
N, N _C /N _F		40, 5/28	30, 20	30, 5/10	20, 10
R		3	0.8	1	1
Поток питания F, кмоль/ч		100	133.4	66.6	133.3
Состав потока, м. д.	B	0.3333	0	0.5000	0.0004
	MK	0.333	0.0032	0.4935	0.2462
	УК	0.334	0.2472	0.0065	0.0032
	C	–	0.7496	0	0.7502
Температура питания T _F , К		379.86	387.68	379.87	369.76
F _C , кмоль/ч		100	–	100	–
Температура сульфолана T _C , К		353.15	–	353.15	–
Поток дистиллата D, кмоль/ч		66.6	33.4	33.3	33.3
Состав дистиллата, м. д.	B	0.5000	0	0.9986	0.0014
	MK	0.4935	0.0130	0.0014	0.9856
	УК	0.0065	0.9870	0.0000	0.0130
	C	0	0	0	0
Температура дистиллата T _D , К		379.87	335.24	373.21	317.11
Кубовый поток W, кмоль/ч		133.4	100	133.3	100
Состав кубового потока, м. д.	B	0	0	0.0004	0
	MK	0.0032	0	0.2462	0
	УК	0.2472	0.0010	0.0032	0.0001
	C	0.7496	0.9990	0.7502	0.9999
Температура кубового потока T _W , К		456.92	478.97	439.42	480.32
Нагрузка на кипятильник Q, МВт		3.19	0.89	1.32	1.03
ΣQ, МВт		6.43			

Выводы

Сульфолан можно использовать для разделения смесей вода – муравьиная кислота – уксусная кислота. Расход агента определяет результаты ЭР базовой смеси. При меньшем расходе в дистиллате могут быть выделены вода и МК (схема III); при увеличении количества вводимого сульфолана – только вода (схемы I, II).

Наибольшие энергозатраты получены для ректификационных колонн, в которых происходит распределение кислот по продуктовым потокам: вода – МК (дистиллат), УК – куб (колонна I в схеме III) и МК – дистиллат, УК – куб (колонна II в схемах I, II). Энергозатраты колонны ЭР базовой смеси в схеме III в два раза выше, чем в схемах I и II, что в итоге определяет энергетическую неэффективность схемы III.

Разбавление смеси муравьиной и уксусной кислот сульфоланом при ректификации (колонна II,

схема II) позволяет получать кислоты более высокого качества. Схема I рекомендуется для выделения МК марки Б (ГОСТ 1706-78) и УК 3-го сорта (ГОСТ 19814-74). Получение более чистых кислот возможно в схеме II: МК марки А, УК 2-ой сорт. Рекомендуемое рабочее давление ректификационных колонн I, II в схеме I – 101.32 кПа, в схеме II – 13.33 кПа.

Необходимость снижения энергопотребления вариантов разделения водных смесей муравьиной и уксусной кислот определяет направление дальнейших исследований, а именно: поиск селективных агентов для экстрактивной ректификации смеси МК–УК.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 1803-01224-а.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Кушнер Т.М., Тациевская Г.И., Серафимов Л.А., Львов С.В. Выделение низших карбоновых кислот из фракции оксидата прямогонного бензина // Хим. пром. 1969. № 1. С. 20–23.
- [Kushner T.M., Tatsiyevskaya G.I., Serafimov L.A., L'vov S.V. Isolation of lower carboxylic acids from the fraction of straight-run gasoline oxide. *Khimicheskaya promyshlennost' = Chemical Industry*. 1969;(1):20-23 (in Russ.).]
2. Фролов Г.М., Шабуров М.А. Производство уксусной кислоты. М.: Лесная промышленность, 1978. 240 с.
- [Frolov G.M., Shaburov M.A. Acetic acid production. Moscow: Lesnaya promyshlennost' Publ., 1978. 240 p. (in Russ.).]
3. Muurinen E.I., Solo J.K. Solvent recovery in peroxyacid pulping. In: *Proceed. of the First European Congress on Chemical Engineering*. Florence, Italy. May 4-7, 1997;1:543-552.
4. Painer D., Lux S., Graftschafter A., Toth A., Siebenhofen M. Isolation of carboxylic acids from biobased feedstock. *Chem. Ing. Tech.* 2017;89(1-2):161-171. <https://doi.org/10.1002/cite.201600090>
5. Patil K.D., Kulkarni B.D. Review of recovery methods for acetic acid from industrial waste streams by reactive distillation. *J. Water Pollut. Purif. Res.* 2014;1(2):13-18. <https://www.researchgate.net/publication/263327618>
6. Saha B., Chopade S., Mahajan S. Recovery of dilute acetic acid through esterification in a reactive distillation column. *Catal. Today*. 2000;60(1):147-157. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-5861\(00\)00326-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-5861(00)00326-6)
7. Painer D., Lux S., Siebenhofen M. Recovery of formic acid and acetic acid from waste water using reactive distillation. *Separation Science and Technology*. 2015;50(18):2930-2936. <https://doi.org/10.1080/01496395.2015.1085407>
8. Berg L. Separation of formic acid from acetic acid by extractive distillation: pat. 4,692,219 US; filed 12/03/1986; publ. 09/08/1987.
9. Berg L. Separation of formic acid from acetic acid by extractive distillation with acetyl salicylic acid: pat. 4,909,907 US; filed 01/17/1989; publ. 03/20/1990.
10. Cohen L.R. Method for separating carboxylic acids from mixtures with non-acids: pat. 4,576,683 US; filed

06/06/1984; publ. 03/18/1986.

11. Muurinen E. A review and distillation study related to peroxyacid pulping. *Organosolv pulping*. Oulu, Finland: Publ. House Oulu Yliopisto, 2000. 314 p. <http://herkules.oulu.fi/isbn9514256611/isbn9514256611.pdf>

12. Sprakel L.M.J., Schuur B. Solvent developments for liquid-liquid extraction of carboxylic acids in perspective. *Separation and Purification Technology*. 2019;211:935-957. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.10.023>

13. Behroozi M., Vahedpour M., Shardi Manaheji M. Separation of formic acid from aqueous solutions by liquid extraction technique at different temperatures. *Phys. Chem. Res.* 2019;7(1):201-215. <https://dx.doi.org/10.22036/pcr.2019.154646.1557>

14. Berg L., Yeh An-I. Dehydration of formic acid by extractive distillation: pat. 4,642,166 US; filed 02/10/1986; publ. 02/10/1987.

15. Berg L., Kraig M., Szabados R.J. Dehydration of formic acid by extractive distillation: pat. 5,173,156 US; filed 12/09/1991; publ. 12/22/1992.

16. Berg L. Dehydration of formic acid by extractive distillation: pat. 4,786,370 US; filed 01/04/1988; publ. 11/22/1988.

17. Berg L. Dehydration of formic acid by extractive distillation with dicarboxylic acids; pat. 4,877,490 US; filed 01/23/1989; publ. 10/31/1989.

18. Berg L., Yeh An-I. Dehydration of impure formic acid by extractive distillation; pat. 4,735,690 US; filed 04/28/1986; publ. 04/05/1988.

19. Buelow H., Hohenschutz H., Schmidt J.E., Sachsze W. Purification of formic acid by extractive distillation; pat. 4,076,594 US; filed 10/04/1976; publ. 02/28/1978.

20. Prajapati Chintan, Bhatt R.P. Separation of azeotropic mixture of formic acid – water by using Li-Br as a salt by extractive distillation. *IJARIE*. 2016;2(3):607-612 (available from <http://www.ijarie.com>).

21. Berg L. Separation of formic acid from acetic acid by extractive distillation: pat. 5,469,219 US; filed 03/12/1986; publ. 08/09/1987.

22. Berg L. Separation of formic acid from acetic acid by extractive distillation; pat. 5,227,029 US; filed 01/29/1993; publ. 07/13/1993.

23. Berg L. Separation of formic acid from acetic acid by extract separation of formic acid from acetic acid by extractive distillation; pat. 4,909,907 US; filed 01/17/1989; publ. 03/20/1990.

24. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. V. 8. Online ISBN: 9780471238966 Copyright © 1999-2014 by John Wiley and Sons, Inc.

25. Гайле А.А., Сомов В.Е., Варшавский О.М., Семенов Л.В. Сульфолан: Свойства и применение в качестве селективного растворителя. СПб.: Химиздат, 1998. 144 с.

[Gayle A.A., Somov V.E., Varshavskiy O.M., Semenov L.V. Sulfolan: Properties and use as a selective solvent. Saint-Petersburg: Khimizdat Publ., 1998. 144 p. (in Russ.).]

26. Berg L. Dehydration of acetic acid by extractive distillation; pat. 5,167,774 US; filed 02/06/1992; publ. 12/01/1992.

27. Раева В.М. Особенности поведения азеотропных

смесей и их разделение при варьировании давления. Дис. ... канд. техн. наук. Москва, 1998. 168 с.

[Raeva V.M. Features of the behavior of azeotropic mixtures and their separation with varying pressure: thesis ... Cand. of Sci. (Engineering). Moscow, 1998. 168 p. (in Russ.).]

28. Раева В.М., Фролкова А.К. Разделение азеотропных смесей с использованием комплексов, основанных на варьировании давления // Росс. хим. журн. 1998. Т. XLII. № 6. С. 76–88.

[Raeva V.M., Frolova A.K. Separation of azeotropic mixtures using pressure-based complexes. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of General Chemistry*. 1998;XLII(6):76-88 (in Russ.).]

29. Bates R.G., Pawlak Z. Solvent effects on acid-base behavior: Five uncharged acids in water-sulfolane solvents. *J. Solution Chem.* 1976;5(3):213-222. <https://doi.org/10.1007/BF00654338>

Об авторах:

Раева Валентина Михайловна, кандидат технических наук, доцент кафедры химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: raevalentina1@gmail.com. Scopus Author ID 6602836975, ResearcherID C-8812-2014, <https://orcid.org/0000-0002-5664-4409>

Громова Ольга Владимировна, магистр, кафедра химии и технологии основного органического синтеза Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the authors:

Valentina M. Raeva, Cand. of Sci. (Engineering), Associate Professor of the Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University) (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: raevalentina1@gmail.com. Scopus Author ID 6602836975, ResearcherID C-8812-2014, <https://orcid.org/0000-0002-5664-4409>

Olga V. Gromova, Master, Chair of Chemistry and Technology of Basic Organic Synthesis, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia).

Для цитирования: Раева В.М., Громова О.В. Разделение смеси вода – муравьиная кислота – уксусная кислота в присутствии сульфолана // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 24–32. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-24-32>

For citation: Raeva V.M., Gromova O.V. Separation of water – formic acid – acetic acid mixtures in the presence of sulfolane. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii* = *Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):24-32 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-24-32>

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-33-38>



УДК 616.1

О возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для эмболизации кровеносных сосудов

П.Е. Игнатьева^{1,®}, Е.С. Жаворонок¹, О.А. Легонькова², С.А. Кедик¹

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

²Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва 117997, Россия

[®] Автор для переписки, e-mail: ignateva.polly@mail.ru

Статья посвящена исследованию водных растворов поливинилметилового эфира с целью определения возможности их использования в качестве основы эмболизирующего состава для преднамеренной закупорки кровеносных сосудов при терапии сосудистых аномалий, опухолей и предоперационной подготовке пациентов. На основании экспериментальных данных, полученных с помощью метода точек помутнения, построена правая ветвь бинарной кривой бинарной системы поливинилметилового эфира – вода и определено значение нижней критической температуры смешения (35.5 °C). Определена концентрация поливинилметилового эфира в водном растворе, при которой фазовый переход происходит при температуре 35.5 °C – она составляет 30% мас. Вязкостно-скоростные кривые 30%-го водного раствора поливинилметилового эфира, полученные с помощью метода реовискозиметрии в широком диапазоне температур 5–36 °C, свидетельствуют, что исследуемые растворы низковязки и проявляют ньютоновское поведение при течении. Однако уже при 35 °C и выше в области фазового перехода наблюдается значительное отклонение от ньютоновского поведения вследствие выпадения поливинилметилового эфира из раствора в виде белой твердой массы. В рамках уравнения Аррениуса–Френкеля–Эйринга оценена энергия активации вязкого течения водных растворов поливинилметилового эфира, которая составляет 31 кДж/моль. С помощью рефрактометрии было показано, что фазовый переход в исследуемых растворах имеет обратимый характер, что, в частности, облегчает очистку оборудования для введения эмболизирующего состава в организм пациента. В результате работы определены некоторые параметры, при которых формирование эмбола в кровеносном сосуде *in situ* происходит из 30%-го водного раствора поливинилметилового эфира при температуре 35.5 °C.

Ключевые слова: эмболизация, эмболизирующий агент, вязкость, поливинилметиловый эфир, водный раствор.

On the use of aqueous solutions of polyvinyl methyl ether for the embolization of blood vessels

Polina E. Ignatieva^{1,*}, Elena S. Zhavoronok¹, Olga A. Legonkova²,
Stanislav A. Kedik¹

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

²A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow 117997, Russia

*Corresponding author, e-mail: ignateva.polly@mail.ru

Aqueous solutions of polyvinyl methyl ether were investigated in order to test whether it is possible to utilize them as bases for embolic agents used to deliberately block blood vessels. This may be necessary in the course of treatment of vascular abnormalities, tumors, as well as during the preparation of patients for surgery. The right branch of the binodal curve for the binary system “polyvinyl methyl ether–water” was drawn using the cloud point method and the lower critical mixing temperature (35.5 °C) was calculated. Furthermore, the exact concentration of polyvinyl methyl ether in aqueous solutions at which phase transition occurs (given the temperature of 35.5 °C) was found to be 30 wt %. The viscosity–velocity curves for the 30% solution of polyvinyl methyl ether, obtained by rheoviscometry in the temperature range of 5 to 36 °C, indicate that this aqueous solution has a low viscosity and behaves like a Newtonian fluid. However, at the temperature of 35 °C and higher, close to the phase transition, a significant deviation from its Newtonian behavior is observed due to precipitation of polyvinyl methyl ether as it forms a solid white mass. Through the use of the Arrhenius–Frenkel–Eyring equation, the activation energy of the viscous flow for polyvinyl methyl ether solutions was found to be 31 kJ/mol. Based on refractometry data, it was demonstrated that phase transition in aqueous solutions of polyvinyl methyl ether is reversible. This feature can facilitate medical equipment cleaning before introducing the embolic agent into a patient’s bloodstream. Finally, the investigation determined some parameters, in which the formation of embolic agents from a 30% polyvinyl methyl ether aqueous solution occurs (in situ in a blood vessel at a temperature of 35.5 °C).

Keywords: embolization, embolic agent, viscosity, polyvinyl methyl ether, aqueous solution.

Введение

В настоящее время при лечении серьезных заболеваний кровеносных сосудов большую популярность приобрела процедура эмболизации – метода малоинвазивного лечения, представляющего собой намеренную закупорку (окклюзию) одного или нескольких кровеносных сосудов [1–4]. Эмболизация актуальна при терапии многих патологий, среди которых аневризмы и ангиодисплазии (врожденные сосудистые аномалии), миома матки, рак различного характера, травмы с сильным кровотечением, а также предоперационная подготовка пациента с целью снижения кровопотери [1]. При проведении эмболизации с помощью катетера в кровеносный сосуд вводят различные по природе, составу и структуре твердые или жидкие вещества, которые образуют плотный тромб, мешая свободному течению крови.

Одними из первых материалов, которые служили для закупорки сосудов, были фрагменты мышечной ткани, жировой ткани или мозговой оболочки, а также гемостатические губки и гранулы из нержавеющей

стали [5, 6]. В настоящее время в сосудистой хирургии применяют эмболы на основе желатиновой губки и синтетических полимеров, а также микросферы различного состава, баллоны, окклюдеры и эмболизирующие спирали. Однако в связи с повышением требований к лечению различных патологий расширяется ассортимент эмболизирующих материалов на основе растворов полимеров и сополимеров [5, 6]. Отметим, что жидкие эмболизирующие агенты, формирующие твердый эмбол в кровеносном сосуде *in situ*, имеют ряд преимуществ перед твердыми механическими агентами [7]. Например, жидкости легче вводить в сосуд и локализовать в определенном его месте, кроме того, снижается риск повреждения сосудов. Большинство используемых жидких эмболизирующих агентов содержит токсичные растворители, которые могут влиять на организм человека и вызвать нежелательные побочные эффекты [8]. Однако этот недостаток можно устранить, используя жидкие эмболизирующие агенты на водной основе [9], разработка которых является актуальной задачей. Одним из перспективных вариантов такого

рода материалов могут быть водные растворы поливинилметилового эфира (ПВМЭ) [10]. Поливинилметилвый эфир представляет собой синтетический полимер, хорошо растворимый в холодной воде, но выпадающий из раствора при температуре выше 35 °С. Композиции на его основе обладают высокой адгезией к различным поверхностям, особенно к пластикам и металлам, поэтому их применяют для изготовления клеев и лаков, типографских красок, чернил и герметиков [11]. Целью данной работы было исследование принципиальной возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для создания эмболизирующих составов.

Экспериментальная часть

Основными объектами исследования были водные растворы поливинилметилового эфира (ПВМЭ) (Sigma-Aldrich, США) с различными концентрациями – от 5 до 50% мас.

Температуру помутнения растворов ПВМЭ определяли на лабораторной установке, представляющей собой термостатируемый термометр с закрепленным около ртутного шарика образцом, зажатым между двумя покровными стеклами. Эксперимент проводили при ступенчатом повышении и понижении температуры со скоростью 1 °С/мин, фиксируя в первом случае температуру начала помутнения, а во втором – температуру, при которой образец становился снова прозрачным. Исследованию подвергали растворы с концентрацией ПВМЭ 5, 10, 20, 30, 35, 40, 45 и 50% мас.

Динамическую вязкость водных растворов ПВМЭ определяли на ротационном реовискзиметре Brookfield DV2TLV (рабочий узел SC4-16) при температурах 5, 10, 15, 20, 25, 30, 33, 34, 35, 36 °С в диапазоне скоростей сдвига 25–50 с⁻¹. Обработку результатов проводили с помощью специальной программы Rheocalc.

Показатель преломления 30%-ных и 50%-ных водных растворов ПВМЭ измеряли на рефрактометре УРЛ-1 в диапазоне температур 25–40 °С при ступенчатом повышении и понижении температуры с шагом 3 °С.

Результаты и их обсуждение

Фазовый переход в водных растворах ПВМЭ влечет за собой превращение исходно текучего и жидкого раствора в твердое вещество, потенциально способное выступать в качестве эмбола. Температура такого перехода в значительной степени зависит от концентрации полимера в воде; таким образом, для оптимизации основы эмболизирующего состава необходимо построить фазовую диаграмму для исследуемой системы ПВМЭ – вода и определить содержание полимера, при котором температура фазового

перехода составляет не менее 35 °С (температура тела пациента). По экспериментальным результатам, полученным с помощью метода точек помутнения, была построена бинодальная кривая фазовой диаграммы ПВМЭ – вода (рис. 1).

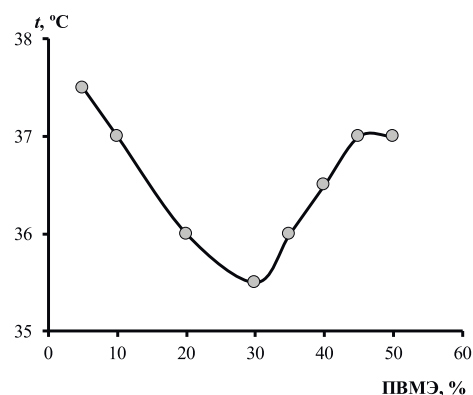


Рис. 1. Фазовая диаграмма (бинодаль) бинарной системы ПВМЭ – вода.

Из рисунка видно, что водные растворы ПВМЭ действительно обладают НКТС (нижняя критическая температура смешения), которая составляет 35.5 °С. Ниже приведенной бинодали система представляет собой прозрачную текучую жидкость (рис. 2а), а выше – твердое белое вещество (рис. 2б), способное закупоривать кровеносный сосуд.

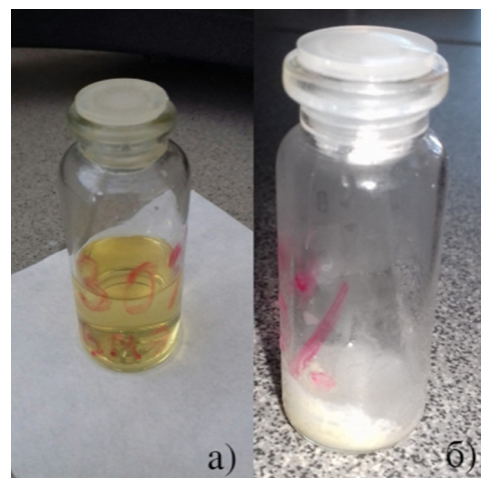


Рис. 2. Типичный вид системы ПВМЭ – вода: ниже (а) и выше (б) бинодали.

Для обеспечения минимально возможной температуры фазового перехода, согласно бинодали (см. рис. 1), необходимо использовать раствор с концентрацией ПВМЭ 30% мас. При введении такого раствора в кровеносное русло гарантированно произойдет фазовое разделение, так как температура тела человека составляет 36.5–37.0 °С.

Одним из важнейших параметров эмболизирующего агента является вязкость раствора, которая определяет особенности технологии эмболизации –

в частности, диаметр катетера и способ введения в кровь. Поэтому вторым этапом нашей работы было исследование реовискозиметрических параметров 30%-го водного раствора ПВМЭ. Были исследованы вязкостные свойства этого раствора в широком диапазоне температур (от 5 до 36 °С). Экспериментально полученные вязкостно-скоростные кривые (рис. 3) свидетельствуют о достаточно низкой вязкости и практически ньютоновском поведении исследуемых растворов. Однако при 35 и 36 °С наблюдается сильный разброс экспериментальных точек, что указывает на отклонение раствора от ньютоновского поведения в области фазового перехода.

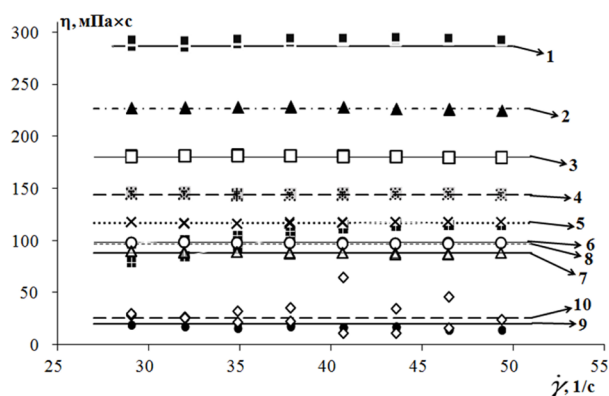


Рис. 3. Вязкостно-скоростные кривые 30%-го водного раствора ПВМЭ при температуре, °С:
1 – 5; 2 – 10; 3 – 15; 4 – 20; 5 – 25;
6 – 30; 7 – 33; 8 – 34; 9 – 35; 10 – 36.

Анализ результатов, полученных при разных температурах, позволяет в первом приближении оценить энергию активации вязкого течения исследованных растворов по уравнению Аррениуса–Френкеля–Эйринга:

$$\ln \eta = \ln A - \frac{E_{\text{акт}}}{RT}, \quad (1)$$

где η – коэффициент динамической вязкости, A – предэкспоненциальный множитель, $E_{\text{акт}}$ – энергия активации вязкого течения, R – универсальная газовая постоянная, T – температура.

Аноморфоза температурной зависимости коэффициента динамической вязкости 30%-го раствора ПВМЭ приведена на рис. 4.

На графике (рис. 4) видно, что при температуре 35–36 °С происходит резкое отклонение от уравнения (1), очевидно связанное с разделением фаз. Полимер при этом образует белый плотный осадок (см. рис. 26). Однако данные, полученные при температурах ниже температуры фазового разделения, позволяют вычислить энергию активации вязкого течения водного раствора ПВМЭ, которая составля-

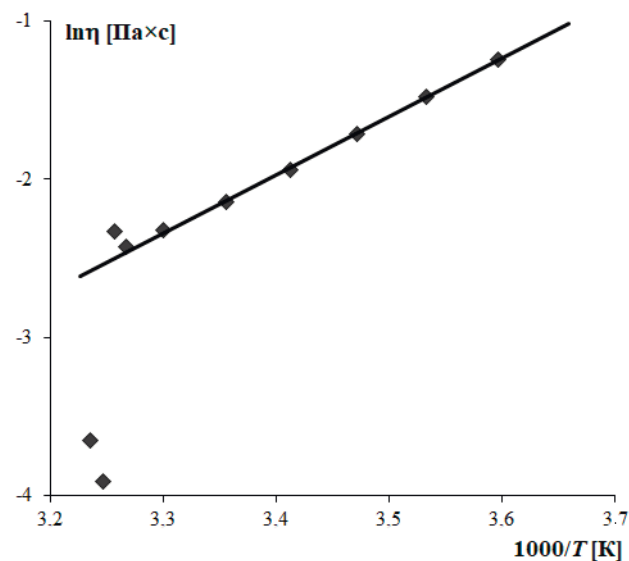


Рис. 4. Температурная зависимость вязкости 30%-го водного раствора ПВМЭ в координатах уравнения (1).

ет 31 кДж/моль, а также значение предэкспоненциального множителя: $\ln A = -2.71$. Зная эти параметры, можно прогнозировать вязкость ПВМЭ в широком диапазоне температур: от температуры хранения вплоть до температуры фазового разделения.

Важной особенностью эмболизирующих составов на основе водных растворов ПВМЭ является обратимый характер фазового разделения. Температурные зависимости показателя преломления (рис. 5) показывают, что растворение ПВМЭ в воде обратимо. Это значительно облегчает очищение оборудования для введения эмбола в кровеносный сосуд. В то же время для пациента это не опасно, так как температура тела живого человека не бывает ниже 35 °С.

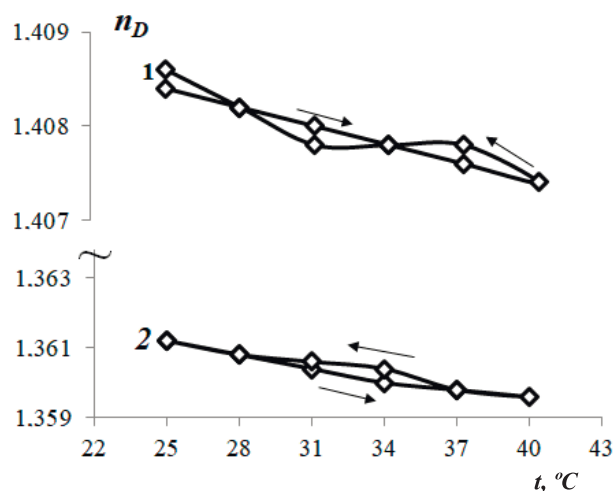


Рис. 5. Зависимость показателя преломления от температуры водных растворов ПВМЭ двух концентраций: 1 – 50%; 2 – 30%.

Выводы

Методами реовизиометрии и рефрактометрии исследованы водные растворы поливинилметилового эфира. Показана перспективность использования этих растворов, претерпевающих фазовый переход при 35–36 °С, в качестве основы эмболизирующих составов. Методом точек помутнения построена

правая ветвь бинодали фазовой диаграммы ПВМЭ – вода и по ней определена оптимальная концентрация раствора ПВМЭ в воде – 30% мас., которая обеспечивает фазовый переход и отвердевание эмбола при 35 °С. Показан обратимый характер процесса фазовое разделение – растворение в этой системе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Kiron Varghese, Srilakshmi Adhyapak. Therapeutic Embolization. Bangalore, 2017. 133 p.
2. Chabrot P., Boyer L. Embolization. Springer, 2013. 472 p.
3. Дан В.Н., Сапелкин С.В. Ангидисплазии (врожденные пороки развития сосудов). М.: Вердана, 2008. 200 с.
4. Дан В.Н., Сапелкин С.В., Легонькова О.А., Цыганков В.Н., Варава А.Б., Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Панов А.В. Материалы и методы эндоваскулярного лечения артериовенозных мальформаций: возможности и проблемы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. Медицинская химия. 2016. № 7. С. 49–51.
5. Кедик С.А., Суслов В.В., Малкова А.П., Шняк Е.А., Домнина Ю.М. Гелеобразующие полимеры для создания жидких эмболизаторов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 4 (21). С. 38–45.
6. Игнатьева П.Е., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. Композиции на основе водных растворов хитозана глутарового альдегида для эмболизации кровеносных сосудов // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 19. № 1. С. 14–20. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-25-31>
7. Lu X.-Y., Zhang X. Onyx embolization for an angiographically progressive traumatic pseudoaneurysm of the middle meningeal artery: A case report and literature review // Exp. Ther. Med. 2019. V. 17. № 5. P. 4144–4148. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7403>.
8. Vaidya S., Tozer K.R., Chen J. An overview of embolic agents // Semin. Intervent. Radiol. 2008. № 25. P. 204–215. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085930>
9. Jones J.P., Sima M., O'Hara R.G., Stewart R.J. Water-borne endovascular embolics inspired by the undersea adhesive of marine sandcastle worms // Adv. Healthc. Mater. 2018. V. 5. № 7. P. 795–801. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500825>
10. Casalini R., Roland C.M. Dynamic properties of polyvinylmethylether near the glass transition // J. Chem. Phys. 2003. V. 119. № 7. P. 4052–4059.
11. PVME poly(vinyl methyl ether) / In: Wypych G. Handbook of Polymers. Chem Tec Publishing, 2016. P. 646–648. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01462-9>

Об авторах:

Игнатьева Полина Евгеньевна, студент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

Жаворонок Елена Сергеевна, кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 7801409746, ResearcherID H-9420-2013, <https://orcid.org/0002-7235-3361>

References:

1. Kiron Varghese, Srilakshmi Adhyapak. Therapeutic Embolization. Bangalore, 2017. 133 p.
2. Chabrot P., Boyer L. Embolization. Springer, 2013. 472 p.
3. Dan V.N., Sapelkin S.V. Angiodysplasia (congenital vascular malformations). Moscow: Verdun Publ., 2008. 200 p.
4. Dan V.N., Sapelkin S.V., Legonkova O.A., Tsygankov V.N., Varava A.B., Kedik S.A., Lark E.S., Panov A.V. Materials and methods of endovascular treatment of arteriovenous malformations: Opportunities and Challenges. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii. Meditsinskaya khimiya* [Issues of Biological, Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Medicinal Chemistry]. 2016;(7):49-51 (in Russ.).
5. Kedik S.A., Suslov V.V., Malkov A.P., Shnyak E.A., Domnina Yu.M. Gelling polymers to create a liquid embolic agents. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* [Development and Registration of Medicines]. 2017;4(21):38-45 (in Russ.).
6. Ignatieva P.E., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A., Kedik S.A. Compositions based on aqueous solutions of chitosan and glutaraldehyde for embolization of blood vessels. *Tonkie khimicheskie tekhnologii* = Fine Chemical Technologies. 2019;14(1):14-20 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-1-25-31>
7. Lu X.-Y., Zhang X. Onyx embolization for an angiographically progressive traumatic pseudoaneurysm of the middle meningeal artery: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(5):4144-4148. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7403>
8. Vaidya S., Tozer K.R., Chen J. An overview of embolic agents. *Semin. Intervent. Radiol.* 2008;(25):204-215. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1085930>
9. Jones J.P., Sima M., O'Hara R.G., Stewart R.J. Water-borne endovascular embolics inspired by the undersea adhesive of marine sandcastle worms. *Adv. Healthc. Mater.* 2018;5(7):795-801. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500825>
10. Casalini R., Roland C.M. Dynamic properties of polyvinylmethylether near the glass transition. *J. Chem. Phys.* 2003;119(7):4052-4059.
11. PVME poly(vinyl methyl ether). In: Wypych G. Handbook of Polymers. Chem Tec Publishing, 2016. P. 646–648. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01462-9>

Легонькова Ольга Александровна, доктор технических наук, руководитель отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27). Scopus Author ID 18437207900

Кедик Станислав Анатольевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0003-2610-8493>.

About the authors:

Polina E. Ignatieva, Student of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Elena S. Zhavoronok, Cand. of Sci. (Chemistry), Associate Professor, Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). Scopus Author ID 7801409746, ResearcherID H-9420-2013, <https://orcid.org/0002-7235-3361>

Olga A. Legonkova, Dr. of Sci. (Engineering), Head of the Department of Dressings, Suture and Polymeric Materials in Surgery, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation (27, Bolshaya Serpukhovskaya ul., Moscow 117997, Russia). Scopus Author ID 18437207900

Stanislav A. Kedik, Dr. of Sci. (Engineering), Professor, Head of the Chair of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). <https://orcid.org/0003-2610-8493>

Для цитирования: Игнатьева П.Е., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Кедик С.А. О возможности применения водных растворов поливинилметилового эфира для эмболизации кровеносных сосудов // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 33–38. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-33-38>

For citation: Ignatieva P.E., Zhavoronok E.S., Legonkova O.A., Kedik S.A. On the use of aqueous solutions of polyvinylmethyl ether for the embolization of blood vessels *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):33-38 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-33-38>

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-39-44>

УДК 691.175.2



Структура, составы и получение литевых композиционных материалов на основе стеклонаполненного полисульфона

**А.Б. Баранов¹, Т.И. Андреева², И.Д. Симонов-Емельянов¹,
О.Е. Пексимов²**

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

²АО «Институт пластмасс им. Г.С. Петрова», Москва 111024, Россия

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

Рассчитаны составы и спроектированы структуры для системы полисульфон (ПСФ) + короткие стеклянные волокна. Представлена классификация дисперсно-наполненных полимерных композиционных материалов (ДНПКМ) на основе ПСФ-190 по структурному принципу, с учетом обобщенных параметров структуры и установлена оптимальная область содержания стеклянного волокна (13.5–18.5% об.). Описана технология получения ДНПКМ на основе ПСФ и короткого стеклянного волокна на двухшнековом экструдере фирмы Labtech Engineering Company LTD марки Scientific FIC 20-40 и определены оптимальные параметры смешения для создания композиций с длиной стекловолокна более $l_{кр}$. Рассчитана критическая длина ($l_{кр}$) и построены кривые распределения волокна по размерам в полимерных композиционных материалах на основе полисульфона. Впервые приведены данные по оптимальным параметрам структуры ДНПКМ на основе ПСФ и коротких стеклянных волокон, которые соответствуют средненаполненным дисперсным системам.

Ключевые слова: полисульфон, композиционные материалы, критическая длина волокна, короткие стеклянные волокна, смешение.

The structure, composition and preparation of injection-molded composite materials based on glass-filled polysulfone

**Artyom B. Baranov¹, Tatyana I. Andreeva², Igor D. Simonov-Emel'yanov¹,
Oleg E. Peksimov²**

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

²JSC “G.S. Petrov Institute of Plastics”, Moscow 111024, Russia

@Corresponding author, e-mail: qsefdesx@gmail.com

In the course of this study, compositions and designed structures for the polysulfone (PSF) and short glass fibers systems were calculated. Additionally, disperse-filled polymer composite materials (DFPCM) based on PSF-190 were classified in accordance with their respective structures, and the optimal amount of glass fiber (13.5–18.5 vol %) was determined. This article describes the production of DFPCM using PSF and a short glass fiber with a twin-screw extruder (Labtech Engineering Company LTD, model Scientific FIC 20-40). Furthermore, optimal mixing parameters for the creation of composites wherein the glass fiber length exceeds the critical length (l_{cr}) were established. The critical length was calculated, and the curves for fiber size distribution of polysulfone composites were depicted, and a difference in fiber concentration between the dispenser and the extrusion head (up to ~10–15%) was found when the fiber content was at 18–25 vol %. For the first time, optimal parameters (which pertain to medium-filled dispersions) for the structure of DFPCM based on PSF and short glass fiber are able to be demonstrated.

Keywords: polysulfone, composite materials, critical fiber length, short glass fibers.

Введение

Для улучшения комплекса физико-механических характеристик в теплостойкие полимеры конструкционного назначения класса полисульфонов (ПСФ) вводят волокнистые наполнители разной природы, что позволяет существенно расширить их марочный ассортимент и области применения.

Проектирование структур и составов дисперсно-наполненных полимерных композиционных материалов (ДНПКМ) должно осуществляется с учетом классификации системы по структурному принципу [1].

В работе приводятся данные по созданию в процессе экструзии полимерного композиционного материала на основе полисульфона с разным содержанием коротких стеклянных волокон.

Выбор содержания стекловолокна осуществляли согласно классификации дисперсных систем по структурному принципу: разбавленные (РС), низконаполненные (ННС), средненаполненные (СНС) и высоконаполненные (ВНС) с учетом обобщенных параметров структуры для получения литевых ДНПКМ.

В работе [2] установлено, что в области разбавленных и низконаполненных систем наблюдаются незначительные изменения комплекса физико-механических характеристик, максимальные показатели достигаются при образовании средненаполненных систем до предела текучести расплава (СНС-1) и с пределом текучести (СНС-2).

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования были выбраны: отечественный ПСФ марки ПСФ-190 (АО «Институт пластмасс») с показателем текучести расплава (ПТР) = 10 г/10 мин (340 °C и 2.16 кгс) и температурным интервалом переработки 295–305 °C [3], а также стеклоровинг фирмы “Owens corning” марки ЕС17-1200¹ с диаметром элементарной нити 13 мкм и линейной плотностью 2180 текс. [4].

¹Каталог Owens Corving, OCV Reinforcements [Электронный ресурс]. URL: http://www.ocvreinforcements.com/pdf/products/SingleEndRovings_SE1200_ww_06_2008_Rev0.pdf

Полисульфон марки ПСФ-190 сушили при температуре ~145 °C в течение 4 ч под вакуумом до остаточной влажности не более 0.02%.

Смешение исходных компонентов и регулирование содержания волокна в ПСФ осуществляли в процессе экструзии путем изменения скорости подачи ПСФ с помощью гравиметрического дозатора при постоянной скорости подачи стеклоровинга с бобин.

Смешение компонентов проводили на двухшнековом экструдере фирмы Labtech Engineering Company LTD марки Scientific FIC 20-40. Схема процесса получения стеклонаполненного ПСФ представлена на рис. 1.

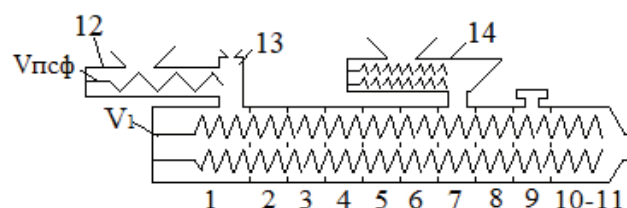


Рис. 1. Схема процесса получения стеклонаполненного ПСФ (обозначения см. далее в тексте).

Лабораторный экструдер (рис. 1) с диаметром шнеков $D_{ш} = 20$ мм и $L/D_{ш} = 40$ имеет 10 независимо обогреваемых зон с температурой по зонам: 1 зона – 260 °C, 2–9 зоны – 310 °C, 10–11 зоны – 295 °C. Экструдер снабжен зоной дегазации (зона 9).

Крутящий момент в процессе получения стеклонаполненного ПСФ составлял ~35–40 Н·м. Скорость вращения шнеков при переработке была постоянной: $V_1 = 300$ об./мин.

Подачу стеклоровинга в экструдер осуществляли двумя способами:

Способ 1. Стеклоровинг с бобины вводили непрерывно через загрузочный патрубок (поз. 13) в зону 1 двухшнекового экструдера при температуре 260 °C с линейной скоростью подачи волокна $V_в = 18$ м/мин при скорости вращения шнеков экструдера $V_1 = 300$ об./мин. Расход подачи стекловолокна составил $Q_в = 36$ г/мин.

Полисульфон вводили с помощью гравиметрического дозатора (поз. 12) в загрузочную зону экструдера.

дера (зона 1). Скорость подачи ($V_{\text{ПСФ}}$) регулировали в пределах от 3 до 10 об./мин, при этом расход $Q_{\text{ПСФ}}$ изменялся от 30 до 140 г/мин.

Способ 2. Стеклоровинг с бобины вводили с помощью бокового двухшнекового питателя (поз. 14) в расплав ПСФ, непосредственно в зону 7 материального цилиндра экструдера. Линейная скорость подачи волокна ($V_{\text{в}}$) была постоянной и составляла 1.3 м/мин, а расход – 36 г/мин, что обеспечивалось скоростью вращения шнеков экструдера, равной 300 об./мин. Полисульфон в экструдер вводили аналогично *способу 1*.

Концентрацию стекловолокна в ПСФ регулировали путем изменения расхода ПСФ-190 с помощью гравиметрического дозатора (поз. 12), изменяя число оборотов шнека от 3 до 12 об./мин и сохраняя непрерывный расход стекловолокна равным $Q_{\text{в}} = 36$ г/мин.

На рис. 2 представлена зависимость расхода ПСФ-190 от числа оборотов шнека дозатора (поз. 12).

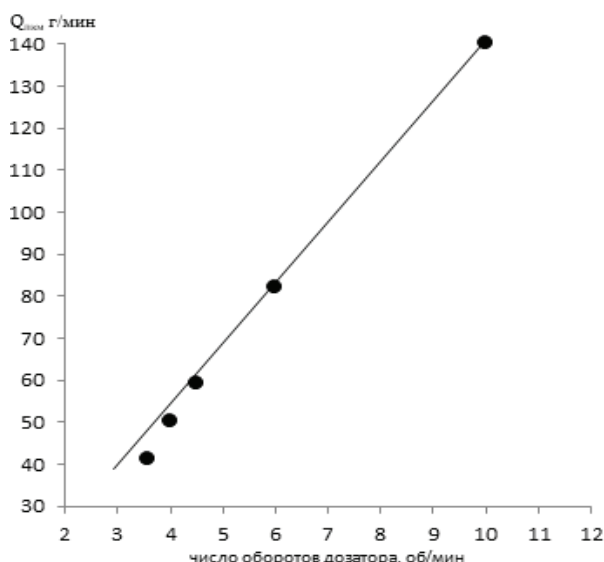


Рис. 2. Зависимость расхода ПСФ-190 ($Q_{\text{ПСКМ}}$) от числа оборотов шнека дозатора (поз. 12).

Из рис. 2 следует, что с возрастанием числа оборотов шнека дозатора 12 от 3 до 10 об./мин расход ПСФ-190 увеличивается от 40 до 140 г/мин и описывается линейной функцией $Q_{\text{ПСФ}} = K(n - 4.2/K) = 14(n - 0.3)$ в интервале оборотов от 3 до 10 об./мин, где n – число оборотов шнека дозатора 12; K – коэффициент пропорциональности.

Содержание стеклянного волокна ($\varphi_{\text{в}}$) в полисульфоне при постоянном расходе стеклоровинга $Q_{\text{в}} = 36$ г/мин рассчитывали как: $\varphi_{\text{в}} = Q_{\text{в}}/(Q_{\text{п}} + Q_{\text{в}})$, где $Q_{\text{п}}, Q_{\text{в}}$ – расход ПСФ-190 и СВ соответственно, г/мин; $\varphi_{\text{в}}$ – доля стекловолокна в ПСФ-190, масс. д.

Для оценки влияния структуры на свойства стеклонаполненного ПСФ массовые доли (φ) пересчитывали в объемные единицы $\varphi_{\text{н}}$.

Результаты и их обсуждение

С целью получения ДНПКМ на основе стеклонаполненного ПСФ с разными структурами и обобщенными параметрами были рассчитаны составы для конкретно выбранного наполнителя (стеклянного волокна). Экспериментально для короткого стеклянного волокна был определен по известной методике [4] параметр максимального содержания стекловолокна $\varphi_{\text{м}} = 0.36$ об. д.

В таблице представлены составы, обобщенные параметры структуры для дисперсной системы полимер – стекловолокно и классификация ДНПКМ по структурному принципу.

Доля полимерной матрицы в граничном слое и обобщенный параметр M структуры для дисперсных систем с небольшой удельной поверхностью наполнителя в наших расчетах не учитывался.

При переходе ДНПКМ от одного типа структуры к другому изменение обобщенного параметра Θ приводит к варьированию технологических характеристик и эксплуатационных свойств.

Так, при увеличении координационного числа решетки Z , плотности упаковки $k_{\text{уп}}$, уменьшении доли полимерной прослойки между дисперсными частицами (обобщенный параметр Θ) и увеличении содержания стеклянного волокна ($\varphi_{\text{в}}$) повышается вязкость, ухудшается перерабатываемость и изменяется механизм течения ДНПКМ.

При использовании ВНС-структур с обобщенным параметром $\Theta < 0.20$ об. д. и концентрации стекловолокна более 0.27 об. д. в процессе экструзии при получении стренги наблюдаются ее обрывы и процесс становится нестабильным.

Таким образом, этот метод грануляции имеет ограничения по структурным параметрам ДНПКМ. Для получения систем СНС-2 с Θ от 0.45 до 0.20 об. д. и высоконаполненных с $\Theta < 0.20$ об. д. необходимо использовать так называемый метод грануляции на головке.

Для проведения дальнейших экспериментальных исследований были получены ДНПКМ на основе стеклонаполненного ПСФ со следующими параметрами структуры:

- низконаполненные системы ННС:
 $\Theta = 0.90$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.09$ об. д.;
- средненаполненные системы СНС-1:
 $\Theta = 0.73$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.09$ об. д.;
 $\Theta = 0.60$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.135$ об. д.;
- средненаполненные системы СНС-2:
 $\Theta = 0.45$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.185$ об. д.;
 $\Theta = 0.40$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.21$ об. д.;
 $\Theta = 0.27$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.25$ об. д.
- высоконаполненные ВНС:
 $\Theta = 0.20$ об. д. и $\varphi_{\text{н}} = 0.275$ об. д.

Составы и обобщенные параметры структуры стеклонаполненного ПСФ ($\phi_m = 0.36$ об. д., $d = 13$ мкм)

Содержание стеклянного волокна		Обобщенные параметры структуры ДНПКМ
ϕ_n , об. д.	ϕ , масс. д.	Θ , об. д.
Низконаполненные ДНПКМ с $0.9 > \Theta \geq 0.75$ об. д.		
0.04	0.09	0.90
Средненаполненные ДНПКМ с $0.75 > \Theta > 0.2$ об. д.		
СНС-1: $0.75 > \Theta > 0.45$ об. д. (ДНПКМ до предела текучести)		
0.085	0.204	0.75
0.09	0.215	0.73
0.11	0.264	0.68
0.135	0.32	0.6
0.15	0.37	0.56
СНС-2: $0.45 > \Theta > 0.2$ об. д. (ДНПКМ с пределом текучести)		
0.183	0.43	0.45
0.21	0.50	0.40
0.25	0.60	0.27
Высоконаполненные ВНПКМ с $0.2 \geq \Theta \geq 0.0$ об. д.		
0.275	0.66	0.2
0.285	0.69	0.016
0.3	0.82	0.01
0.34	0.82	0.01
Сверхвысоконаполненные ВНПКМ $\Theta < 0$ об. д.		
0.37	0.864	-0.1

На рис. 3 представлены зависимости концентрации короткого стеклянного волокна в ДНПКМ (способ 2) от расхода полисульфона марки ПСФ-190 дозатора поз.12 (2) и на выходе из экструзионной головки (1) при постоянной скорости подачи волокна (36 г/мин).

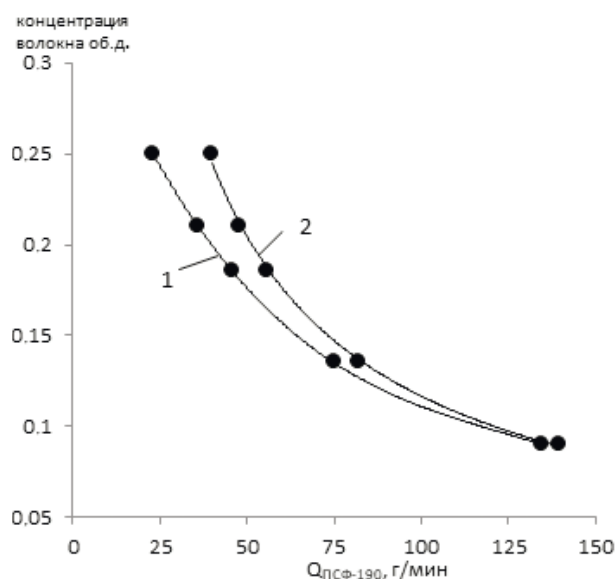


Рис. 3. Зависимость концентрации стеклянного волокна в ДНПКМ от расхода ПСФ-190 дозатора 12 (2) и на выходе из головки экструдера (1).

Из рис. 3 следует, что в области 75–150 г/мин данные расхода в головке экструдера и в гравиметрическом дозаторе совпадают, при дальнейшем уменьшении расхода до 25 г/мин разница составляет ~15%.

В процессе введения непрерывного стеклянного волокна и получения ДНПКМ на основе ПСФ в экструдере происходит дробление и уменьшение длины волокна, что, безусловно, оказывает влияние на физико-механические характеристики стеклонаполненного материала.

В работе [4] показано, что для создания высокопрочных стеклонаполненных композиционных материалов с короткими волокнами на основе полимерных матриц необходимо соблюдать условие: длина волокна (l_v) должна превышать значение критической длины волокна ($l_{кр}$).

Критическую длину ($l_{кр}$) стеклянного волокна “Ovens corning” марки ЕС17-1200 в ПСФ рассчитывали по формуле:

$$l_{кр} = \frac{\sigma_B}{2\tau} \cdot d$$

Если принять, что $\tau \approx \frac{\sigma_{TM}}{\sqrt{3}}$, тогда

$$l_{кр} \approx 0.866 \cdot \frac{\sigma_B}{\sigma_{TM}} \cdot d,$$

где σ_b – прочность стеклянного волокна при растяжении (2700 МПа); d – диаметр волокна (13 мкм); σ_{tm} – предел текучести ПСФ-190 (76 МПа); τ – разрушающее напряжение при сдвиге по границе раздела волокно – полимерная матрица, МПа.

Расчетное значение критической длины стекловолокна “Owens corning” марки EC17-1200 в матрице ПСФ составило ~ 220 мкм.

Для построения кривых распределения стекловолокон по размерам в ПСФ использовали прибор Микрофот тип 5ПО-1 (фирма «Москинап», Россия). Образцы стекловолокон для исследований получали с помощью двухступенчатого отжига ДНПКМ в муфельной печи, согласно ГОСТ-15973-82.

На рис. 4 приведены кривые распределения стеклянных волокон по длине в ДНПКМ на основе ПСФ в зависимости от способа введения (*способ 1* – кривая 5 и *способ 2* – кривые 1–4) при различном содержании волокна.

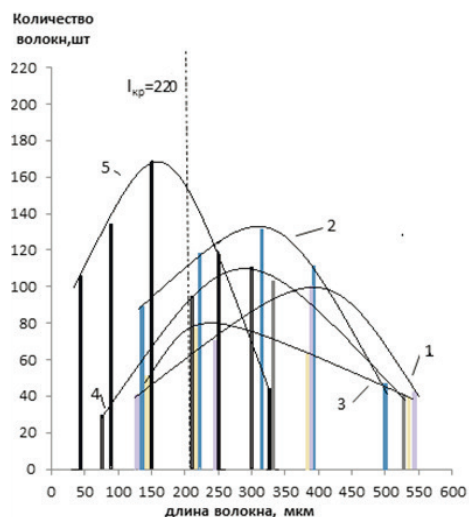


Рис. 4. Кривые распределения стеклянных волокон по длине в ПСФ-190 при введении по *способу 1* (5) и *способу 2* (1–4) и разном содержании волокна: 13.5% об. (1, 5), 18.5% об. (2), 21% об. (3) и 25% об. (4).

Из рис. 4 следует, что при введении стекловолокна в загрузочную зону экструдера (*способ 1*, кривая 5) происходит интенсивное измельчение стеклянных волокон вследствие сухого трения о гранулы ПСФ, шнеки и материальный цилиндр экструдера в загрузочной зоне, при этом длина волокна в композиционном материале ниже значений l_{kp} и составляет $l_{cp} \approx 150$ мкм.

Список литературы:

1. Симонов-Емельянов И.Д. Построение структур в дисперсно-наполненных полимерах и свойства композиционных материалов // Пластические массы 2015. № 9-10. С. 29–36.
2. Михайлин Ю.А. Термоустойчивые полимеры и полимерные материалы. СПб.: Профессия, 2006. 259 с.

При введении стеклянных волокон непосредственно в расплав ПСФ в зону 7 материального цилиндра экструдера (кривые 1–5) также наблюдается их измельчение (*способ 2*). Однако длина волокна в этом случае в области 13.5 и 18.5% об. составляет $l_{cp} \approx 400$ мкм, что превышает значение критической длины волокна в ПСФ примерно в 2 раза ($l_{kp} \approx 220$ мкм). Для составов с содержанием волокна 25% об. его средняя длина достигает приблизительно 300 мкм, что примерно 1.5 раза больше l_{kp} .

Прочность при растяжении ДНПКМ на основе ПСФ и стекловолокна при $l_{cp} \approx 400$ мкм и содержании волокна 13.5–18.5% об. достигает максимального значения – 120 МПа, что превышает прочность полимерной матрицы в 1.7 раз и не уступает зарубежным аналогам.

При введении стекловолокна по *способу 1* значение длины волокна в композиционном материале ниже значений l_{kp} ($l_{cp} \approx 150$ мкм), а прочность ДНПКМ не превышает 75 МПа, что практически равно прочности ПСФ, т.е. в данном случае стекловолокно не работает как армирующий наполнитель.

Заключение

Таким образом, спроектированы составы ПСФ с короткими стеклянными волокнами на базе основных положений теории решеток и упаковок, проведена их классификация по структурному принципу, установлена оптимальная область содержания стеклянного волокна (13.5–18.5% об.).

Описана технология получения ДНПКМ на основе ПСФ и короткого стеклянного волокна (*способ 2*) и определены оптимальные параметры смешения для создания композиций с длинной стекловолокна волокна, превышающей l_{kp} .

Впервые приведены данные по оптимальным параметрам структуры ДНПКМ на основе ПСФ и короткого стеклянного волокна, которые соответствуют средненаполненным дисперсным системам.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории технологии композиционных материалов АО «Институт пластмасс им. Г.С. Петрова» за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References:

1. Simonov-Emel'yanov I.D. Building structures in dispersion-filled polymers and properties of composite materials. *Plasticheskie massy* = Polymer Science and Technology. 2015;9(10):29-36 (in Russ.).
2. Mikhaylin Yu.A. Heat resistant polymers and polymeric materials. Saint Petersburg: Professiya Publ., 2006;261-298 (in Russ.).

3. Баранов А.Б., Пексимов О.Е., Прудскова Т.Н., Андреева Т.И., Симонов-Емельянов И.Д., Шембель Н.Л. Исследование технологических характеристик материалов на основе полисульфона // Тонкие химические технологии. 2016. Т. 11. № 5. С. 87–90. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2016-11-5-87-90>

4. Симонов-Емельянов И.Д., Шембель Н.Л., Прокопов Н.И., Ушакова О.Б., Суриков П.В. Методы определения технологических свойств наполнителей и полимерных материалов. М.: ИПЦ МИТХТ, 2014. С. 63–74.

3. Baranov A.B., Peksimov O.E., Prudskova T.N., Andreeva T.I., Simonov-Emel'yanov I.D., Shembel N.L. Study on technology characteristics materials based on polysulfone. *Tonkie khimicheskie tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2016;11(5):87-90 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2016-11-5-87-90>

4. Simonov-Emel'yanov I.D., Spembel' N.L., Prokopov N.I., Ushakova O.B., Surikov P.V., Markov A.V. Methods for determination of technological properties of fillers and polymer materials. Moscow: Publishing and Printing Center of MITHT, 2014;63-74 (in Russ.).

Об авторах:

Баранов Артем Борисович, аспирант кафедры химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). E-mail: qsefdesx@gmail.com. Scopus Author ID 57194107911

Андреева Татьяна Ивановна, доктор технических наук, первый заместитель генерального директора АО «Институт пластмасс им. Г.С. Петрова» (Россия, 111024, Москва, Перовский проезд, д. 35). Scopus Author ID 7005954791

Симонов-Емельянов Игорь Дмитриевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии переработки пластмасс и полимерных композитов Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 6603181099

Пексимов Олег Евгеньевич, начальник лаборатории испытаний АО «Институт пластмасс им. Г.С. Петрова» (Россия, 111024, Москва, Перовский проезд, д. 35).

About the authors:

Artyom B. Baranov, Postgraduate Student of the Chair of Chemistry and Technology of Plastics and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Tatyana I. Andreeva, Dr. of Sci. (Engineering), First Deputy General Director, JSC “G.S. Petrov Institute of Plastics” (35, Perovskii proezd, Moscow 111024, Russia). Scopus Author ID 7005954791

Igor D. Simonov-Emel'yanov, D.Sc. (Engineering), Professor, Head of the Chair of Chemistry and Technology of Plastics and Polymer Composites, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). Scopus Author ID 6603181099

Oleg E. Peksimov, Head of the Testing Laboratory, JSC “G.S. Petrov Institute of Plastics” (35, Perovskii proezd, Moscow 111024, Russia).

Для цитирования: Баранов А.Б., Андреева Т.И., Симонов-Емельянов И.Д., Пексимов О.Е. Структура, составы и получение литевых композиционных материалов на основе стеклонанополненного полисульфона // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 39–44. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-39-44>

For citation: Baranov A.B., Andreeva T.I., Simonov-Emel'yanov I.D., Peksimov O.E. The structure, composition and preparation of injection-molded composite materials based on glass-filled polysulfone. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):39-44 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-39-44>

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-45-58>



УДК 543.8 (543.51+543.54) + 393.05

Определение происхождения природного битума в мумифицирующих смолах древнеегипетских мумий из собрания ГМИИ им. А.С. Пушкина

**Е.Б. Яцишина¹, В.М. Пожидаев^{1,@}, О.А. Васильева², О.П. Дюжева²,
Я.Э. Сергеева¹, В.М. Ретивов³, Е.Ю. Терещенко^{1,4}, И.С. Куликова¹,
Е.С. Ващенко³, Е.И. Кожухова³**

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва 123182, Россия

²Государственный музей изобразительных искусств имени А.С. Пушкина, Москва 119019, Россия

³Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва 107076, Россия

⁴Институт кристаллографии имени А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва 119333, Россия

@Автор для переписки, e-mail: pojidaev2006@yandex.ru

В работе представлены результаты исследования составов смол семи древнеегипетских мумий из коллекции Государственного музея изобразительных искусств имени А.С. Пушкина с применением комплекса аналитических методов: газовой хроматографии (ГХ), атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии (МС). Методом ГХ–МС в них идентифицированы природный битум и пчелиный воск. По результатам распределений углеводородов в профилях n-алканов в смоляных покрытиях мумий и природных битумов высказано предположение об использовании битума Мертвого моря. Дополнительные доказательства географического происхождения битума получены ГХ–МС-исследованием смол мумий в режиме мониторинга заданных ионов (m/z 217 и 191). Методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой определено содержание микроэлементов и показано, что в смолах пяти мумий присутствуют ванадий, никель и молибден. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной корреляции их с литературными данными по содержанию указанных элементов в битуме Мертвого моря и смоле Фаюмской мумии на основе этого битума. Выявлены преимущества использования метода идентификации битума в смолах мумий по относительному содержанию ванадия, никеля и молибдена.

Ключевые слова: древнеегипетские мумии, природный битум, газовая хроматография, масс-спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия.

The determination of the origin of natural bitumen in mummifying resins of Ancient Egyptian mummies from the collection of the Pushkin Museum of Fine Arts

Ekaterina B. Yatsishina¹, Viktor M. Pozhidaev^{1,@}, Olga A. Vasilyeva², Olga P. Dyuzheva², Yana E. Sergeeva¹, Vasily M. Retivov³, Elena Yu. Tereschenko^{1,4}, Irina S. Kulikova¹, Ekaterina S. Vaschenkova³, Evgeniya I. Kozhukhova³

¹National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow 123182, Russia

²The Pushkin State Museum of Fine Arts, Moscow 119019, Russia

³Institute of Chemical Reagents and High Purity Chemical Substances of National Research Center "Kurchatov Institute" (NRC "Kurchatov Institute" – IREA), Moscow 107076, Russia

⁴A.V. Shubnikov Institute of Crystallography FSRC "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences, Moscow 119333, Russia

@Corresponding author, e-mail: pojidaev2006@yandex.ru

This work presents the results of a study of the resins of seven Ancient Egyptian mummies from the collection of the Pushkin State Museum of Fine Arts using a complex of analytical methods: gas chromatography, atomic emission and mass spectrometry. Natural bitumen and beeswax were identified in the resins using the gas chromatography–mass spectrometry method. Based on the results of hydrocarbon distribution in the profiles of n-alkanes in the resin coatings of the mummies and naturally occurring bitumen, it was assumed that the Dead Sea bitumen was used. The gas chromatography–mass spectrometry studies of mummy resins in the selected ion mode (m/z 217 and 191) provided additional evidence of the bitumen's geographic origin. Atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma was used as a means to determine the content of microelements. Vanadium, nickel and molybdenum were found in the tar of five mummies. The determined relative amounts of vanadium, nickel, and molybdenum in the resins of the studied mummies showed a good correlation with the available data on the content of these elements in the Dead Sea bitumen, as well as the Fayum mummy resin based on this bitumen. The advantages of using the method of identifying bitumen in mummy resins based on relative content of vanadium, nickel, and molybdenum were revealed.

Keywords: Ancient Egyptian mummies, natural bitumen, gas chromatography, mass spectrometry, atomic emission spectrometry.

Введение

Мумификация – естественное или искусственное сохранение тела после смерти – неотъемлемая черта культуры Древнего Египта. Начало мумификации относится к раннему периоду древнеегипетской истории – эпохе неолита, V–IV тыс. до н. э. [1–7]. Первые свидетельства искусственного сохранения тела относятся к археологической культуре Бадари (ок. 4500–4100 до н. э.): в то время отдельные части тела плотно обертывались льняными бинтами, пропитанными смолистыми веществами. Древнеегипетских источников, описывающих мумификацию, не сохранилось. Первые детальные описания принадлежат античным авторам, посетившим Египет – Геродоту (V век до н. э.) и Диодору Сицилийскому (I в. до н. э.) [1–3].

В настоящее время всесторонними исследованиями мумий занимаются специалисты разных об-

ластей науки. За рубежом систематические исследования египетских мумий естественно-научными методами проводятся с 1990-х гг., для чего широко используется междисциплинарный подход [1, 4–6]. В России междисциплинарное комплексное исследование древнеегипетских мумий было впервые проведено в НИЦ «Курчатовский институт» [7].

В разные периоды истории Древнего Египта для мумификации использовали большое число веществ органической природы: пчелиный воск, природный битум, деготь, смолы хвойных пород деревьев, животные жиры, растительные масла, а также ароматические масла некоторых растений [8–20]. Исследования смол для мумификации в основном были связаны с определением природы веществ, входящих в их состав. Количественный состав компонентов смол для мумификации изучался мало [9, 19, 20]. Наиболее полное исследование количественных составов смол 8 древнеегипетских мумий из Мостагедды (культура

Бадари, Верхний Египет) методом газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ–МС), представлено в работе J. Jones с соавт. [19], где в составе смол идентифицированы: растительные масла и животный жир (34–95%), ароматические растительные экстракты (2.4–54%), сосновые смолы (0.3–11%), битум (0.2–19%), растительный и пчелиный воски (0.2–7%).

Одним из ключевых моментов в изучении смоляных покрытий древнеегипетских мумий является разработка методов доказательства использования битума в составах для мумификации и определение его географического происхождения. Наиболее ранние варианты употребления слова «мумия» появляются около 1000 г. до н.э. По описаниям Геродота, Плутарха, Диодора, природный битум широко употреблялся в Египте для сохранения тел умерших. Диодор, Страбон, Плиний, Флавий и Тацит описывали использование для этих целей битума, встречающегося в Мертвом море [1–7].

В современной научной литературе использованию битума при мумифицировании посвящено достаточно много работ. Основные направления исследований – достоверное подтверждение содержания битума в смоляных покрытиях мумий и определение его происхождения. Одной из первых работ по идентификации битума стала работа Бенсона и др. [21]: методом газовой хроматографии авторами исследована смола египетской мумии № 1770 из Исторического музея Манчестера. Выполнено сравнение профилей *n*-алканов в смоле мумии и битуме Мертвого моря и обнаружено, что битум Мертвого моря имеет характерный профиль алканов и идентичен углеводородному профилю смолы мумии. Proefke и Rinehart методом ГХ–МС провели исследование египетской мумии, обнаруженной в Фаюмском оазисе Египта [22]. В смоле мумии найдены *n*-алканы с длиной цепи от 19 до 33 атомов углерода. Распределение насыщенных углеводородов в смоле совпадало с углеводородным профилем природного битума [23]. Нормальные парафины с длиной цепи от 22 до 32 атомов углерода в образце смолы мумии обнаружили Бек и Борромео [24] и по их распределению идентифицировали битум. Углеводородные фракции смол четырех египетских мумий широкого диапазона возрастов из коллекции Британского музея изучены J. Rullkötter и A. Nissenbaum [25]: доля насыщенных алканов в углеводородных фракциях смол составила около 3%, что близко составу битума Мертвого моря.

ГХ-анализ углеводородной фракции смол египетских мумий IV века н. э. из оазиса Дахла показал наличие, кроме битума Мертвого моря, длинноцепочечных *n*-алканов с преобладанием углеводородов с нечетным числом атомов углерода (C_{25} – C_{33}) [11], что, по мнению авторов, указывало на присутствие

растительных восков наземных растений. Только в одном образце было обнаружено распределение *n*-алканов, типичное для битума Мертвого моря, при этом изопреноидные углеводороды, а также пристан и фитан полностью отсутствовали.

Природные битумы содержат соединения, известные как «биомаркеры», имеющие отличительные химические структуры, которые тесно связаны с их биологическими предшественниками: растениями, бактериями и водорослями. Такими биомаркерами признаны стераны и пентациклические тритерпены – ароматические стероидные углеводороды, которые широко используются в органических геохимических корреляционных исследованиях [26]. Распределения этих углеводородов различаются в зависимости от географического происхождения битумов и для разных месторождений [26–30]. Низкая химическая реактивность биомаркеров, устойчивость к фотохимической и микробной деградации позволили использовать их для идентификации биодеградированных сырых нефтей [31–34], а также естественно выветрившихся битумов [35, 36].

Методом ГХ–МС в режиме мониторинга заданных характеристических ионов (m/z 217 и 191) изучено распределение стеранов и тритерпенов в битуме Мертвого моря [37]. Тем же методом исследовано наличие битума в бальзамах 39 египетских мумий и сделан вывод [9, 14], что черный цвет смолы мумии не связан с содержанием битума, как это считалось ранее. Ряд мумий, имеющих интенсивный черный цвет смоляного покрытия, не содержал битума, а черный цвет смолы был обусловлен старением животных или растительных жиров и эфиров пчелиного воска. Дополнительное подтверждение такого заключения удалось получить искусственной репликацией мумифицирующих бальзамов и их продолжительной термообработкой. Сравнение распределения стеранов в смолах четырех мумий Римского периода (IV век н. э.) из оазиса Дахла (Западный Египет) и в битуме Мертвого моря показало, что они близки или практически совпадали [11]. Отметим, что практически во всех исследованиях составов мумифицирующих смол древнеегипетских мумий был идентифицирован битум Мертвого моря [11, 25, 31–33, 38, 39]. Путем исследования молекулярного распределения стеранов и терпенов методом ГХ–МС в битумах месторождений Абу-Дурба (Abu Durba) и Гебель Зейт (Gebel Zeit, Суэцкий канал) со сканированием при m/z 191 и 217 в смолах двух египетских мумий идентифицирован битум месторождений Гебель Зейт [40, 41].

Таким образом, биомаркерами наличия и происхождения битума в бальзамирующих смолах египетских мумий могут служить ископаемые углеводороды: профили *n*-алканов (C_{19} – C_{35}), пристан, фитан,

производные гопана и изомерные терпены. Препятствием для применения этого метода идентификации может быть либо невозможность в ряде случаев обнаружить пристан, фитан, гопаны и терпены, либо их присутствие в следовых количествах, т. е. отсутствие гарантий получения достоверной их идентификации в мумифицирующих составах [9, 12]. В то же время наличие хорошо определяемого профиля *n*-алканов ($C_{19}-C_{35}$) позволяет достаточно уверенно идентифицировать присутствие в смолах мумий продуктов нефтяного происхождения [1, 12]. Однако недостаток экспериментальных данных по соответствию профиля *n*-алканов конкретному месторождению пока не позволяет установить географическое происхождение битума.

Для большинства нефтей характерно содержание ванадия и никеля [42]. В нефтях некоторых Волго-Уральских месторождений содержание ванадия достигает 200–500 г/т. Примерно такой же уровень содержания ванадия и никеля характерен для нефтей и битумов Западно-Канадского бассейна и Оринокского бассейна в Венесуэле [42–46]. В асфальтенах карбоновых нефтей Татарстана и Самарской области содержание ванадия и никеля составляет 4–6 и 0.3–0.5 кг/т, соответственно. В битумах нефтяных месторождений Сирии доля этих металлов в 10–20 раз ниже [44–46]. В процессах нефтепереработки или естественного преобразования эти элементы концентрируются в битумах, а их соотношение не изменяется. Поэтому содержание и соотношение ванадия и никеля в природных битумах может также служить биомаркером географического происхождения.

Присутствие ванадия, молибдена и никеля в смолах египетских мумий одним из первых обнаружил Spielman [47]. Он показал, что их наличие является характерной особенностью битума Мертвого

моря. Zaki и Iskander методом спектрографического анализа также идентифицировали в смоле мумии Персидского периода ванадий, молибден и никель [48] и тоже подтвердили, что наличие этих элементов является характеристикой битума Мертвого моря. Затем методом атомно-абсорбционной спектроскопии в смоле мумии № 1770 было обнаружено 11.0 *ppm* ванадия и 93.8 *ppm* молибдена¹ [21]. В смоле мумии из Фаюмского оазиса обнаружено ванадия 65 *ppm*, никеля 33.4 *ppm* и молибдена 17.4 *ppm* [10], что подтвердило предположение Spielman [47] о содержании в нефтяных битумах указанных металлов. Маршнер и Райт [49] обнаружили в нескольких природных битумах месторождений Месопотамии 10–200 *ppm* никеля и 30–300 *ppm* ванадия.

Исходя из вышеизложенного, логично сделать вывод, что определение ванадия, никеля и молибдена в смолах мумий можно использовать для идентификации наличия битума в составах для мумификации, а количественные соотношения данных элементов могут оказаться полезными для определения географического происхождения битумов.

Целью настоящего исследования является идентификация и определение происхождения природного битума в смолах семи древнеегипетских мумий из коллекции Государственного музея изобразительных искусств имени А.С. Пушкина с применением комплекса аналитических методов: газовой хроматографии, хроматомасс-спектрометрии и атомно-эмиссионной спектроскопии.

Экспериментальная часть

Исходные материалы и реагенты. Описание экспонатов из коллекции ГМИИ им. А.С. Пушкина, представленных на исследование, приведено в табл. 1. Примерная датировка мумий – I тыс. до н. э.

Таблица 1. Описание исследованных экспонатов из коллекции ГМИИ им. А.С. Пушкина

№ мумии	Наименование, инв. № ГМИИ им. А.С. Пушкина
1	I - 1a7150 Голова мумии человека в засмоленных пеленах. Дл. 20 см
2	I - 1a6932 Голова мумии. Выс. 22; обх. 53 см
3	I - 1a6505 Голова мужской мумии. Выс. 28; обх. 54 см
4	I - 1a6506 Голова женской мумии. Выс. 25; обх. 53.5 см
5	I - 1a 1241 Мумия без головы, запеленутая в большое количество бинтов
6	I - 1a 5934 Голова женской мумии. Выс. 24, обх. 52 см
7	I - 1a 1239 Мумия Ипанхи в картонном чехле

Образцы смолистого вещества отбирали с поверхности мумифицированных тел в виде отделившегося естественным образом кусочка смолистого материала практически черного цвета, без запаха.

Все использованные в работе растворители и реактивы имели квалификацию «хч» или «для ВЭЖХ».

Подготовка образцов для исследования и идентификации веществ, входящих в состав смолы мумии. Примерно 100 мг образца смолы измельчали и добавляли 5 мл *n*-гексана. Экстракцию

¹Для сравнения: в природном битуме Мертвого моря содержится V – 463 *ppm*, Ni – 251 *ppm*, Mo – 219 *ppm*.

проводили на ультразвуковой бане в течение 60 мин при 50 °С, полученную взвесь центрифугировали в течение 10 мин при 5000 об/мин. Жидкость над осадком переносили в делительную воронку, обрабатывали водным раствором КОН (5%, 2×5 мл) и промывали водой (2×5 мл). Органический слой фильтровали через бумажный фильтр с небольшим количеством безводного сульфата натрия, переносили в испарительную чашку и удаляли растворитель при комнатной температуре. Остаток растворяли в 50 мкл *n*-гексана. К сухому остатку после экстракции *n*-гексаном добавляли 5 мл хлороформа и затем проводили экстракцию на УЗ-бане в течение 60 мин при 50 °С, полученную взвесь центрифугировали (5000 об/мин, 10 мин). Жидкость над осадком переносили в делительную воронку, обрабатывали водным раствором КОН (5%, 2×5 мл) и промывали водой (2×5 мл). Органический слой фильтровали через бумажный фильтр с небольшим количеством безводного сульфата натрия, переносили в испарительную чашку и удаляли растворитель при комнатной температуре. Остаток растворяли в 50 мкл хлороформа.

Чтобы подтвердить наличие в образцах жирных кислот пчелиного воска получали метиловые эфиры жирных кислот, для чего водный раствор КОН после обработки гексанового экстракта подкисляли 20%-ным водным раствором серной кислоты и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×5 мл). Эфирный слой отделяли, фильтровали через бумажный фильтр с небольшим количеством безводного сульфата натрия, переносили в испарительную чашку и удаляли растворитель при комнатной температуре. Остаток растворяли в 100 мкл хлороформа и обрабатывали метанолом в присутствии ацетилхлорида по методике, описанной нами ранее [50].

Аппаратура и вспомогательное оборудование

Хроматографическая система 1. Газовый хроматограф HP 6890 с масс-спектрометрическим детектором MSD 5975 фирмы Agilent Technologies.

Условия хроматографирования: колонка капиллярная DB-5ms длиной 30 м и внутренним диаметром 0.25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0.25 мкм. Начальная температура колонки 100 °С; программирование температуры от 100 до 280 °С со скоростью 15°/мин. Выдержка при конечной температуре 10 мин. Скорость газа-носителя (гелия) 1 мл/мин, деление потока 1:10. Температура испарителя 280 °С, интерфейса детектора 280 °С. Объем пробы 1 мкл.

Анализ гексанового экстракта проводили в режиме сканирования по полному ионному току. Идентификацию соединений осуществляли по масс-спектрам и индексам удерживания базы данных NIST 14 2014/EPA/NIH. Анализ хлороформ-

ного экстракта проводили в режиме мониторинга заданных ионов (m/z 217 и 191).

Хроматографическая система 2. Газовый хроматограф фирмы Bruker модели 430 GC с пламенно-ионизационным детектором.

Условия хроматографирования: колонка капиллярная Select™ Biodisel for FAME длиной 30 м и внутренним диаметром 0.32 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0.25 мкм. Температурная программа колонки: начальная температура 140 °С, выдержка 4 мин, повышение температуры до 260 °С со скоростью 4°/мин и выдержка в изотермическом режиме в течение 10 мин при 260 °С. Температура инжектора 260 °С, детектора 260 °С. Скорость потока газа-носителя (азота) 2 мл/мин, деление потока 1:20. Объем пробы 2 мкл.

Метиловые эфиры жирных кислот идентифицировали с использованием стандартной смеси МЭЖК (Supelco 37 Component FAME_{Mix}) и сравнением параметров удерживания соединений с литературными данными [12, 13].

Определение содержания микроэлементов в смолах мумий проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП) на приборе iCAP 6300duo Thermo Scientific (США). Программное обеспечение Thermo iTEVA (v. 2.5.0.84).

Стандарт 1 – многоэлементный калибровочный стандарт для ИСП-спектроскопии ICP-MS-68B-100 Solution A (ICP-MS-68B-A-100) (5% HNO₃); стандарт 2 – многоэлементный калибровочный стандарт для ИСП-спектроскопии ICP-MS-68B-100 Solution B (ICP-MS-68B-B-100) (5% HNO₃); стандарт 3 – многоэлементный калибровочный стандарт для ИСП-спектроскопии MS-3 (5% HNO₃).

Подготовка пробы. Около 10 мг образца смолы мумий взвешивали с точностью до 0.000001 г, помещали в автоклав из PFA объемом 50 мл и растворяли в смеси азотной (4.5 мл) и соляной кислот (0.5 мл) в системе микроволнового разложения проб SINEO MDS10 (205 °С, 30 мин). Раствор количественно переносили в инертный тигель, упаривали до объема 0.5 мл, переносили в полимерную пробирку и объем доводили до 10 мл 2%-ным раствором азотной кислоты.

Результаты и их обсуждение

Для определения состава органических соединений, присутствующих в исследуемой смоле, взятой с поверхности тела мумии, образец подвергали последовательной экстракции разными растворителями. Идентификацию соединений в экстрактах бальзамирующих смол проводили методом ГХ–МС.

Хроматограммы экстрактов смол двух мумий в *n*-гексане представлены на рис.1.

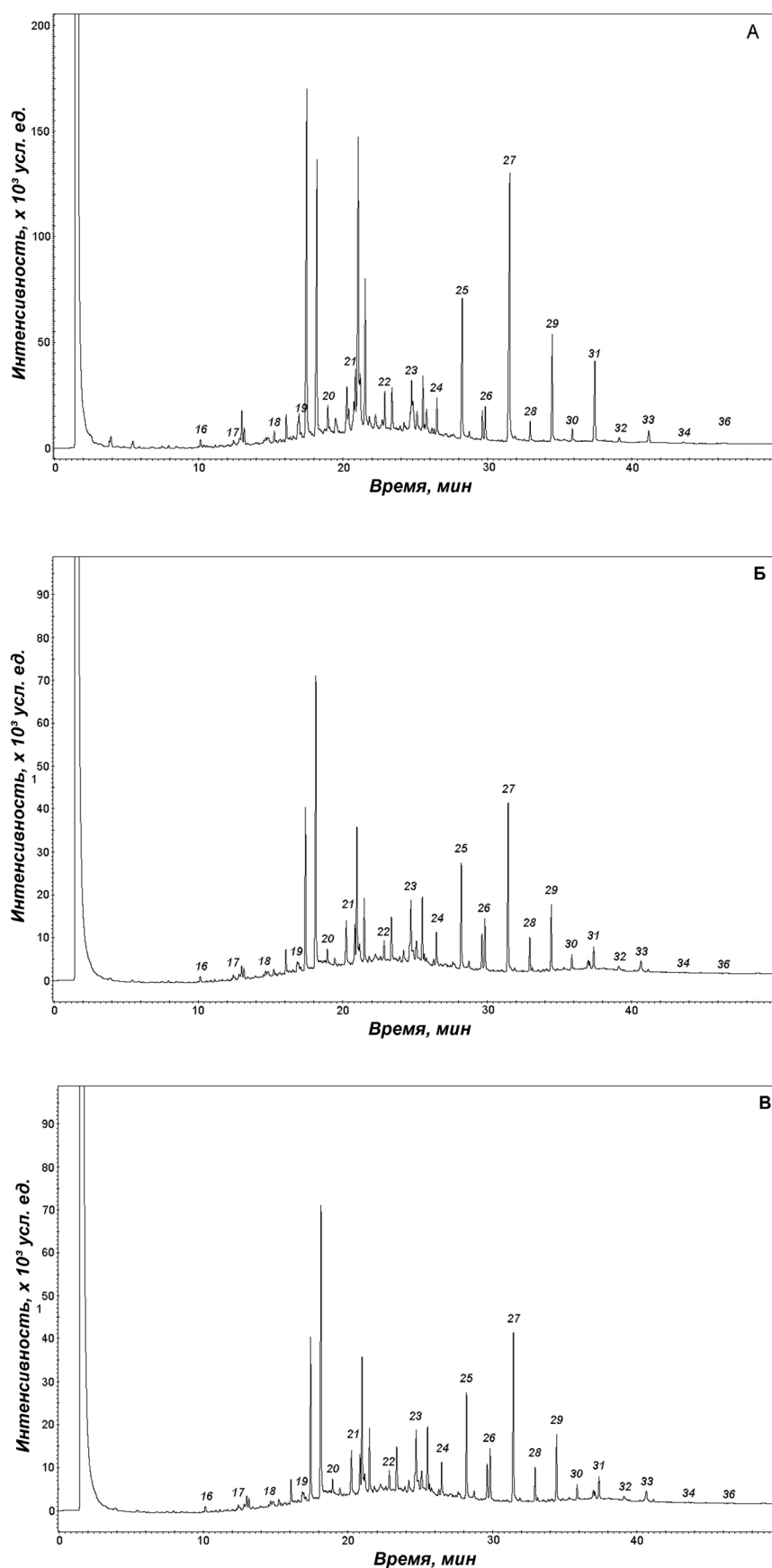


Рис. 1. Хроматограммы углеводородов в гексановых экстрактах смол двух мумий (А, Б) и пчелиного воска (В) (условия см. Эксперимент. часть, хроматографическая система 1).

На хроматограммах гексановых экстрактов идентифицированы *n*-алканы с длиной цепи от 16 до 35 атомов углерода. В Древнем Египте существовали три возможных источника нормальных насыщенных углеводородов (*n*-алканов) с такой длиной цепи: природный битум, пчелиный и растительный воски. Преобладание *n*-алканов C_{27} , C_{29} , C_{31} и C_{33} характерно для пчелиного воска. Для идентификации воска в составе смолы записывали хроматограмму раствора современного пчелиного воска в *n*-гексане.

Хроматограмма пчелиного воска также приведена на рис.1. Доминирование углеводородов C_{25} – C_{33} на хроматограммах гексановых экстрактов

смол, типичное для пчелиного воска, позволило предположить его использование в бальзамирующем составе мумий.

Для подтверждения наличия жирных кислот пчелиного воска в составе смол мумий исследовали щелочные растворы после обработки гексановых экстрактов, которые подкисляли, экстрагировали диэтиловым эфиром и получали метиловые эфиры жирных кислот (МЭЖК). Хроматографическое разделение проводили на капиллярной колонке Select™ Biodisel for FAME. Хроматограммы экстракта МЭЖК смолы одной из мумий и пчелиного воска приведены на рис. 2.

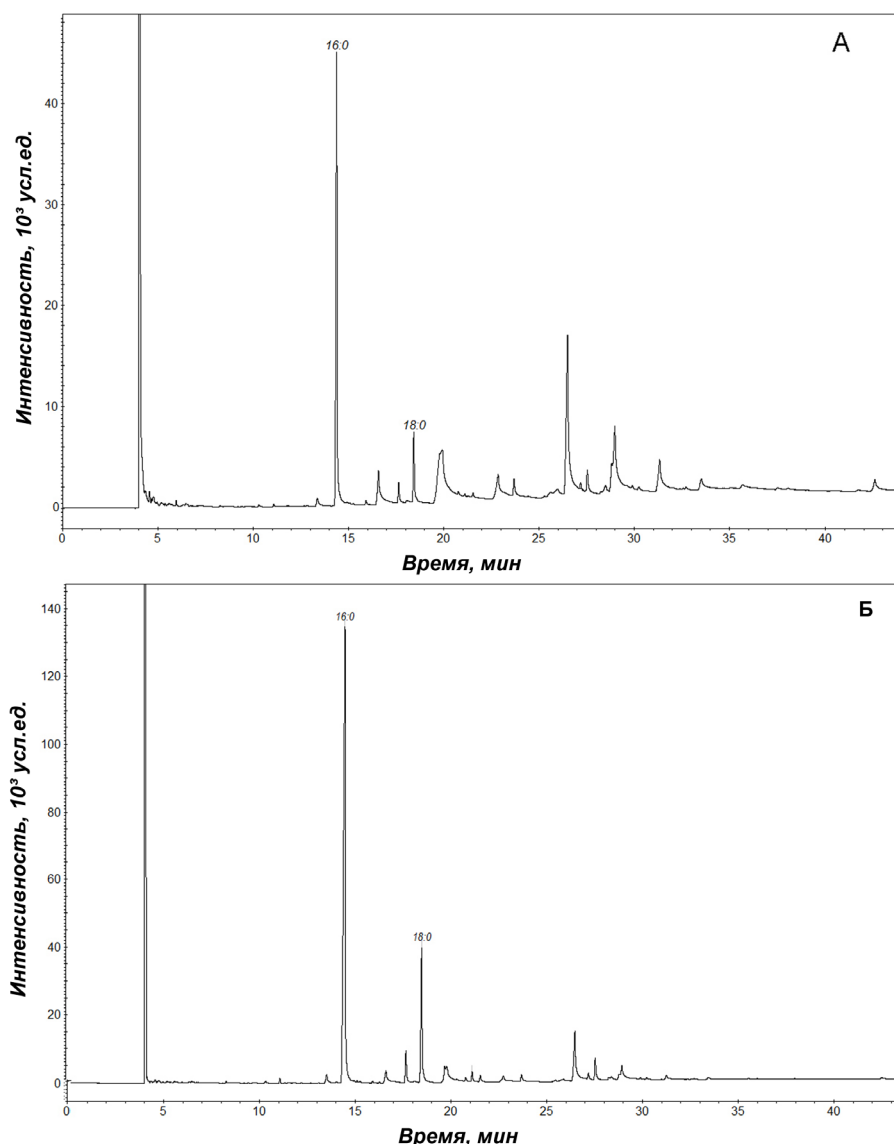


Рис. 2. Хроматограммы МЭЖК смолы одной из мумий (А) и пчелиного воска (Б) (условия см. Эксперимент. часть, хроматографическая система 2).

На хроматограммах идентифицированы метиловые эфиры пальмитиновой и стеариновой кислот (рис. 2). Относительное содержание данных кислот в образцах смол разных мумий 4.7–6.9 (для сравнения: это отношение в образце пчелиного воска составляет около 5.2). Следует подчеркнуть,

что, судя по хроматограммам, пчелиный воск присутствует в бальзамических составах всех исследованных мумий.

На хроматограмме пчелиного воска (рис. 1В) отсутствуют *n*-алканы с четным числом атомов углерода и длиной цепи менее 23 атомов. В гек-

сановых экстрактах смол пяти мумий (№ 1, 3, 4, 6, 7) они обнаружены, что позволило нам предположить наличие в составе смол этих мумий природного битума. Примеры присутствия в смолах мумий пчелиного воска и природного битума описаны ранее [11, 19, 20, 51–53].

С целью установления географического происхождения битума строили гистограммы распределения *n*-алканов в углеводородном профиле смол мумий. Чтобы исключить влияние пчелиного воска, профили распределения *n*-алканов строили по углеводородам

с четным числом атомов углерода. Полученные гистограммы профилей углеводородов представлены на рис. 3. Они показывают примерно одинаковое распределение углеводородов битума в смолах исследуемых мумий. Максимум содержания углеводородов приходится на *n*-алканы с числом атомов углерода 22–26. Распределение углеводородов в смолах мумий, в которых идентифицировали битум бассейна Мертвого моря, но отсутствовал пчелиный воск, установлено в [19, 20]. Максимум распределения углеводородов отмечен в области 20–25 атомов углерода.

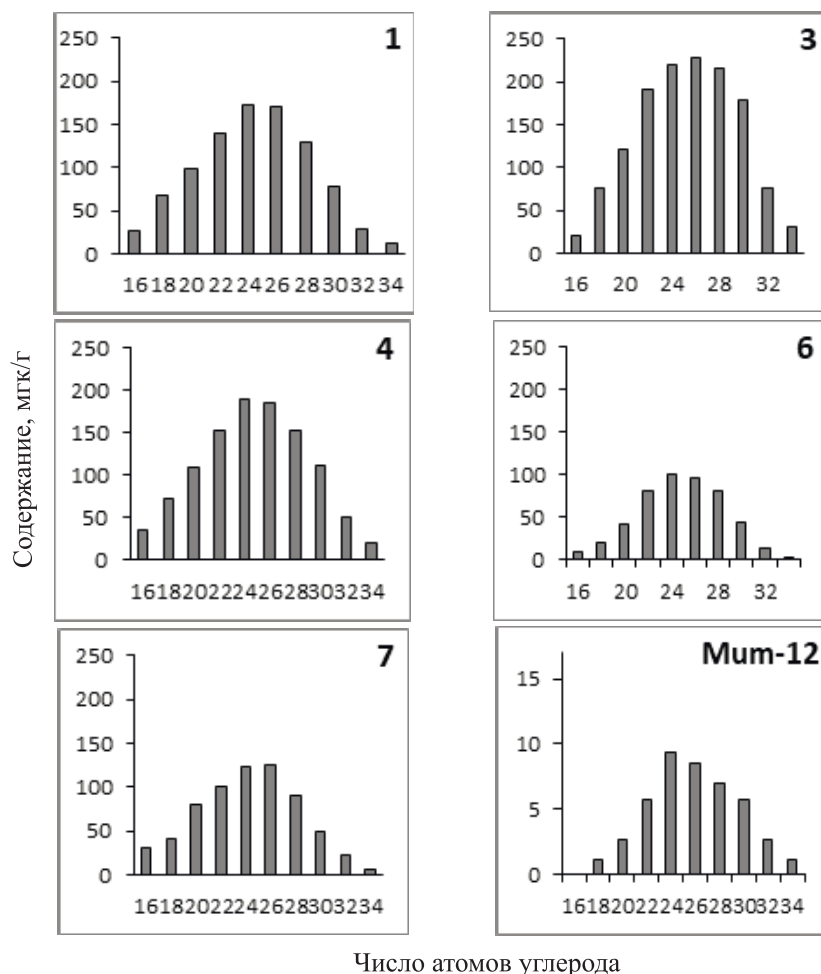


Рис. 3. Гистограммы распределения *n*-алканов в углеводородном профиле смол исследуемых мумий (№ 1, 3, 4, 6, 7) и смоле мумии Mum-12 из оазиса Дахла [8].

На основании исследования распределения *n*-алканов в современном битуме Мертвого моря и смолах египетских мумий оазиса Дахла показано [11], что максимум в профиле битума Мертвого моря находился в районе 19–22 атомов углерода. В смолах мумий максимум распределения углеводородов битума (исключая углеводороды пчелиного воска) находился в области 20–26 атомов углерода. Несмотря на значительное различие в положении максимумов в профилях углеводородов битумов смол мумий и современного битума Мертвого моря, авторы [11] все-таки сделали заключение об использовании в составах смол мумий битума из месторождений бассейна Мертвого моря. Оно было

подтверждено исследованиями профилей стеранов в природном битуме и смолах мумий методом ГХ–МС в режиме мониторинга заданных ионов (*m/z* 217).

Сравнение полученных нами распределений углеводородов в смолах с данными литературы [11, 19, 20] позволило предположить, что в составах смол исследуемых мумий использовался битум из месторождения бассейна Мертвого моря. Для подтверждения этого предположения проводили исследование хлороформных экстрактов смол мумий методом ГХ–МС при сканировании в режиме мониторинга заданных ионов (*m/z* 217 и 191). Гистограммы содержания некоторых стеранов в экстрактах смол мумий представлены на рис. 4 и 5.

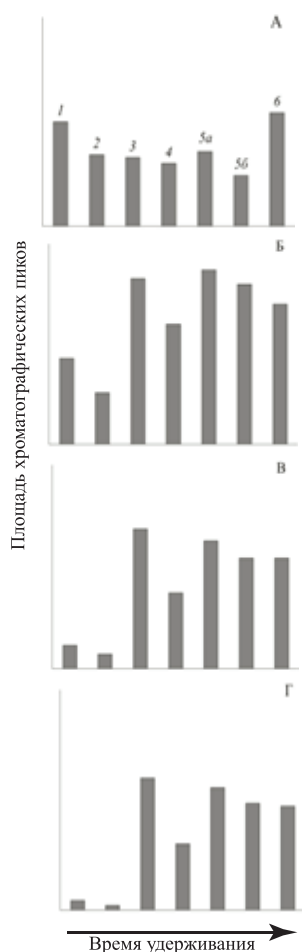


Рис. 4. Гистограммы содержания стеранов и гопанов (m/z 217) в битумах месторождений Гебель Зейт (А); Абу Дурба (Б); Мертвого моря (В) и в смоле мумии № 7 (Г):

- 1 – $13\beta,17\alpha$ -диахолестан 20S (диастеран);
- 2 – $13\beta,17\alpha$ -диахолестан 20R (диастеран);
- 3 – $5\alpha,14\beta,17\beta$ -холестан 20S;
- 4 – $5\alpha,14\alpha,17\alpha$ -стигмастан 20S;
- 5a – $5\alpha,14\beta,17\beta$ -стигмастан 20R;
- 5b – $5\alpha,14\beta,17\beta$ -стигмастан 20S;
- 6 – $5\alpha,14\alpha,17\alpha$ -стигмастан 20R.

Полученные данные сравнивали с экспериментальными по распределениям стеранов и пентациклических терпенов в современных битумах трех месторождений в бассейнах Суэцкого канала и Мертвого моря, опубликованными в работе [41]. Выявлено, что в смолах исследованных мумий фитан и пристан не идентифицированы. В смолах мумий № 2 и 5 стераны и терпены также не обнаружены. В смолах этих двух мумий отсутствовали n -алканы с четным числом атомов углерода и длиной цепи менее 23 атомов. По-видимому, в составах для бальзамирования мумий № 2, 5 битум отсутствует.

На хроматограммах хлороформных экстрактов смол мумий № 1, 3, 4, 6, 7 в условиях ионного мониторинга при m/z 191 практически отсутствовали неоноргопан ($18\alpha(\text{H})$ -30-neonorghopane) и олеанан

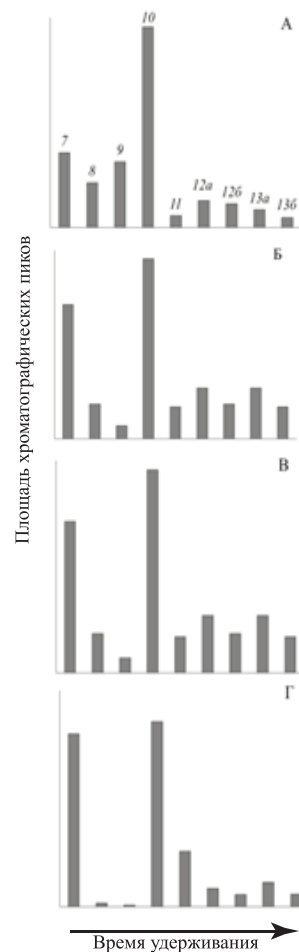


Рис. 5. Гистограммы содержания стеранов и гопанов (m/z 191) в битумах месторождений Гебель Зейт (А); Абу Дурба (Б); Мертвого моря (В) и в смоле мумии № 7 (Г):

- 7 – $17\alpha,1\beta(\text{H})$ -30-норгопан; 8 – $18\alpha(\text{H})$ -30-неоноргопан;
- 9 – олеанан; 10 – $17\alpha,21\beta(\text{H})$ -30-гопан;
- 11 – гаммацеран; 12a – $17\alpha,21\beta(\text{H})$ -29-трисгомогопан 22S;
- 12b – $17\alpha,21\beta(\text{H})$ -29-трисгомогопан 22R;
- 13a – $17\alpha,21\beta(\text{H})$ -29-пентакисгомогопан 22S;
- 13b – $17\alpha,21\beta(\text{H})$ -29-пентакисгомогопан 22R.

(oleanane). В битумах месторождений Суэцкого канала эти соединения, по данным [41], присутствуют. В битуме месторождения Гебель Зейт эти углеводороды содержатся в довольно больших количествах, в битуме месторождения Абу Дурба – в несколько меньших. В составе битума Мертвого моря неоноргопан и олеанан присутствуют лишь в следовых количествах [41].

На хроматограммах смол исследуемых мумий в условиях ионного мониторинга при m/z 191 присутствует пик гаммацерана (gammacerane), что характерно для битума Мертвого моря. В битумах месторождений Суэцкого канала гаммацеран присутствует только в следовых количествах [41].

ГХ–МС-анализ хлороформных экстрактов смол мумий № 1, 3, 4, 6, 7 при m/z 217 показал практически

полное отсутствие диастеранов, что характерно для битума Мертвого моря. В битуме месторождений бассейна Суэцкого канала диастераны присутствуют [41].

Таким образом, результаты исследования смол методом ГХ–МС в режиме мониторинга заданных ионов (m/z 217 и 191) подтвердили гипотезу об использовании природного битума из месторождения бассейна Мертвого моря в составах смол мумий № 1, 3, 4, 6, 7.

Как отмечалось выше, отношение содержание ванадия и никеля в смоле мумии может служить биомаркером их географического происхождения [42]. С этой целью нами определено методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой содержание некоторых микроэлементов в смолах исследуемых мумий. Результаты элементного анализа приведены в табл. 2.

Таблица 2. Количественное содержание элементов в смолах мумий

Элемент/ λ , Å	Содержание элементов, ppm						
	Мумия, №						
	1	2	3	4	5	6	7
Al ₃₉₆₁	6925.6	118.9	307.8	5382.6	≤0.1	183.4	706.6
Ba ₄₅₅₄	19.6	1.6	24.9	32.2	≤0.1	5.307	12.427
Cd ₂₂₈₈	0.6	0.3	0.1	1.0	0.2	0.2	0.4
Co ₂₂₈₆	5.5	0.6	0.7	7.1	0.7	0.3	1.4
Cr ₂₆₇₇	9.3	6.3	0.8	7.0	≤0.1	2.6	4.5
Cu ₃₂₄₇	174.1	13.5	14.6	103.7	3.1	43.7	80.1
Fe ₂₅₉₉	6462.4	571.9	485.3	7387.0	85.8	299.5	1051.1
K ₇₆₆₄	2070.5	10310.4	1617.2	5943.4	5180.6	551.3	412.4
Li ₆₇₀₇	3.9	0.3	0.1	2.0	0.2	0.1	0.7
Mg ₂₇₉₅	2105.8	644.6	835.3	2448.1	1485.4	111.5	876.4
Mn ₂₅₇₆	74.1	10.7	20.8	132.9	0.2	7.1	34.5
Mo ₂₀₂₀	26.2	0.6	6.2	6.0	0.2	6.2	20.7
Na ₅₈₉₅	1176.9	21237.1	3399.6	4611.1	20401.1	1095.1	624.4
Nb ₃₀₉₄	8.8	0.3	2.2	6.0	0.2	2.6	8.3
Ni ₂₃₁₆	44.7	0.3	6.6	17.1	≤0.1	11.7	39.6
P ₂₁₃₆	229.2	8881.4	284.3	1281.9	3814.7	58.2	91.1
Pb ₂₂₀₃	16.7	≤0.1	1.5	424.9	≤0.1	33.4	≤0.1
Sb ₂₀₆₈	0.6	4.4	0.2	7.0	0.4	1.1	1.7
Se ₁₉₆₀	1.1	5.7	2.5	7.1	2.2	3.6	≤0.1
Si ₂₅₁₆	703.8	≤0.1	532.2	1027.2	338.6	523.9	103.9
Sr ₄₂₁₅	46.5	5.0	43.2	64.4	6.7	3.4	35.5
Ti ₃₃₆₁	665.9	≤0.1	36.7	610.3	≤0.1	25.6	59.3
V ₂₉₂₄	87.3	≤0.1	20.6	42.3	≤0.1	22.9	77.6
Zn ₂₁₃₈	21.3	78.2	7.4	35.2	25.0	8.4	2.1
$\Sigma(\text{Mo, Ni, V}), \text{ppm}$	158.4	-	33.6	65.5	-	41.0	138.1
V, %	55.1	-	61.3	64.6	-	55.9	56.2
Mo, %	16.5	-	18.4	17.3	-	15.4	15.0

Из данных табл. 2 видно, что ванадий и никель обнаружены во всех исследуемых смолах, за исключением мумий № 2, 5. Это подтверждает вывод об отсутствии природного битума в смолах указанных мумий. Интересно отметить также отсутствие в смоляных составах мумий № 2 и 5 свинца, ниобия и титана. Возможно, что наличие этих элементов также является характеристикой природных битумов, но данные об этом в литературе пока отсутствуют.

В смолах мумий № 1, 3, 4, 6, 7, помимо ванадия и никеля, обнаружен молибден. По результатам ис-

следований ряда авторов [10, 21, 47, 48], молибден обнаружен только в битуме Мертвого моря. Согласно [21], доля ванадия и молибдена в природном битуме Мертвого моря от суммы трех элементов составила около 50 и 24%, соответственно. Доля этих элементов в бальзамирующем составе мумии на основе битума Мертвого моря, обнаруженной в Фаюмском оазисе Египта [10], составила 56.3 и 15.1% соответственно.

Доля ванадия в смолах исследованных мумий составила 55.1–64.6%; молибдена 15.0–18.4%. Полученные результаты хорошо коррелируют с литера-

турными данными по содержанию ванадия, никеля и молибдена в битуме Мертвого моря и в смоле Фаюмской мумии на основе этого битума. Следовательно, в смолах мумий № 1, 3, 4, 6, 7 применялся природный битум из месторождений бассейна Мертвого моря.

Использование метода идентификации битума в смолах мумий по определению содержания ванадия, никеля и молибдена имеет ряд существенных преимуществ:

- приборное обеспечение метода позволяет обнаруживать эти элементы на уровне 0.05 ppm;
- метод обладает высокой селективностью, что позволяет определять элементы в присутствии любых органических соединений, вне зависимости от их количества;
- определяемые элементы не подвержены физическим, химическим, биологическим воздействиям в процессе длительного захоронения;
- в результате процессов образования природных битумов происходит концентрирование ванадия, никеля и молибдена. При этом их относительное содержание остается постоянным.

Таким образом, определение относительного содержания ванадия, никеля и молибдена в смолах мумий может обеспечить достоверную идентификацию географического происхождения природного битума в бальзамах для мумификации.

Выводы

Выполнено ГХ–МС-исследование смол семи древнеегипетских мумий из собрания ГМИИ им. А.С. Пушкина, имеющее целью определение наличия и происхождения природного битума. В смолах идентифицированы *n*-алканы с длиной цепи от 16 до 35 атомов углерода. Доминирование углеводов

C_{25} – C_{33} , типичное для пчелиного воска, позволило предположить его использование в составе смол мумий, что было подтверждено ГХ-анализом МЭЖК. В смолах пяти мумий обнаружены *n*-алканы с числом атомов углерода менее 23 атомов, что предполагает наличие природного битума. Сравнением распределений углеводородов с профилями *n*-алканов смол мумий из литературных источников идентифицирован битум бассейна Мертвого моря. Исследование смол мумий методом ГХ–МС в режиме ионного мониторинга (*m/z* 217 и 191) позволило получить доказательства географического происхождения битума.

Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой определено содержание микроэлементов во взятых на исследование образцах. В смолах пяти мумий обнаружены ванадий, никель и молибден. Отсутствие этих элементов для двух из семи исследованных мумий подтвердило вывод об отсутствии природного битума в составе их смол. Результаты определения относительных количеств ванадия, никеля и молибдена в смолах исследуемых мумий показали хорошую корреляцию с литературными данными по содержанию микроэлементов в битуме Мертвого моря и в смоле Фаюмской мумии.

Показаны преимущества идентификации битума в смолах мумий по относительному содержанию ванадия, никеля и молибдена.

Благодарности

Исследования проведены в Курчатовском комплексе НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт». Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № офи-м 17-29-04144, 17-29-04100.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Taylor J.H., Antoine D. Ancient Lives. New Discoveries: Eight Mummies, Eight Stories. London: British Museum Press, 2014. 192 p.
2. Egyptian Mummies and Modern Science. Ed. Rosalie David A. Cambridge and New York: Cambridge University Press, 2008. 304 p. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511499654>
3. David A.R. Ancient Egyptian Materials and Technology. Ed. P.T. Nicholson, I. Shaw. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 372 p. ISBN 0521-45257-0
4. Памятники и люди / Науч. ред. К.К. Искольдская. М.: Восточная литература, 2003. 454 с. ISBN 5-02-018341-5 [Monuments and people. Sci. ed. K.K. Iskoldskaya. Moscow: Vostochnaya literature Publ., 2003. 454 p. (in Russ.). ISBN 5-02-018341-5]
5. Regarding the Dead: Human Remains in the British Museum. Eds. A. Fletcher, D. Antoine, J.D. Hill. London: British Museum Press, 2014. 142 p. ISBN 978-086159-197-8
6. Aufderheide A. The Scientific Study of Mummies. London: Cambridge University Press, 2003. 590 p. ISBN 978-

0-521-17735-1

7. Яцишина Е.Б., Ковальчук М.В., Лошак М. Д., Васильев С.В., Васильева О.А., Дюжева О. П., Пожидаев В.М., Ушаков В.Л. Междисциплинарные исследования египетских мумий из коллекции государственного музея изобразительных искусств им. А.С. Пушкина в национальном исследовательском центре «Курчатовский институт» // Кристаллография. 2018. Т. 63. № 3. С. 479–490. <https://doi.org/10.1134/S1063774518030343>

[Yatsishina E.B., Kovalchuk M.V., Loshak M.D., Vasilyev S.V., Vasilieva O.A., Dyuzheva O.P., Pozhidaev V.M., Ushakov V.L. Interdisciplinary study of Egyptian mummies from the Pushkin State Museum of Fine Arts collection at the National Research Centre "Kurchatov Institute". *Crystallography Rep.* 2018;63(3):500-511. <https://doi.org/10.1134/S1063774518030343>]

8. Menager M., Azémard C., Vieillescazes C. Study of Egyptian mummification balms by FT-IR spectroscopy and GC–MS. *Microchemical J.* 2014;114:32-41. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2013.11.018>

9. Buckley S.A., Evershed R.P. Organic chemistry of embalming agents in Pharaonic and Graeco-Roman mummies.

Nature. 2001;413:837-841. <https://doi.org/10.1038/35101588>

10. Proefke M.L., Rinehart K.L. Analysis of an Egyptian Mummy resin by mass spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1992;3(5):582-589. [https://doi.org/10.1016/1044-0305\(92\)85036-J](https://doi.org/10.1016/1044-0305(92)85036-J)

11. Maurer J., Mohring Th., Rullkotter J. Plant lipids and fossil hydrocarbons in embalming material of Roman period mummies from the Dakhleh Oasis, Western Desert, Egypt. *J. Arch. Sci.* 2002;29(7):751-762. <https://doi.org/10.1006/jasc.2001.0773>

12. Brettell R., Martin W., Atherton-Woolham S., Stern B., McKnight L. Organic residue analysis of Egyptian votive mummies and their research potential. *Studies in Conservation*. 2017;62(2):68-82. <https://doi.org/10.1179/2047058415Y.0000000027>

13. Colombini M. P., Modugno C., Silvano F., Onor M. Characterization of the balm of an Egyptian mummy from the seventh century B.C. *Studies in Conservation*. 2000; 45(1): 19-29. <https://doi.org/10.1179/sic.2000.45.1.19>

14. Buckley S.A., Clark K.A., Evershed R.P. Complex organic chemical balms of Pharaonic animal mummies. *Nature*. 2004;431:294-299. <https://doi.org/10.1038/nature02849>

15. Łucejko J., Connan J., Orsini S., Ribechini E., Modugno F. Chemical analyses of Egyptian mummification balms and organic residues from storage jars dated from the Old Kingdom to the Copto-Byzantine period. *J. Arch. Sci.* 2017;85:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2017.06.015>

16. Łucejko J., Lluveras-Tenorio A., Modugno F., Ribechini E., Colombini M. An analytical approach based on X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy and gas chromatography/mass spectrometry to characterize Egyptian embalming materials. *Microchem. J.* 2012;103:110-118. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2012.01.014>

17. Sarret M., Adam P., Schaeffer P., Ebert Q., Perthuisson J., Pierrat-Bonnefois G. Organic substances from Egyptian jars of the Early Dynastic period (3100–2700 BCE): Mode of preparation, alteration processes and botanical (re)assessment of “cedrium”. *J. Arch. Sci.: Reports*. 2017;14:420-431. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasrep.2017.06.021>

18. Degano I., Colombini M.P. Multi-analytical techniques for the study of pre-Columbian mummies and related funerary materials. *J. Arch. Sci.* 2009;36(8):1783-1790. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2009.04.015>

19. Jones J., Higham Th.F.G., Chivall D., Bianucci R., Kay G.L., Pallen M.J., Oldfield R., Ugliano F., Buckley S.A. A prehistoric Egyptian mummy: Evidence for an ‘embalming recipe’ and the evolution of early formative funerary treatments. *J. Arch. Sci.* 2018;100:191-200. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2018.07.011>

20. Jones J., Higham Th.F.G., Oldfield R., O’Connor T.P., Buckley S.A. Evidence for prehistoric origins of Egyptian mummification in Late Neolithic Burials. *PLoS One*. 2014. Aug 13;9(8):e103608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103608>

21. Benson G.G., Hemingway S.R., Leach F.N. The analysis of the wrappings of mummy 1770. In: The Manchester Museum mummy project: multidisciplinary research on ancient Egyptian mummified remains. Ed. by A.R. David. Manchester: Manchester University Press, 1979. P. 119-132. ISBN 0-7190-1293-7

22. Proefke M.L., Rinehart K.L., Raheel M., Ambrose S.H., Wissemann S.U. Probing the mysteries of ancient Egypt: chemical analysis of a Roman period Egyptian mummy. *Anal. Chem.* 1992;64(2):105A-111A. <https://doi.org/10.1021/ac00026a002>

23. Lucas A., Harris J.R. Ancient Egyptian Materials and

Industries, 4th ed. London: Histories and Mysteries of Man, 1989. P. 303-308. ISBN-10: 1854170465; ISBN-13: 978-1854170460

24. Beck C.W., Borromeo C. Ancient pine pitch: technological perspectives from a Hellenistic shipwreck. *MASCA Res. Pap. Sci. Archaeol.* 1990;7:51-58.

25. Rullkotter J., Nissenbaum A. Dead Sea asphalt in Egyptian mummies: molecular evidence. *Naturwissenschaften*. 1988;75(12):618-621. <https://doi.org/10.1007/BF00366476>

26. Петров А.А. Углеводороды нефти. М.: Наука, 1984. 264 с.

[Petrov A.A. Oil Hydrocarbons. Moscow: Nauka Publ., 1984. 264 p. (in Russ.).]

27. Ким Н.С., Родченко А.П. Гопановые углеводороды в битумоидах мезозойских отложений западной части Енисей-Хатангского регионального прогиба // Геология и геофизика. 2016. Т. 57. № 4. С. 758-770. <http://dx.doi.org/10.15372/GiG20160408>

[Kim N.S., Rodchenko A.P. Hopane hydrocarbons in bitumens of Mesozoic deposits of the western Enisey-Khatanga regional trough. *Geologiya i geofizika = Russian Geology and Geophysics*. 2016;57(4):597-607. <https://doi.org/10.1016/j.rgg.2015.06.011>]

28. Harrell J.A., Lewan M.D. Sources of mummy bitumen in ancient Egypt and Palestine. *Archaeometry*. 2002;44(2):285-293. <http://dx.doi.org/10.1111/1475-4754.t01-1-00060>

29. Wendt C.J., Lu Shan-Tan. Sourcing archaeological bitumen in the Olmec region. *J. Arch. Sci.* 2006;33(1):89-97. <https://doi.org/10.1016/j.jas.2005.06.012>

30. Mackenzie A.S. Applications of biological markers in petroleum geochemistry. In: Advances in petroleum geochemistry. Ed. J. Brooks and D. Welte. London: Academic Press Publisher. 1984;1:115-214. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-032001-1.50008-0>

31. Connan J. Biodegradation of crude oils in reservoirs. In: Advances in petroleum geochemistry. Ed. J. Brooks and D. Welte. London: Academic Press Publisher. 1984;1:299-335. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-032001-1.50011-0>

32. Connan J., Dessort D. Du bitumen de la Mer Morte dans les baumes d’une momie Égyptienne: Identification par critères moléculaires. *Comptes Rendus de l’Académie des Sciences de Paris Série II*. 1989;309:1665-1672 (in French).

33. Connan J., Nissenbaum A., Dessort D. Molecular archeology: Export of Dead Sea asphalt to Canaan and Egypt in the Chalcolithic-Early Bronze Age (4th – 3rd millennium B.C.). *Geochim. Cosmochim. Acta*. 1992;56(7):2743-2759. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(92\)90357-O](https://doi.org/10.1016/0016-7037(92)90357-O)

34. Seifert W.K., Moldowan J.M., Demaison G.J. Source correlation of biodegraded oils. *Organic Geochemistry*. 1984;6:633-643. [https://doi.org/10.1016/0146-6380\(84\)90085-8](https://doi.org/10.1016/0146-6380(84)90085-8)

35. Boehm P.D., Douglas G.S., Burns W.A., Mankiewicz P.J., Page D.S., Bence E. Application of petroleum hydrocarbon chemical fingerprinting and allocation techniques after the Exxon Valdez oil spill. *Marine Pollut. Bull.* 1997;34:599-613. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-326X\(97\)00051-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-326X(97)00051-9)

36. Barakat A.O., Qian Y., Kim M., Kennicutt M.C. Chemical characterization of naturally weathered oil residues in arid terrestrial environment in Al-Alamein, Egypt. *Environment Int.* 2001;27(4):291-310. [https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(01\)00060-5](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(01)00060-5)

37. Rullkotter J., Spiro B., Nissenbaum A. Biological marker characteristics of oils and asphalts from carbonate source rocks in a rapidly subsiding graben, Dead Sea, Israel. *Geochim. Cosmochim. Acta*. 1985;49(6):1357-1370. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(85\)90060-5](https://doi.org/10.1016/0016-7037(85)90060-5)

doi.org/10.1016/0016-7037(85)90286-8

38. Nissenbaum A. Molecular archaeology: Organic geochemistry of Egyptian mummies. *J. Arch. Sci.* 1992;19(1):1-6. [https://doi.org/10.1016/0305-4403\(92\)90002-K](https://doi.org/10.1016/0305-4403(92)90002-K)

39. Nissenbaum A., Aizenshtat Z., Goldberg M. The floating asphalt blocks of the Dead Sea. *Physics and Chemistry of the Earth*. 1980;12:157-161. [https://doi.org/10.1016/0079-1946\(79\)90098-3](https://doi.org/10.1016/0079-1946(79)90098-3)

40. Barakat A.O., Mostafa A., Qian Y., Kim M., Kennicutt M.C. Organic geochemistry indicates Gebel El Zeit, Gulf of Suez, is a source of bitumen used in some Egyptian mummies. *Geochronology: Int. J.* 2005;20(3):211-228. <https://doi.org/10.1002/gea.20044>

41. Harrell J.A., Lewan M.D. Sources of mummy bitumen in ancient Egypt and Palestine. *Archaeometry*. 2002;44:285-293. <https://doi.org/10.1111/1475-4754.t01-1-00060>

42. Dechaine G.P., Gray M.R. Chemistry and association of vanadium compounds in heavy oil and bitumen, and implications for their selective removal. *Energy & Fuels*. 2010;24(5):2795-2808. <https://doi.org/10.1021/ef100173j>

43. Marcano F., Flores R., Chirinos J., Ranaudo M.A. Distribution of Ni and V in A1 and A2 asphaltene fractions in stable and unstable Venezuelan crude oils. *Energy & Fuels*. 2011;25(5):2137-2141. <https://doi.org/10.1021/ef200189m>

44. Галимов Р.А., Кривоножкина Л.Б., Романов Г.В., Петрова Л.М. Закономерности распределения ванадия, никеля и их порфириновых комплексов в нефтяных компонентах // Нефтехимия. 1990. № 9. С. 12–13.

[Galimov R.A., Krivonozhkina L.B., Romanov G.V., Petrova L.M. Patterns of the distribution of vanadium, nickel and their porphyrin complexes in oil components. *Neftekhimiya = Petroleum Chemistry*. 1990;9:12-13 (in Russ.).]

45. Алешин Г.Н., Алтухова З.П., Антипенко В.Р., Марченко С.П., Камьянов В.Ф. Распределение ванадия и ванадилпорфиринов по фракциям нефтей различных химических типов // Нефтехимия. 1984. Т. 24. № 6. С. 729–732.

[Aleshin G.N., Altukhova Z.P., Antipenko V.R., Marchenko S.P., Kamyayov V.F. Distribution of vanadium and vanadylporphyrins by oil fractions of various chemical types. *Neftekhimiya = Petroleum Chemistry*. 1984;24(6):729-732 (in Russ.).]

46. Надиров Н.К., Котова А.В., Камьянов В.Ф., Титов

В.И., Алешин Г.Н., Солодухин В.П., Бакирова С.Ф., Глухов Г.Г., Корябина Н.М. Новые нефти Казахстана и их использование: Металлы в нефтях. Алма-Ата: Наука, 1984. 448 с.

[Nadirov N.K., Kotova A.V., Kamyayov V.F., Titov V.I., Aleshin G.N., Solodukhin V.P., Bakirova S.F., Glukhov G.G., Koryabin N.M. New oils of Kazakhstan and their using: Metals in oils. Alma-Ata: Nauka Publ., 448 p. (in Russ.).]

47. Spielman P.E. To what extent did the Ancient Egyptians employ bitumen for embalming? *J. Egyptian Archaeology*. 1932;18(3/4):177-180. <https://doi.org/10.2307/3854980>

48. Zaki A., Iskander Z. Materials and methods used for mummifying the body of Amentefnekht, Saqqara 1941. *Ann. Serv. Antiquites Egypte*. 1943;XLII:223-250.

49. Marschner R.F., Wright H.T. Asphalts from Middle Eastern Archaeological Sites. In: *Archaeological Chemistry – II, ACD Advances in Chemistry series* (ed. G.H. Carter). Washington DC, 1978. (171):150-171. <https://doi.org/10.1021/ba-1978-0171.ch010>

50. Пожидаев В.М., Сергеева Я.Э., Камаев А.В. Хромато-масс-спектрометрическое исследование археологического артефакта // Журн. аналит. химии. 2017. Т. 72. № 6. С. 589–592. <https://doi.org/10.7868/S0044450217060135>

[Pozhidaev V.M., Sergeeva Ya.E., Kamyayev A.V. Study of archeological abstract by chromatography-mass spectrometry. *Zhurnal analiticheskoy khimii = J. Analit. Chem.* 2017;72(6):699-702. <https://doi.org/10.7868/S0044450217060135>]

51. Mills J.S., White R. The Organic Chemistry of Museum Objects. 2nd ed. Oxford. Butterworth-Heinemann, Boston., 1994. 206 p. eBook ISBN 9780080513355 <https://doi.org/10.4324/9780080513355>

52. Serpico M., White R. Resin, pitch and bitumen. In: *Ancient Egyptian Materials and Technology*. Eds. P. Nicholson, I. Shaw. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. P. 430-474

53. Buckley S.A., Stot, A.W., Evershed R.P. Studies of organic residues from ancient Egyptian mummies using high temperature – gas chromatography – mass spectrometry and sequential thermal desorption – gas chromatography – mass spectrometry and pyrolysis – gas chromatography – mass spectrometry. *Analyst*. 1999;124:443-452. <https://doi.org/10.1039/A809022J>

Об авторах:

Яцишина Екатерина Борисовна, кандидат философских наук, заместитель директора по научной работе НИЦ «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д.1). Scopus Author ID 55062074900. E-mail: Yatsishina_EB@nrcki.ru

Пожидаев Виктор Михайлович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела Биотехнологии и Биоэнергетики НИЦ «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д.1). <https://orcid.org/0000-0001-5916-4374>, Scopus Author ID 7004257999. E-mail: pojidaev2006@yandex.ru

Васильева Ольга Александровна, кандидат исторических наук, начальник отдела ГМИИ им. А.С. Пушкина (119019, Москва, ул. Волхонка, д. 12). <https://orcid.org/0000-0002-1946-8346>. E-mail: vassilievagmii@gmail.com

Дюжева Ольга Павловна, кандидат искусствоведения, старший научный сотрудник ГМИИ им. А.С. Пушкина (119019, Москва, ул. Волхонка, д. 12). <https://orcid.org/0000-0002-2084-1881>. E-mail: olga.dyuzheva@arts-museum.ru

Сергеева Яна Эдуардовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела Биотехнологии и Биоэнергетики НИЦ «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д.1). <http://orcid.org/0000-0002-6190-8800>, ResearcherID M-2766-2014, Scopus Author ID: 12784841000. E-mail: yanaes2005@gmail.com

Ретивов Василий Михайлович, кандидат химических наук, главный химик, заведующий аналитическим испытательным центром, руководитель ЦКП «Исследовательский научно аналитический центр НИЦ «Курчатовский институт – ИРЕА» (107076, Россия, Москва, Богородский Вал, д. 3). SPIN-код 5544-5600, Scopus Author ID 26029517500, ResearcherID A-6077-2014. E-mail: retivov_vm@irea.org.ru

Терещенко Елена Юрьевна, кандидат физико-математических наук, заместитель начальника лаборатории Естественных методов в гуманитарных науках НИЦ «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1); старший научный сотрудник лаборатории рентгеновских методов анализа и синхротронного излучения, Институт кристаллографии имени А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН (119333, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 59). Scopus Author ID 7801407652, ResearcherID A-8731-2014. E-mail: helena.tereschenko@gmail.com

Куликова Ирина Сергеевна, инженер ресурсного центра НИЦ «Курчатовский институт» (123182, Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1). <http://orcid.org/0000-0001-6734-6047>. E-mail: kef-irka08@mail.ru

Ващенко Екатерина Сергеевна, заместитель заведующего аналитическим испытательным центром НИЦ «Курчатовский институт – ИРЕА» (107076, Россия, Москва, Богородский Вал, д. 3). <https://orcid.org/0000-0002-9921-4142>. E-mail: e_katerina2708@mail.ru

Кожухова Евгения Игоревна, младший научный сотрудник аналитического испытательного центра НИЦ «Курчатовский институт – ИРЕА» (107076, Россия, Москва, Богородский Вал, д. 3). <http://orcid.org/0000-0001-7128-6286>. E-mail: evgeshapanarina@gmail.com

About the authors:

Ekaterina B. Yatsishina, Cand. of Sci. (Philosophy), Deputy Director for Research, National Research Center “Kurchatov Institute” (1, Akademika Kurchatova pl., Moscow 123182, Russia). Scopus Author ID 55062074900. E-mail: Yatsishina_EB@nrcki.ru

Viktor M. Pozhidaev, Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Department of Biotechnology and Bioenergy of the National Research Center “Kurchatov Institute” (1, Akademika Kurchatova pl., Moscow 123182, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5916-4374>, Scopus Author ID 7004257999. E-mail: pojidaev2006@yandex.ru

Olga A. Vasilyeva, Cand. of Sci. (History), Head of Department, the Pushkin State Museum of Fine Arts (12, Volkhonka ul., Moscow, 119019, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-1946-8346>. E-mail: vassilievagmii@gmail.com

Olga P. Dyuzheva, Cand. of Sci. (Art History), Senior Researcher, the Pushkin State Museum of Fine Arts (12, Volkhonka ul., Moscow, 119019, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-2084-1881>. E-mail: olga.dyuzheva@arts-museum.ru

Yana E. Sergeeva, Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Department of Biotechnology and Bioenergy, National Research Center “Kurchatov Institute” (1, Akademika Kurchatova pl., Moscow 123182, Russia). <http://orcid.org/0000-0002-6190-8800>, ResearcherID M-2766-2014, Scopus Author ID: 12784841000. E-mail: yanaes2005@gmail.com

Vasily M. Retivov, Cand. of Sci. (Chemistry), Chief Chemist, Head of Analytical Testing Center, Head of the National Research Center “Kurchatov Institute” (NRC “Kurchatov Institute” – IREA) (3, Bogorodskii Val, Moscow, 107076, Russia). SPIN-code 5544-5600, Scopus Author ID 26029517500, ResearcherID A-6077-2014. E-mail: retivov_vm@irea.org.ru

Elena Yu. Tereschenko, Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Deputy Head, Laboratory of Natural-Scientific Methods in the Humanities of the National Research Center “Kurchatov Institute” (1, Akademika Kurchatova pl., Moscow 123182, Russia); Senior Researcher of the Laboratory of X-ray Analysis Methods and Synchrotron Radiation, Shubnikov Institute of Crystallography FSRC “Crystallography and Photonics”, Russian Academy of Sciences (59, Leninskii pr., Moscow 119333, Russia). Scopus Author ID 7801407652, ResearcherID A-8731-2014. E-mail: helena.tereschenko@gmail.com

Irina S. Kulikova, Engineer, Resource Center of the National Research Center “Kurchatov Institute” (1, Akademika Kurchatova pl., Moscow 123182, Russia). <http://orcid.org/0000-0001-6734-6047>. E-mail: kef-irka08@mail.ru

Ekaterina S. Vaschenkova, Deputy Head of the Analytical Testing Center of the National Research Center “Kurchatov Institute” (NRC “Kurchatov Institute” – IREA) (3, Bogorodskii Val, Moscow, 107076, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-9921-4142>. E-mail: e_katerina2708@mail.ru

Evgeniya I. Kozhukhova, Junior Researcher, Analytical Testing Center of the National Research Center “Kurchatov Institute” (NRC “Kurchatov Institute” – IREA) (3, Bogorodskii Val, Moscow, 107076, Russia). <http://orcid.org/0000-0001-7128-6286>. E-mail: evgeshapanarina@gmail.com

Для цитирования: Яцишина Е.Б., Пожидаев В.М., Васильева О.А., Дюжева О.П., Сергеева Я.Э., Ретивов В.М., Терещенко Е.Ю., Куликова И.С., Ващенко Е.С., Кожухова Е.И. Определение происхождения природного битума в мумифицирующих смолах древнеегипетских мумий из собрания ГМИИ им. А.С. Пушкина // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 45–58. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-45-58>

For citation: Yatsishina E.B., Pozhidaev V.M., Vasilyeva O.A., Dyuzheva O.P., Sergeeva Ya.E., Retivov V.M., Tereschenko E.Yu., Kulikova I.S., Vaschenkova E.S., Kozhukhova E.I. The determination of the origin of natural bitumen in mummifying resins of Ancient Egyptian mummies from the collection of the Pushkin Museum of Fine Arts. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):45-58 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-45-58>

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-59-68>

УДК 004.4



Разработка информационно-моделирующей системы поддержки и принятия решений по управлению безопасностью химических производств

В.В. Банников[@], Т.В. Савицкая

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

[@]Автор для переписки, e-mail: tiron2007@rambler.ru

Проведен анализ актуальности разработки информационно-моделирующей системы (ИМС) поддержки и принятия решений по управлению безопасностью химических производств. Приведены основные подсистемы структуры данной ИМС. Перечислены основные нормативные документы для заполнения базы знаний ИМС; предложен алгоритм работы и разработана модель базы данных ИМС. Разработана система продукционных правил для управления выдачей рекомендаций ИМС на основе методического документа. Приведена программная реализация ИМС, представляющая собой готовый комплекс программного обеспечения на основе двухуровневой (клиент-серверной) архитектуры информационных систем. Приведен вывод рекомендаций, полученных для тестового примера аварии полного разрушения резервуарного оборудования. Приведены результаты моделирования вычислительных экспериментов в программном комплексе ТОКСИ^{Risk} для заполнения тестовой выборки.

Ключевые слова: информационно-моделирующая система, промышленная безопасность, база данных, клиент-серверная архитектура, продукционная модель, программное средство.

The development of a decision support information-modeling system for safety in the chemical industry

Vladimir V. Bannikov[@], Tatyana V. Savitskaya

D. Mendeleyev University of Chemical Technology of Russia, Moscow 125047, Russia

[@]Corresponding author, e-mail: tiron2007@rambler.ru

The analysis of the urgency of developing a decision and support information-modeling system for safety in the chemical industry is carried out. The article also covers the main elements of this information-modeling system. Key normative documents backing up the knowledge base of such an information-modeling system are listed below. The algorithm of the safety decision supporting information-modeling system is proposed. A database model of the safety decision supporting information-modeling system is elaborated below. A production rule system is set forth to manage issuing recommendations on the robust decision support information-modeling system in the chemical industry based on a methodological document. An implementation plan is laid out for the robust decision support information-modeling system in chemical industry. It is a ready-made software package based on two-level (client-server) architecture of information systems. This article also contains recommendations based on a test case of a tank equipment total destruction. Results of the computational experiments' simulation in the TOXI^{Risk} software corresponding to the test selected values are available.

Keywords: information-modeling system, industrial safety, database, client-server architecture, production model, software.

Введение

На сегодняшний день множество объектов предприятий химической, нефтехимической, нефтегазовой отраслей расположено в близости от жилых или социально-значимых объектов, общественного транспорта. В связи с этим возрастает потенциальное количество пострадавших при возможных авариях на данных объектах.

Одним из важных методов исследования является прогнозирование аварийных ситуаций. Для этого наиболее эффективным является моделирование аварий на рассматриваемом объекте химической, нефтехимической, нефтегазовой отраслей.

В настоящее время широкое применение нашли информационные и компьютерные технологии в области управления процессами химических технологий, экологического мониторинга химических предприятий и промышленной безопасности, как в России [1–5], так и за рубежом [6–8]. Существует ряд программных комплексов по моделированию и/или прогнозированию аварийных ситуаций на опасных производственных объектах (ОПО) и накоплен практический опыт их использования в химической и нефтехимической промышленности [9, 10].

Однако во время аварии отсутствует возможность моделирования текущей ситуации в режиме реального времени. Следовательно, необходимо заранее провести процедуру моделирования возможных аварийных ситуаций для типового оборудования и исходных параметров хранения опасных веществ. Получив результаты моделирования, лицо, принимающее решения (ЛПР), должно незамедлительно проанализировать полученные данные и принять управленческое решение по спасению персонала предприятия и снижению тяжести последствий. Тем не менее, данная процедура занимает значительное в текущей ситуации время.

Для решения данных проблем в работе предлагается реализация информационно-моделирующей

системы (ИМС) поддержки и принятия решений по управлению безопасностью химических производств на основе продукционных моделей. Данная система позволит из заранее смоделированных сценариев аварий выбрать наиболее подходящий для текущей ситуации, получить информацию о зонах поражения от различных видов пожаров, взрывов, рассеяния опасных веществ и дать рекомендации по повышению безопасности реципиентов, попавших в зону поражения.

Разработка информационно-моделирующей системы поддержки и принятия решений по управлению безопасностью химических производств

При создании ИМС использовалась двухуровневая архитектура информационной системы. Она представляет собой клиент-серверную архитектуру, которая использует только сервер, содержащий базу данных с системой управления базами данных (СУБД), и клиент, содержащий уровень представления данных.

1. *Уровень представления данных.* На данном уровне происходит формирование взаимодействия системы с пользователем. Выполняется в виде программы для работы с пользователем, содержащей порядок и условия реакций информационной системы на воздействия пользователя на основе понятных функций.

2. *Уровень доступа к данным (сервер).* Предоставляет функции хранения, удаления, изменения, обработки, выборки данных в базе.

Структурная составляющая ИМС складывается из пяти подсистем (рис. 1):

- *Подсистема взаимодействия с пользователем.* Данная подсистема предназначена для интуитивного взаимодействия пользователя с системой.
- *Подсистема выбора исходных данных.* Отбор веществ в базе данных (БД) по их свойствам (токсичность, горючесть), выбор параметров аварии

и подбор оборудования для определения исходных данных расчета.

- *Подсистема хранения данных.* Данная подсистема состоит из следующих баз данных: БД опасных веществ в совокупности с их свойствами; БД типового оборудования ОПО; БД вычислительных экспериментов (БД ВЭ).

- *Подсистема поддержки принятия решений.* Представляет собой базу знаний рекомендаций, которая составлена из нормативных, нормативно-методических и нормативно-технических

документов, алгоритмов, методов, моделей принятия решений. Важной частью также является блок анализа и сравнения полученных результатов. Продукционные модели представления знаний являются основой рекомендаций по уменьшению тяжести последствий аварии для персонала. Критерием условий служит минимизация погибших и пострадавших на ОПО.

- *Подсистема выдачи рекомендаций и визуализации результатов.* Результаты представляются в интерфейсе пользователя программы [11].

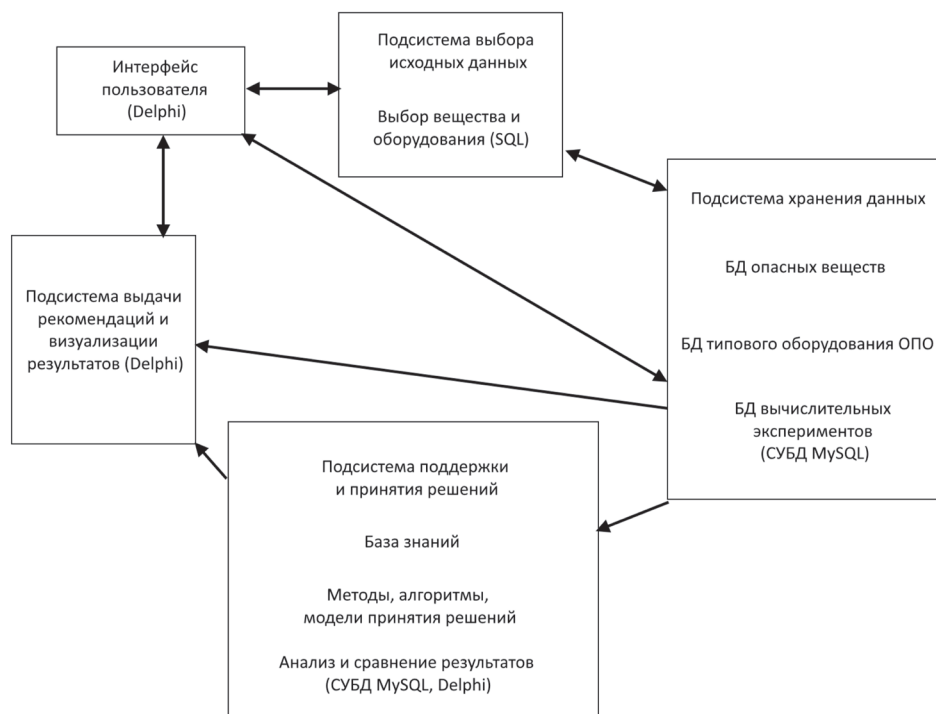


Рис. 1. Функциональная схема ИМС.

Актуальная информация нормативных документов в базе знаний рекомендаций является гарантией эффективного использования ИМС. Ниже представлен список таких документов (руководств безопасности): методическое руководство по моделированию аварийных выбросов¹; методическое руководство оценки риска аварий на ОПО нефтяной промышленности²; методическое руководство оценки последствий аварий на взрыво- и пожароопасных хи-

мических производствах³; методические основы по ведению анализа опасностей и оценки риска аварий на ОПО⁴. Данные руководства основаны на Федеральном законе⁵ и федеральных нормах и правилах в области промышленной безопасности⁶.

Для вышепредставленной системы разработан алгоритм, отображенный на рис. 2. Первые два шага позволяют ввести исходные данные в разработанную систему. Последующим действием идет

¹Руководство по безопасности «Методика моделирования распространения аварийных выбросов опасных веществ» (Утв. приказом Ростехнадзора от 20.04.2015 № 158).

²Руководство по безопасности «Методика оценки риска аварий на опасных производственных объектах нефтегазоперерабатывающей, нефте- и газохимической промышленности» (утв. приказом Ростехнадзора от 29.06.2016 № 272).

³Руководство по безопасности «Методика оценки последствий аварий на взрывопожароопасных химических производствах» (Утв. приказом Ростехнадзора от 20.04.2015 № 160).

⁴Руководство по безопасности «Методические основы по проведению анализа опасностей и оценки риска аварий на опасных производственных объектах» (Утв. приказом Ростехнадзора от 11.04.2016 № 144).

⁵Федеральный закон от 21.07.1997 N 116-ФЗ (ред. от 07.03.2017) «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» (с изм. и доп., вступ. в силу с 25.03.2017).

⁶Федеральные нормы и правила в области промышленной безопасности «Общие требования к обоснованию безопасности опасного производственного объекта» (Утв. приказом Ростехнадзора от 15.07.2013 № 306).

поиск выбранных данных в БД ВЭ и выбор соответствующего сценария. Для реализации запроса требуется обработка обширного количества данных, полученных в результате моделирования при использовании специализированных программных средств. При равенстве введенных параметров и данных БД ВЭ выдаются соответствующие результаты моделирования аварийной ситуации.

Далее идет сопоставление результатов БД ВЭ со значениями критериев нормативных документов, создается перечень рекомендаций, направленных на локализацию последствий аварии, и выдается пользователю.

Для разработки базы данных ИМС было решено использовать свободную реляционную систему управления базами данных MySQL⁷.

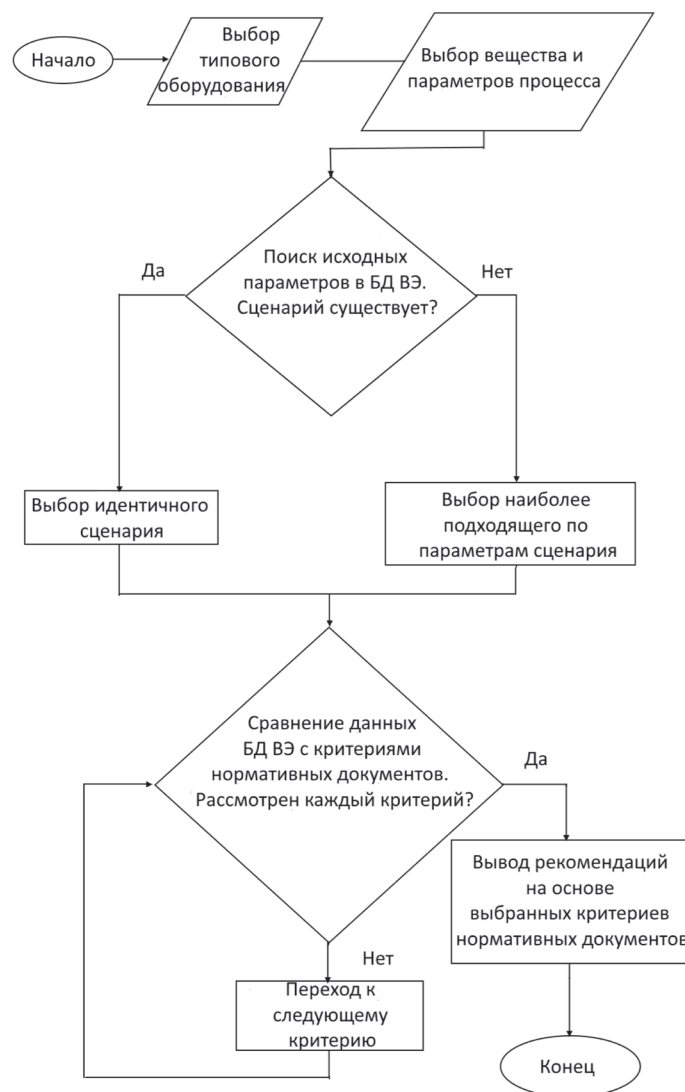


Рис. 2. Блок-схема алгоритма работы ИМС.

На рис. 3 представлена физическая модель базы данных. Всего в текущей базе данных было использовано 10 таблиц. Каждая таблица имеет первичный ключ, который характеризует уникальный номер записи. Для таблицы веществ – это идентификатор вещества, для таблицы стратификаций – идентификатор стратификаций и т. д. Наличие внешних ключей наглядно представлено в таблицах исходных и экспериментальных данных. С их помощью таблицы веществ, стратификаций, загроможденностей связаны с таблицей исходных данных, а таблицы исходов (пожар пролива (ПП), взрыв топливно-воздуш-

ной смеси (ТВС), пожар-вспышка (ВСП), рассеяние (РАС)), оборудования и исходных данных связаны с таблицей данных вычислительных экспериментов.

При создании модели использовалось несколько типов данных. Каждое поле идентификаторов имеет формат целочисленных значений integer, текстовые данные имеют тип varchar (30), который позволяет записать 30 символов в строку. Все переменные значения, кото-

⁷Free relational database management system “MySQL”, 2018. URL: <https://www.mysql.com/> (дата обращения: 22.03.2018).

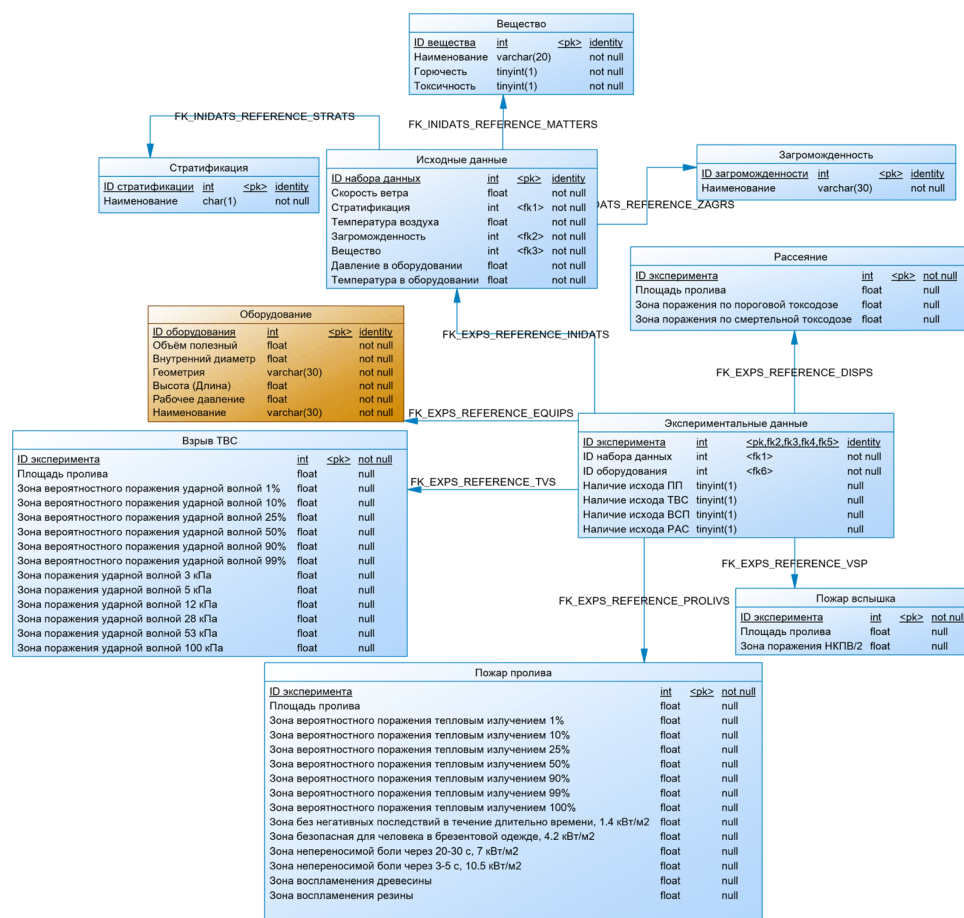


Рис. 3. Физическая модель базы данных.

рые используются для записи остальных данных имеют формат вещественных чисел – float. Следует отметить, что в таблице стратификаций существует уникальный столбец, который представляет собой записи о названиях стратификаций, состоящих из одной буквы, и он имеет формат char (1). Еще одним уникальным типом является tinyint (1), который используется для отметки наличия определенного исхода в данном вычислительном эксперименте в таблице вычислительных экспериментов, так называемый «флаг».

Так как для поиска сценариев пользователем вводятся параметры, то для корректности они не могут иметь пропуски, следовательно, поля таблиц исходных данных не должны иметь значения NULL (пропуски) в своих ячейках. В то же время для таблиц, которые хранят в себе данные вычислительных экспериментов (кроме идентификаторов), данного требования нет, поэтому у них нет необходимости в свойстве Mandatory (not NULL).

Таблицами, которые используются для ввода начальных данных, позволяя оценить масштаб аварии, являются две основные таблицы с исходными параметрами.

Таблица данных «Исходные данные» представляет собой наполнение данными о веществе и пара-

метрах его хранения, метеорологических условиях. С ней также связаны таблицы «Вещество», «Стратификация», «Загроможденность», которые заполнены значениями, используемыми при комбинировании исходных данных. Таблица «Вещество» имеет 25 записей различных веществ, таблица «Стратификация» имеет 6 записей, а таблица «Загроможденность» – 4. Таблица данных «Оборудование» представляет собой наполнение данными о типовом оборудовании и их свойствах.

В таблице БД ВЭ хранятся данные, полученные при моделировании в ПК ТОКСИ^{+Risk} [1]. Данные по аварии можно разделить по сценариям опасных исходов. В данной работе рассмотрены аварии, происходящие на отдельно стоящих единицах оборудования (резервуарах). В каждый исход собраны группы критериев, которые разделяют на детерминированные и вероятностные.

Клиентская часть была создана с помощью среды разработки Borland Delphi⁸ 7 на основе структурированного объектно-ориентированного языка программирования Delphi.

⁸Software tool «Delphi». Company Embarcadero, 2018. URL: <https://www.embarcadero.com/ru/products/delphi> (дата обращения: 22.03.2018).

Для ввода числовых данных используются поля типа edit, которые позволяют вводить параметры, для ввода иных элементов используются выпадающие списки Combobox.

При нажатии кнопки «Выбор сценария» происходит поиск аналогичного сценария в базе данных вычислительных экспериментов. При нахождении в

поле Мемо («белый квадрат» на рис. 4) будет отображен выбранный сценарий. Если такого сценария не существует, программа подберет сценарий с наиболее совпадающими параметрами.

При нажатии кнопки «Зоны поражения» происходит вывод значений зон поражения опасных исходов.

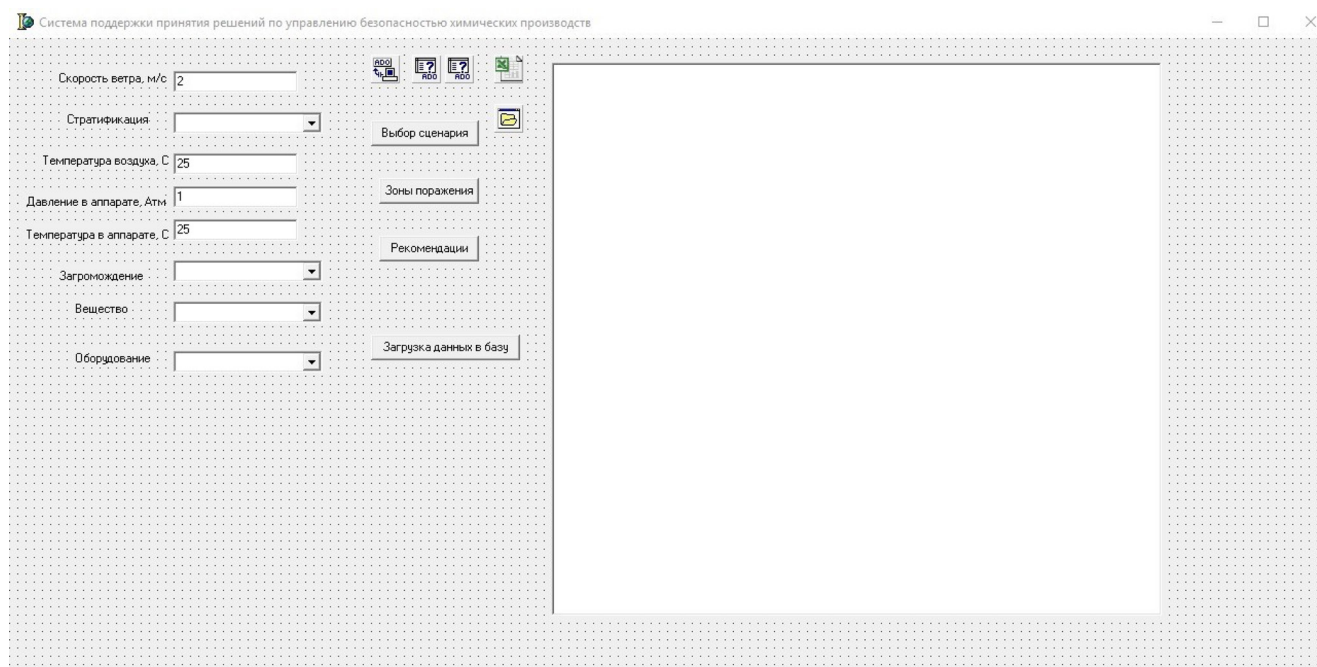


Рис. 4. Экранная форма интерфейса системы поддержки принятия решений.

На рис. 5 отображен сценарий под уникальным идентификатором 23, он имеет метки различных исходов. При наличии или отсутствии данного исхода значение варьируется от 1 до 0 соответственно. В данном примере вещество «Бутан» находится в типовом оборудовании «Цистерна для СУГ 15-1200-02» (EQUIP_ID=15) при давлении 20 атм. Результаты вычислительного эксперимента полу-

чены для сценария при скорости ветра 1 м/с, стратификации F, температура в аппарате равна температуре окружающей среды – 25 °С, пространство сильно загромождено (все вышеперечисленные данные по параметрам процесса входят в набор исходных данных INIDAT_ID=15). Токсическое поражение отсутствует, метка EXP_RAS (Рассеяние) равняется 0.

SELECT * FROM disserdb.exps WHERE EXP_ID=23 Enter a SQL expression to filter results (use Ctrl+Space)							
	123 EXP_ID	123 INIDAT_ID	123 EQUIP_ID	123 EXP_PROLIV	123 EXP_TVSP	123 EXP_VSP	123 EXP_RAS
1	23	15	15	1	1	1	0

Рис. 5. Сценарий под идентификатором № 23.

Определив наличие определенных меток исходов, программа начинает выводить из базы для пользователя значения записанных критериев (рис. 6). Как видно, сценарий токсического поражения для вещества «Бутан» отсутствует.

Получив данные значения зон поражения, необходимо выдать пользователю рекомендации к действию при аварии. Проанализировав ряд руководств по безопасности, было принято решение использовать руководство «Методические основы по проведению анализа опасностей и оценки риска аварий на опасных производственных объектах» (см. сноску 4 на стр. 61), так как в нем явно указаны критерии

безопасного нахождения и смертельного поражения человека. На рис. 7 представлены рекомендации для вышеуказанного сценария для бутана. Вывод рекомендаций происходит на основе производственных правил. Выполняется проверка наличия критериев, описанных в руководстве, которое упоминалось выше. При наличии в БД ВЭ конкретного критерия происходит вывод пользователю его описания в виде рекомендации, основанной на тексте документа. Для отображения в удобной форме для пользователя рекомендации представляются в виде системы производственных правил, основные компоненты которой представлены в таблице.

Система поддержки принятия решений по управлению безопасностью химических производств

Скорость ветра, м/с:

Стратификация:

Температура воздуха, °C:

Давление в аппарате, Ати:

Температура в аппарате, °C:

Загромождение:

Вещество:

Оборудование:

Зоны поражения:
 Пожар пролива.
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 1%: 212 метров(а)
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 10%: 183 метров(а)
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 25%: 166 метров(а)
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 50%: 149 метров(а)
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 90%: 118 метров(а)
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 99%: 101 метров(а)
 Зона вероятностного поражения тепловым излучением 100%: 101 метров(а)
 Зона без негативных последствий в течение длительного времени: 1,4 кВт/м²: 607 метров(а)
 Зона безопасности для человека в брезентовой одежде: 4,2 кВт/м²: 354 метров(а)
 Зона непереносимой боли через 20-30 с: 7 кВт/м²: 264 метров(а)
 Зона непереносимой боли через 3-5 с: 10,5 кВт/м²: 202 метров(а)
 Зона воспламенения древесины: 13,9 кВт/м²: 165 метров(а)
 Зона воспламенения резины: 14,8 кВт/м²: 157 метров(а)
 Взрыв ТВС.
 Зона вероятностного поражения ударной волной 1%: 1076 метров(а)
 Зона вероятностного поражения ударной волной 10%: 697 метров(а)
 Зона вероятностного поражения ударной волной 25%: 561 метров(а)
 Зона вероятностного поражения ударной волной 50%: 443 метров(а)
 Зона вероятностного поражения ударной волной 90%: 308 метров(а)
 Зона вероятностного поражения ударной волной 99%: 233 метров(а)
 Зона поражения ударной волной 3 кПа: 2713 метров(а)
 Зона поражения ударной волной 5 кПа: 1312 метров(а)
 Зона поражения ударной волной 12 кПа: 591 метров(а)
 Зона поражения ударной волной 18 кПа: 331 метров(а)
 Зона поражения ударной волной 53 кПа: 227 метров(а)
 Зона поражения ударной волной 100 кПа: 162 метров(а)
 Пожар-вспышка.
 Зона поражения НКПВ/2: 397 метров(а)

Рис. 6. Интерфейс зон поражения.

Рекомендации:
 Документ РУКОВОДСТВО ПО БЕЗОПАСНОСТИ «МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПО ПРОВЕДЕНИЮ АНАЛИЗА ОПАСНОСТЕЙ И ОЦЕНКИ РИСКА АВАРИЙ НА ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ОБЪЕКТАХ».

Пожар пролива.
 При использовании пробит-функций в качестве зон 100 % поражения принимаются зоны поражения, где значение пробит-функции достигают величины, соответствующей вероятности 90 %. Немедленно покиньте 118 метровую зону поражения.

В качестве зон безопасных с точки зрения воздействия поражающих факторов принимаются зоны поражения, где значение пробит-функции достигают величины, соответствующей вероятности 1 %. Для безопасности достигните 212 метрового расстояния от единицы оборудования.

Пожар-вспышка.
 Для пожара-вспышки следует принимать, что условная вероятность поражения человека, попавшего в зону воздействия высокотемпературными продуктами сгорания газопаровоздушного облака, равна 1. За пределами этой зоны условная вероятность поражения человека принимается равной 0. Покиньте 397 метровую зону поражения излучением от пожара-вспышки облака ТВС.

Взрыв ТВС.
 Величина избыточного давления на фронте ударной волны $P = 5$ кПа принимается безопасной для человека. Для достижения безопасной зоны ваше расстояние от единицы оборудования должно составлять 1312 метров(а)

Воздействие на человека ударной волной с избыточным давлением на фронте $P > 120$ кПа рекомендуется принимать в качестве смертельного поражения. Необходимо покинуть 162 метровую зону полного разрушения зданий.

Рис. 7. Выданные ИМС рекомендации в случае сценария под идентификатором № 23.

Основные компоненты системы продукционных правил для управления выдачей рекомендаций разработанной ИМС на основе методического документа

Параметр	Название
Pr	Исход пожар пролива
Vs	Исход пожар-вспышка
Tv	Исход взрыв ТВС
Di	Исход рассеяния
Pr ₁	Зона вероятностного поражения тепловым излучением 1%
Pr ₉₀	Зона вероятностного поражения тепловым излучением 90%
Vs _{нкпв}	Зона поражения НКПВ/2
Tv ₅	Зона поражения ударной волной 5 кПа
Tv ₁₂₀	Зона поражения ударной волной 120 кПа
Di _p	Зона поражения по пороговой токсодозе
N	Наличие
P	Покинуть
D	Достигнуть

Для выбранного документа производственные правила системы имеют вид:

If Pr=N, then P, Pr₉₀; D, Pr₁;

If Vs=N, then P, Vs_{нкpv};

If Tv=N, then P, Tv₁₂₀; D, Tv₅;

If Di=N, then P, Di_p.

Нажатие кнопки «Загрузка данных в базу» позволяет загружать новые данные, смоделированные с помощью программного комплекса ТОКСИ^{+Risk} в базу данных вычислительных экспериментов.

Для заполнения базы данных вычислительных

экспериментов использовался программный комплекс ТОКСИ^{+Risk} версии 5.2 [1]. Вычислительные эксперименты проведены для различных веществ, для текущей тестовой базы данных было использовано девять веществ: бензин, хлор, аммиак, метанол, бутан, гексан, хлорциан, бензол, дизельное топливо. Они подобраны в целях варьирования деревьев событий, которые характеризуют возможные исходы сценария. На рис. 8 представлен ОПО, на котором размещена одна единица оборудования (звезда), и рассчитанные зоны поражения для сценария под идентификатором № 23.

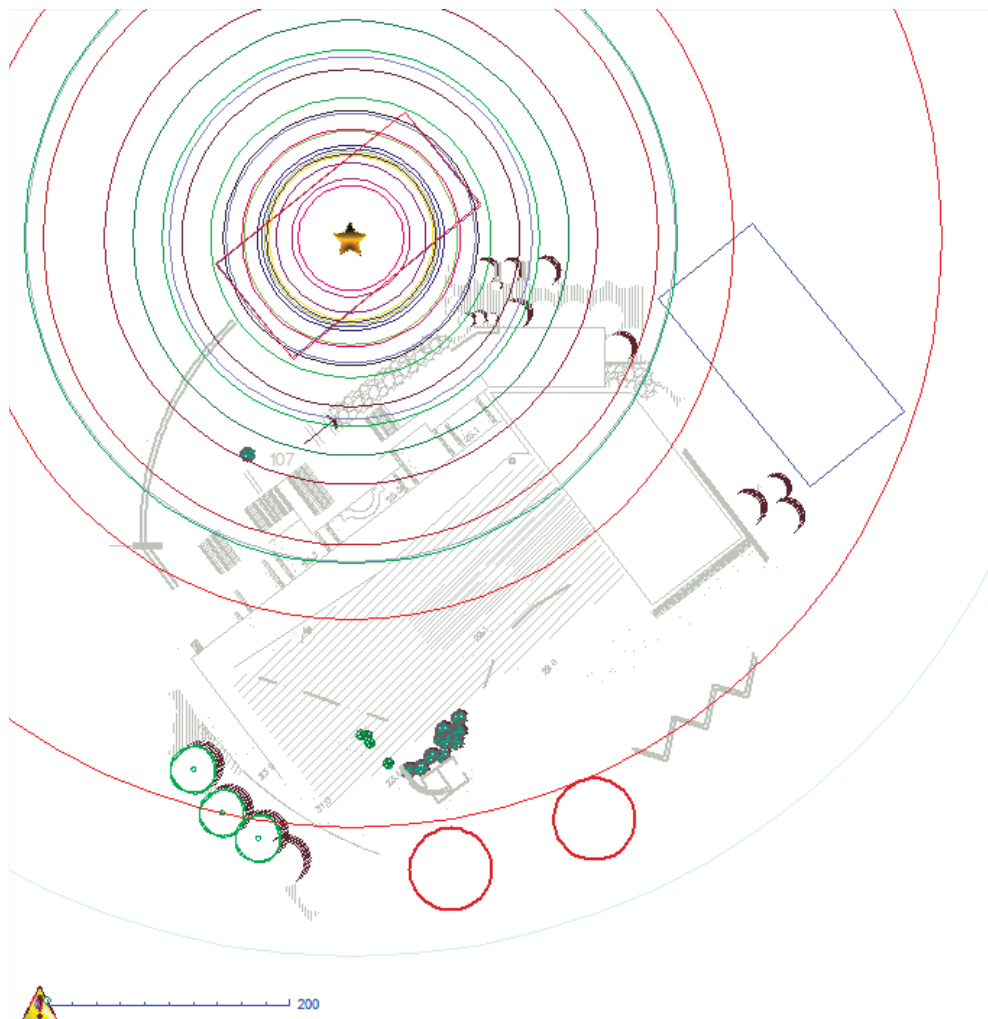


Рис. 8. Рассчитанные зоны поражения для выбранного сценария.

На текущем этапе необходим ввод исходных данных: метеопараметров, оборудования, свойств опасного вещества, выбор дерева развития аварии. При завершении ввода исходных параметров происходит расчет зон поражения при выбранных критериях.

После проведения моделирования происходит генерация файла с результатами сценария полного разрушения оборудования (рис. 9). Критерии по каждому исходу разбиты по странице и разделены на детерминированные и вероятностные.

Пожар-вспышка (методика МЧС)

Наименование площадного объекта	Наименование оборудования	Наименование состояния	Опасное вещество	Метео	Площадь пролива, м ²	Площадь отверстия, м ²	Масса, участвующая в образовании опасных факторов, кг	Радиус зоны НКПВ/2, м
новый площадной объект	Цистерна для СУГ 15-1200-02	Рабочее состояние 1	Бутан	СВ, 1 м/с, F, 25 град. С	7934.31	Полное разрушение	0	396.54

Рис. 9. Вкладка «Пожар-вспышка» для получения файла с результатами.

В итоге получен файл с зонами поражения при различных критериях расчетных методик для ввода в базу данных вычислительных экспериментов. Каждая страница файла представляет собой результаты определенного исхода. В настоящую систему внесен 51 тестовый эксперимент с различными исходными параметрами.

Выводы:

1. Проведен анализ актуальности разработки ИМС, рассмотрено современное состояние специализированных информационных технологий в России и за рубежом.
2. Разработана функциональная структура ИМС. Реализация данной системы позволяет пользователю получить рекомендации по повышению безопасности реципиентов.
3. Приведен алгоритм работы ИМС, схематично представляющий порядок взаимодействия с системой.

Список литературы:

1. Агапов А.А., Лазукина И.О., Марухленко А.Л., Марухленко С.Л., Софьян А.С. Использование программного комплекса ТОКСИ^{+RISK} для оценки пожарного риска // Безопасность труда в промышленности. 2010. № 1. С. 46–52.
2. Кузнецов А.С., Корнюшко В.Ф. Интеллектуальная система управления химико-технологическими процессами и структурирования многокомпонентных эластомерных композитов на основе производственной модели // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 5. С. 88–96. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-88-96>
3. Соболев Е.А., Абдугалимов А.Р., Разливинская С.В., Корнюшко В.Ф. Принципы построения корпоративной информационной системы управления логистическими процессами на предприятиях нефтехимического профиля // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 1. С. 89–95. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-1-89-95>
4. Колыбанов К.Ю. Основы построения корпоративных информационных систем экологического мониторинга предприятий химического профиля // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и хим. технология. 2008. Т. 51. № 9. С. 103–105.
5. Колыбанов К.Ю., Корнюшко В.Ф. Системный подход к разработке хранилища данных химико-технологических характеристик процессов переработки и кондиционирования радиоактивных отходов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и хим. технология. 2008. Т. 51. № 7. С. 93–96.
6. Pinoli P., Ceri S., Martinenghi D., Nanni L. Metadata management for scientific databases // Information Systems. 2019. V. 81. P. 1–20.
7. Wenjiang Chen, Hongbo Su, Yan Yong, Zhaoji Hua. Decision support system for urban major hazard installations management based on 3D GIS [Электронный ресурс]. ScienceDirect: [сайт]. 2018. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pce.2018.08.008> (дата обращения: 15.03.2019).
8. Boronovo E., Cappelli V., Maccheroni F., Marinacci M. Risk analysis and decision theory: A bridge // Eur. J. Operat. Res. 2018. V. 264. № 1. P. 280–293.
9. Сумской С.И., Агапов А.А., Софьян А.С., Сверчков

4. Разработана физическая структура базы данных ИМС, наглядно отображены взаимодействия между связанными таблицами данных системы.

5. Разработана система производственных правил для управления выдачей рекомендаций ИМС на основе методического документа.

6. Проведена программная реализация ИМС на основе клиент–серверной архитектуры информационной сети, представлен пример работы системы.

7. Проведено моделирование сценариев полного разрушения оборудования с различными исходными параметрами с помощью программного комплекса ТОКСИ^{+RISK} для заполнения серверной части ИМС.

В перспективе планируется реализация сценариев разгерметизации оборудования для учета исхода факела, добавление новых производственных правил из других нормативных документов, заполнение БД ВЭ новыми смоделированными результатами.

References:

1. Agapov A.A., Lazukina I.O., Marukhlenko S.L., Marukhlenko A.L., Sofin A.S. Using the TOXI^{+RISK} software for assessing fire risk. *Bezopasnost truda v promyshlennosti* [Occupational Safety in Industry]. 2010;(1):46-52 (in Russ.).
2. Kuznetsov A.S., Kornushko V.F. Intelligent control system of chemical-technological processes of structuring of multicomponent elastomer composites based on the production model. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2017;12(5):88-96 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-88-96>
3. Sobolev E.A., Abdugaliyev A.R., Razlivinskaya S.V., Kornushko V.F. Principles of corporate information system for logistics management of petrochemical enterprises. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2017;12(1):89-95 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-1-89-95>
4. Kolybanov K.Yu. Principles for design of corporate information system of ecological monitoring of chemical enterprise. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya = Russian Journal of Chemistry and Chemical Technology*. 2008;51(9):103-105 (in Russ.).
5. Kolybanov K.Yu., Kornushko V.F. Systematic approach to development of data storage of chemical-technological characteristics of recycling processes and air conditioning of radioactive waste. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya = Russian Journal of Chemistry and Chemical Technology*. 2008;51(7):93-96 (in Russ.).
6. Pinoli P., Ceri S., Martinenghi D., Nanni L. Metadata management for scientific databases. *Information Systems*. 2019;81:1-20.
7. Wenjiang Chen, Hongbo Su, Yan Yong, Zhaoji Hua. Decision support system for urban major hazard installations management based on 3D GIS. ScienceDirect. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pce.2018.08.008> (accessed March 15, 2019).
8. Boronovo E., Cappelli V., Maccheroni F., Marinacci M. Risk analysis and decision theory: A bridge. *Eur. J. Operat. Res.* 2018;264(1):280-293.
9. Sumskey S.I., Agapov A.A., Sofin A.S., Sverchkov

ков А.М., Егоров А.Ф. Моделирование аварийных утечек на магистральных нефтепроводах // Безопасность труда в промышленности. 2014. № 9. С. 50–53.

10. Агапов А.А., Хлобыстова И.О., Марухленко С.Л., Марухленко А.Л., Софьян А.С. Программно-аппаратный комплекс «ТОКСИ^{МЕТЕО}» для оценки последствий возможных аварий с учетом данных о текущих погодных условиях // Безопасность труда в промышленности. 2011. № 1. С. 22–25.

11. Банников В.В., Савицкая Т.В. Информационно-моделирующая система поддержки принятия решений по управлению безопасностью химических производств // Успехи в химии и хим. технологии. 2017. Т. 31. № 8. С. 16–18.

A.M., Egorov A.F. Modelling of emergency leaks on the main oil pipelines. *Bezopasnost truda v promyshlennosti* [Occupational Safety in Industry]. 2014;(9):50-53 (in Russ.).

10. Agapov A.A., Khlobystova I.O., Marukhlenko S.L., Marukhlenko A.L., Sofin A.S. “TOXI^{METEO}” software and hardware complex for assessment of the consequences of possible accidents taking into account data on current weather conditions. *Bezopasnost truda v promyshlennosti* [Occupational Safety in Industry]. 2011;(1):22-25 (in Russ.).

11. Bannikov V.V., Savitskaya T.V. Safety decision support information-modeling system of chemical industry. *Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii* [Journal Advances in Chemistry and Chemical Technology]. 2017;31(8):16-18 (in Russ.).

Об авторах:

Банников Владимир Валерьевич, аспирант кафедры компьютерно-интегрированных систем в химической технологии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9).

Савицкая Татьяна Вадимовна, доктор технических наук, профессор кафедры компьютерно-интегрированных систем в химической технологии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, Россия, Москва, Миусская площадь, д. 9). E-mail: savitsk@muctr.ru

About the authors:

Vladimir V. Bannikov, Postgraduate Student of the Chair of Computer's Integrated Systems in Chemical Technology, D. Mendelev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow 125047, Russia).

Tatyana V. Savitskaya, Dr. of Sci. (Engineering), Professor of the Chair of Computer's Integrated Systems in Chemical Technology, D. Mendelev University of Chemical Technology of Russia (9, Miusskaya pl., Moscow 125047, Russia). E-mail: savitsk@muctr.ru.

Для цитирования: Банников В.В., Савицкая Т.В. Разработка информационно-моделирующей системы поддержки и принятия решений по управлению безопасностью химических производств // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 59–68. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-59-68>

For citation: Bannikov V.V., Savitskaya T.V. The development of a decision support information-modeling system for safety in the chemical industry. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):59-68 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-59-68>

Верификация функциональных моделей химических производств

Е.В. Бурляева[@], В.В. Бурляев, В.В. Кононенко, В.С. Цеханович

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

[@] Автор для переписки, e-mail: burlyaeva@mirea.ru, lenbur@yandex.ru

Разработан обобщенный алгоритм верификации функциональных моделей и правила проверки связанных отношением детализации диаграмм. Алгоритм основан на анализе дерева, описывающего отношение детализации функциональных диаграмм. На каждом шаге алгоритма выбирается пара, состоящая из родительской и функциональной диаграмм, и для этой пары выполняется проверка соответствия стрелок и их ролей. Формализация правил проверки выполнена на основе теоретико-множественного представления функциональных диаграмм в виде помеченных ориентированных графов. Правила позволяют сопоставить положение и роли стрелок, связанных с детализуемым функциональным блоком родительской диаграммы, и стрелок дочерней диаграммы. Построены правила для каждой из возможных ролей стрелки: «вход», «выход», «управление», «механизм». Для реализации построенного алгоритма предложено использование языка логического программирования ПРОЛОГ. Предложена структура базы знаний, включающая 3 взаимосвязанных предиката для описания дерева детализации, вершин и дуг графов, задающих функциональные диаграммы. Сформирован запрос для проверки правил верификации, рассмотрены способы связывания переменных и фиксации ролей. В качестве примера выполнен анализ и верификация фрагмента функциональной модели получения винилацетата из этилена. Приведены функциональные диаграммы для процессов «Разделение конденсата» и «Получение винилацетата», связанных отношением детализации, построены их теоретико-множественные модели, рассмотрено применение правил верификации для каждого типа стрелок.

Ключевые слова: функциональное моделирование, верификация функциональной модели, теория множеств, теория графов, получение винилацетата.

Verification of functional models of chemical manufacturing

**Elena V. Burlyaeva, Valery V. Burlyaev, Violetta V. Kononenko,
Viktor S. Tsekhanovich**

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

[@] Corresponding author, e-mail: burlyaeva@mirea.ru, lenbur@yandex.ru

A generalized algorithm for the verification of functional models and the rules for the verification of diagrams related by levels of detail were developed in this paper. The algorithm is based on the analysis of a tree which describes the decompose relations in functional diagrams. At each step of the algorithm, a pair consisting of a parent diagram and a functional diagram is selected, and the correlation of the arrows and their roles is checked for both. The formalization of the verification rules

was based on the set-theoretic representation of functional diagrams in the form of labeled oriented graphs. The rules make it possible to map the position and roles of the arrows associated with the detailed function block of the parent diagram to the arrows of the child diagram. The following rules for each of the possible arrow roles were established: "input", "output", "control", "mechanism". The use of the logic programming language PROLOG was proposed for the implementation of the algorithm. A knowledge base structure comprised of 3 interrelated predicates to describe the tree of diagrams, nodes and edges of the graphs was suggested. A query to check the verification rules was formed, and methods of binding variables and fixing roles were considered. The analysis and verification of a fragment of a functional model for the production of vinyl acetate from ethylene was conducted as an example. The functional diagrams for the processes "Condensate separation" and "Vinyl acetate isolation" connected by a decompose relation were developed, their set-theoretic models were constructed, and the use of rules for the verification of each type of arrow were considered.

Keywords: functional modeling, functional model verification, set theory, graph theory, vinyl acetate production.

Введение

Повышение эффективности российской химической промышленности на основе постоянной модернизации и совершенствования производства является одной из важных и актуальных задач. Методология функционального моделирования предназначена для проектирования, описания и анализа производственных систем с целью повышения их эффективности [1, 2].

Как правило, в качестве основных преимуществ методологии функционального моделирования по сравнению с другими средствами описания производственных и организационных процессов рассматривают наглядность, возможность использования специалистами различного профиля, отсутствие ограничений на степень детализации [3–5]. Возможность строгой формализации функциональных моделей, их анализа и верификации декларируется в литературе [6, 7] и реализована в ряде коммерческих программных продуктов, предназначенных для создания функциональных моделей^{1,2} [8]. Однако задача разработки правил и алгоритмов проверки функциональных моделей в настоящее время не решена.

Обобщенный алгоритм верификации функциональной модели

В соответствии с [9], функциональная модель представляет собой совокупность диаграмм, связанных отношением декомпозиции. Структура модели может быть представлена в виде дерева. Каждая ветвь этого дерева задает пару, состоящую из родительской и дочерней диаграмм, причем дочерняя диаграмма представляет собой детализацию одного из функциональных блоков родительской диаграммы.

Каждой стрелке, связанной с детализируемым функциональным блоком, на дочерней диаграмме

должна соответствовать граничная стрелка. Ее роль однозначно определяется ролью соответствующей стрелки на родительской диаграмме. Для проверки корректности построения функциональной модели необходимо проанализировать все взаимосвязи между родительскими и дочерними диаграммами и проверить наличие и роли стрелок. Обобщенный алгоритм верификации функциональной модели приведен на рис. 1.

Этот алгоритм описывает последовательный перебор связанных отношением декомпозиции диаграмм, выбор стрелок, которые должны отображаться на дочерних диаграммах, и проверку их ролей (далее эта проверка будет рассмотрена более подробно).

Для формализации этого алгоритма необходимо перейти от наглядного представления функциональной модели в виде графических диаграмм к ее математическому описанию.

Формализация правил верификации функциональной модели на основе ее теоретико-множественного представления

В работе [10] предложено теоретико-множественное представление функциональных моделей в виде совокупности ориентированных графов специального вида, связанных отношением детализации. Такое представление обеспечивает возможность применения математического аппарата, накопленного в рамках теории графов [11], для верификации и анализа функциональных диаграмм.

Отдельная функциональная диаграмма не является графом, поскольку диаграмма может содержать граничные и ветвящиеся стрелки, в то время как дуги графа соединяют ровно две его вершины. Существенно, что семантика описываемых функциональной диаграммой действий задается не только названием дуги, но и ее положением относительно функционального блока. Детализированное описание преобразования диаграммы в граф приведено в [10];

¹Интернет-источник <https://www.ca.com/us.html>

²Интернет-источник <https://www.edrawsoft.com/IDEF0-flowcharts.php>

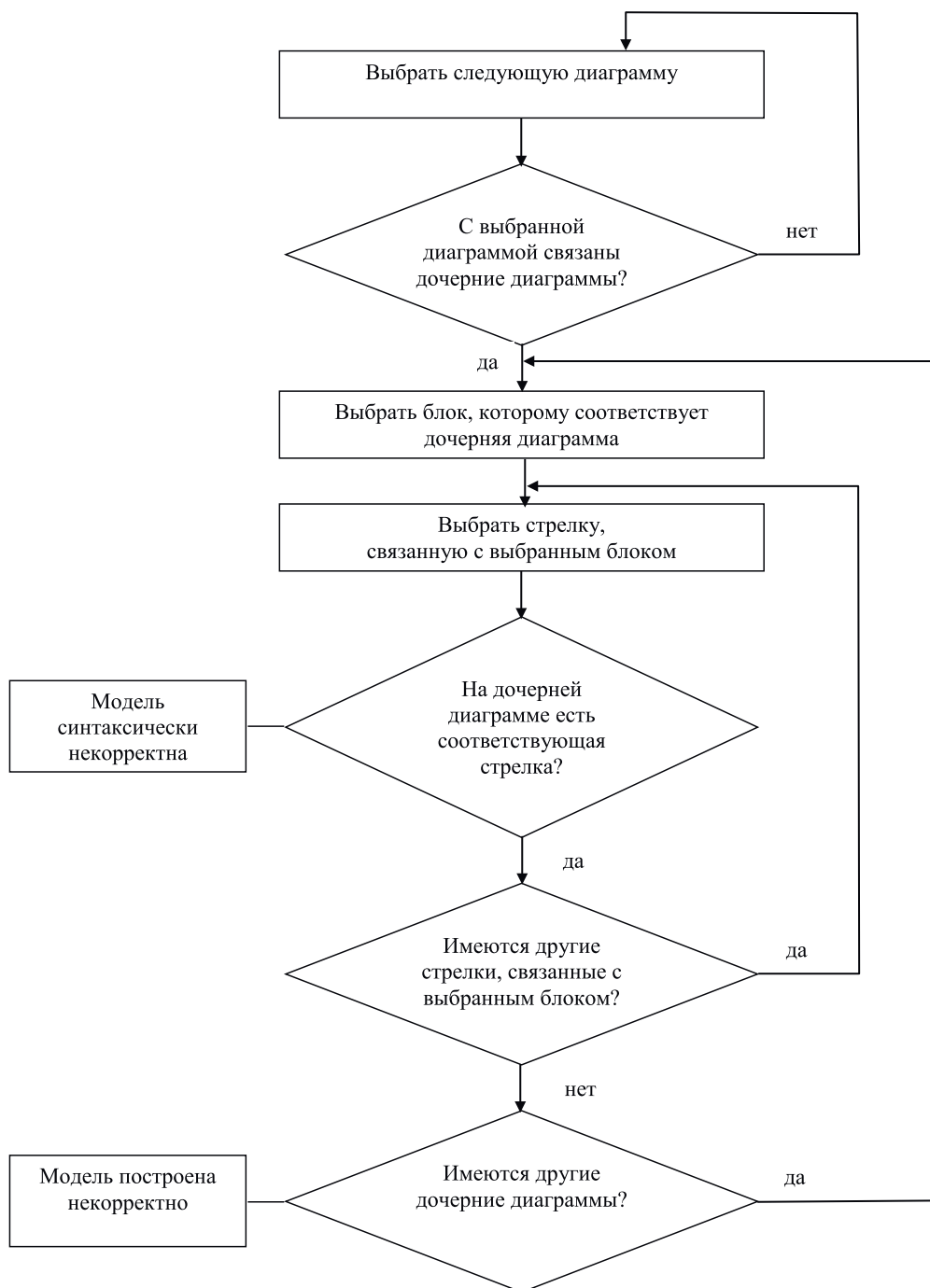


Рис. 1. Алгоритм проверки корректности функциональной модели.

кратко перечислим основные его особенности:

- диаграмма представляется в виде графа с помеченными дугами

$G = (N, L)$, где N – множество вершин, L – множество дуг;

- вершины графа задают функциональные блоки, границы диаграммы и точки ветвления стрелок;
- каждая дуга графа имеет метку, причем метка может не являться уникальной;
- при задании дуг графа указываются не только имена вершин, но и их роли. Каждая дуга графа задается следующим образом:

название_дуги(роль_начальной_вершины:

Имя_начальной_вершины,

роль_конечной_вершины:

Имя_конечной_вершины)

Для формализации правил верификации моделей введем следующие обозначения:

$DP = (NP, LP)$ – граф, задающий родительскую диаграмму;

NP – множество вершин графа DP ;

LP – множество дуг графа DP ;

(DP, DC, nb) – элемент отношения decompose, который описывает декомпозицию блока nb родитель-

ской диаграммы, $nb \in NP$;

$DC = (NC, LC)$ – граф, задающий дочернюю диаграмму;

NC – множество вершин графа DC ;

LC – множество дуг графа DC ;

$np \in NP$ – элемент множества NP , $np \neq nb$;

$nc \in NC$ – элемент множества NC .

Рассмотрим правила, связывающие элементы множеств LP и LC (дуги графов, задающих родительскую и дочернюю диаграммы):

1) каждой стрелке родительской диаграммы, которая входит в блок nb слева, на дочерней диаграмме соответствует по крайней мере одна стрелка с той же меткой, которая выходит из левой границы диаграммы и указывает на какой-либо блок дочерней диаграммы слева:

если $lp(O:np, I:nb) \in LP$, то $lp(O:L, I:nc) \in LC$

2) каждой стрелке родительской диаграммы, которая выходит из блока nb , на дочерней диаграмме соответствует по крайней мере одна стрелка с той же меткой, которая входит в правую границу диаграммы из какого-либо блока дочерней диаграммы:

если $lp(O:nb, I:np) \in LP$, то $lp(O:nc, I:R) \in LC$

3) каждой стрелке родительской диаграммы, которая входит в блок nb сверху, на дочерней диаграмме соответствует по крайней мере одна стрелка с той же меткой, которая выходит из верхней границы диаграммы и указывает на какой-либо блок дочерней диаграммы сверху:

если $lp(O:np, C:nb) \in LP$, то $lp(O:U, C:nc) \in LC$

4) каждой стрелке родительской диаграммы, которая входит в блок nb снизу, на дочерней диаграмме соответствует по крайней мере одна стрелка с той же меткой, которая выходит из нижней границы диаграммы и указывает на какой-либо блок дочерней диаграммы снизу:

если $lp(O:np, M:nb) \in LP$, то $lp(O:D, M:nc) \in LC$

Вершины np и nc могут задавать как блоки соответствующих функциональных диаграмм, так и их границы или точки ветвления. Отметим также, что одной стрелке родительской диаграммы могут соответствовать несколько стрелок дочерней в том случае, если на дочерней диаграмме стрелка ветвится, но ее метка при этом не меняется.

Для реализации алгоритма верификации функциональной модели подходят языки программирования, содержащие удобные средства описания и анализа отношений, а также средства сопоставления по образцу. Наиболее удобным представляется язык логического программирования ПРОЛОГ, под-

держивающий предикатную нотацию для хранения отношений и предоставляющий развитые средства описания логических правил со связанными переменными [12]. Для хранения функциональной модели в языке ПРОЛОГ потребуется база знаний, включающая 3 предиката: описание отношения детализации (*decompose*), множества вершин (*node*) и множества дуг (*edge*). Правила для проверки модели представляют собой конъюнкцию этих предикатов, а ограничения задаются с помощью фиксации ролей и связывания переменных. Так, первое правило, описывающее соответствие между стрелками с ролью «вход», может быть проверено с помощью следующего запроса:

```
?-decompose(DP,DC,NB),
   edge(LP,o,NP,i,NB),
   edge(LP,o,l,i,NC),
   node(NC,DC).
```

В этом запросе переменные, по правилам ПРОЛОГА названные заглавными буквами, обозначают:

DP – имя родительской диаграммы;

DC – имя дочерней диаграммы;

NB – название функционального блока, который детализирован;

LP – метка дуги родительской диаграммы;

NP – имя начальной вершины дуги LP на родительской диаграмме;

NC – имя конечной вершины дуги LP на дочерней диаграмме.

Строчные буквы o и i фиксируют роли вершин, строчная буква l задает вершину, соответствующую левой границе диаграммы.

Пример верификации фрагмента функциональной модели производства винилацетата из этилена

Рассмотрим проверку правильности построения диаграмм на примере функциональной модели производства винилацетата из этилена. Обобщенная технологическая схема этого производства приведена в [13], его функциональная и теоретико-множественная модель построены в [10]. Для примера выберем в качестве родительской диаграмму «Разделение конденсата» уровня $A4$, представленную на рис. 2.

Как видно из рисунка, эта диаграмма состоит из 4 функциональных блоков, каждый из которых декомпозируется в виде отдельной дочерней диаграммы. Рассмотрим взаимосвязи диаграммы «Разделение конденсата» и диаграммы «Выделение винилацетата», которая описывает получение целевого продукта – винилацетата. Эта диаграмма имеет уровень $A44$ и представляет собой результат декомпозиции последнего, четвертого функционального блока родительской диаграммы. Итак, мы анализируем элемент отношения *decompose*

($A4, A44$, Выделение винилацетата).

Из рис. 2 видно, что в диаграмме «Разделение конденсата» на функциональный блок «Выделе-

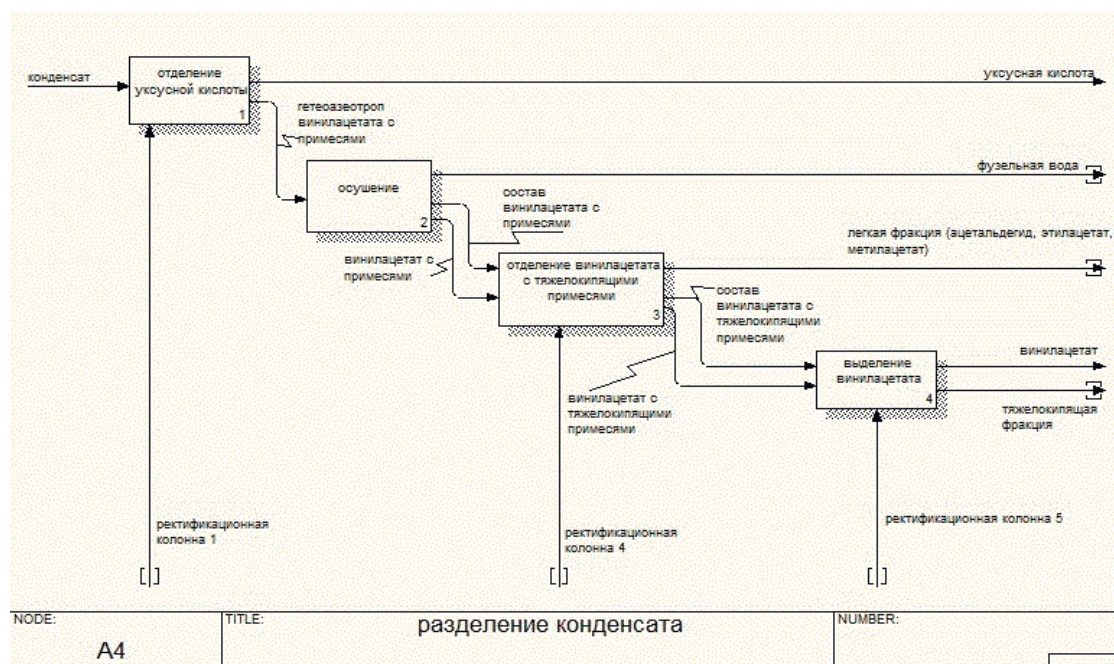


Рис. 2. Родительская функциональная диаграмма «Разделение конденсата».

ние винилацетата» указывают две стрелки с ролью «вход» и одна стрелка с ролью «механизм», из этого блока выходят две стрелки с ролью «выход». Приведем фрагмент теоретико-множественного описания родительской диаграммы (рис. 3). Граф A4 состоит из множества вершин N4 (это множество на рис. 3

приведено полностью) и множества дуг L4 (приведено подмножество этого множества, включающее дуги, связанные с вершиной «Выделение винилацетата»). Для наглядности метки дуг выделены курсивом, название декомпозируемой вершины – полужирным курсивом.

$A4 = (N4 ; L4)$, где

$N4 = \{L, R, U, D, \text{Отделение_уксусной_кислоты}, \text{Сушение}, \text{Отделение_винилацетата_с_тяжелокипящими_примесями}, \text{Выделение_винилацетата}\}$

$L4 \supset \{\text{состав_винилацетата_с_тяжелокипящими_примесями}$
(O:Отделение_винилацетата_с_тяжелокипящими_примесями,
I: **Выделение_винилацетата**)

винилацетат_с_тяжелокипящими_примесями

(O: Отделение_винилацетата_с_тяжелокипящими_примесями,
I: **Выделение_винилацетата**)

ректификационная_колонна_5(O:D, M: **Выделение_винилацетата**)

винилацетат(O: **Выделение_винилацетата**, I:R)

тяжелокипящая_фракция(O: **Выделение_винилацетата**, I:R)}

Рис. 3. Теоретико-множественное представление функциональной диаграммы «Разделение конденсата» (фрагмент).

Диаграмма, полученная в результате декомпозиции функционального блока «Выделение винилацетата» приведена на рис. 4. Проанализируем ее теоретико-множественное представление – граф A44 (рис. 5).

Множество вершин этого графа (N44) включает в себя всего 2 вершины, соответствующие функциональным блокам диаграммы, и 4 служебные вершины. Поскольку название одного из блоков очень длинное, имя описывающей его вершины сокращено.

Множество дуг графа L44 приведено на рис. 5 полностью; как и ранее, метки дуг выделены курсивом.

Сравним описания дуг родительской и дочерней диаграмм. На родительской диаграмме от блока 3 к блоку 4 ведет стрелка «винилацетат_с_тяжелокипящими_примесями». Для блока «Выделение винилацетата» эта стрелка имеет роль «вход». На дочерней диаграмме этой стрелке соответствует стрелка, ведущая от левого края диаграммы к блоку «Выбор_упр_параметров».

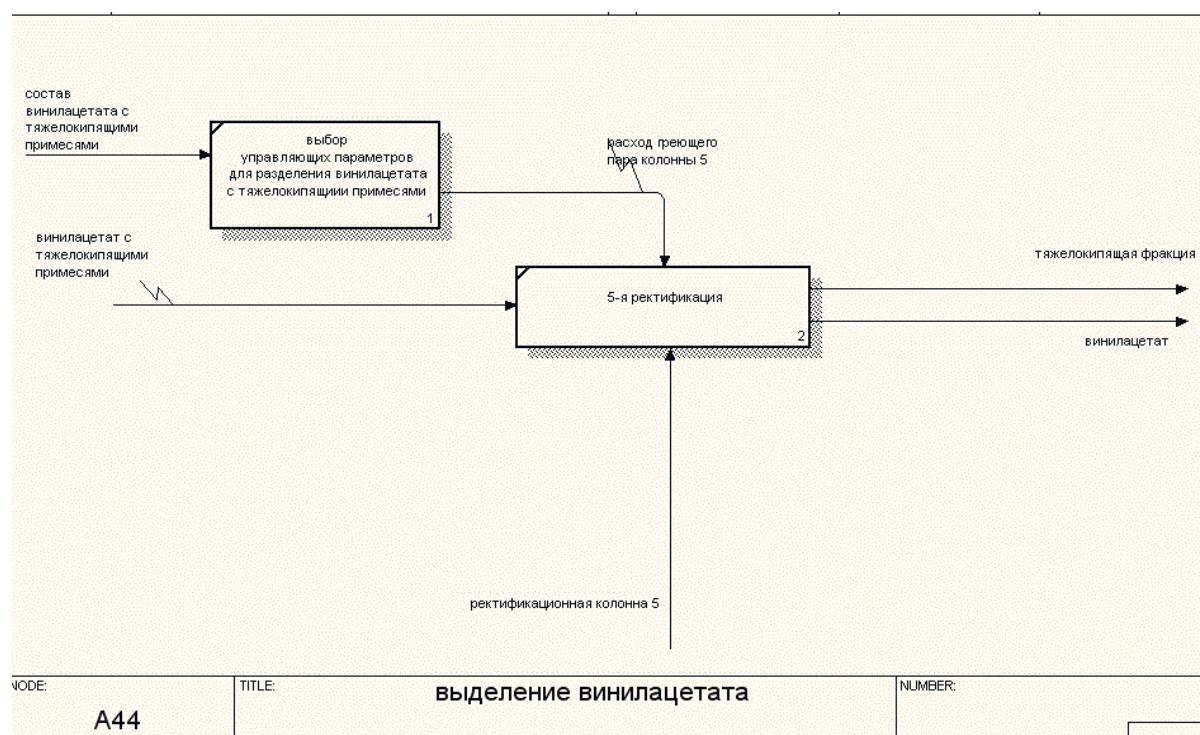


Рис. 4. Дочерняя функциональная диаграмма «Выделение винилацетата».

$A44 = \{N44; L44\}$, где
 $N44 = \{L, R, U, D, \text{Выбор_упр_параметров}, 5\text{-я_ректификация}\}$
 $L44 = \{\text{состав_винилацетата_с_тяжелокипящими_примесями} (O:L, I: \text{Выбор_упр_параметров})$
 $\text{винилацетат_с_тяжелокипящими_примесями} (O:L, I: 5\text{-я_ректификация})$
 $\text{ректификационная_колонна_5} (O:D, M: 5\text{-я_ректификация})$
 $\text{тяжелокипящая_фракция} (O: 5\text{-я_ректификация}, I: R)$
 $\text{винилацетат} (O: 5\text{-я_ректификация}, I: R)$
 $\text{расход_греющего_пара_колонны_5} (O: \text{Выбор_упр_параметров}, I: 5\text{-я_ректификация})\}$

Рис. 5. Теоретико-множественное представление функциональной диаграммы «Выделение винилацетата».

Теоретико-множественное описание этих стрелок должно соответствовать правилу 1, где
 $nb = \text{«Выделение винилацетата»}$,
 $lp = \text{«винилацетат_с_тяжелокипящими_примесями»}$,
 $nc = \text{«Выбор_упр_параметров»}$.

Проверка показывает, что правило выполняется. Аналогично, на родительской диаграмме от нижнего края к блоку «Выделение винилацетата» ведет стрелка с ролью «механизм». На дочерней диаграмме этой стрелке соответствует стрелка, также ведущая от нижнего края к функциональному блоку «5-я ректификация». Теоретико-множественное описание этих стрелок должно соответствовать правилу 4,

где

$nb = \text{«Выделение винилацетата»}$,
 $lp = \text{«ректификационная_колонна_5»}$,
 $nc = \text{«5-я ректификация»}$.

Анализ остальных стрелок родительской и дочерней диаграмм показывает, что каждой дуге родительской диаграммы соответствует одна дуга дочерней, подчиняющаяся либо правилу 1, либо правилу 2, либо правилу 4. На дочерней диаграмме имеется единственная стрелка, не связанная с родительской диаграммой – стрелка «расход греющего пара колонны 5».

Таким образом, показано, что декомпозиция функционального блока «Выделение винилацетата» выполнено корректно.

Заклучение

Алгоритм верификации функциональной модели основан на анализе дерева, описывающего отношение детализации функциональных диаграмм. На каждом шаге алгоритма выбирается пара, состоящая из родительской и функциональной диаграмм, и вы-

полняется проверка правил соответствия стрелок на этих диаграммах. Для формализации этих правил используется теоретико-множественное представление диаграмм в виде графов, для их реализации – язык логического программирования ПРОЛОГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Черемных С.В., Семенов И.О., Ручкин В.С. Моделирование и анализ систем. IDEF-технологии. М.: Финансы и статистика, 2006. 192 с.
2. Мышенков К.С. Методика обоснования выбора CASE-средств для анализа и проектирования систем управления предприятиями // Инновации. 2013. № 10(180). С. 112–122.
3. Ерушева К.И., Колыбанов К.Ю., Тишаева И.Р. Функциональное моделирование процесса выбора наилучшей доступной технологии // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 4. С. 98–105. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-98-105>
4. Вичугова А.А. Методы и средства концептуального проектирования информационных систем: сравнительный анализ структурного и объектно-ориентированного подходов // Прикладная информатика. 2014. № 1(49). С. 56–65.
5. Бурляева Е.В., Бурляев В.В., Фролкова А.К. Функциональное моделирование производств основного органического синтеза на примере получения винилацетата // Химическая технология. 2016. № 9. С. 418–423.
6. Jeong K.-Y., Wu L., Hong J.-D. IDEF method-based simulation model design and development framework // J. Ind. Eng. & Manag. 2009. V. 2. № 2. P. 337–359. <http://dx.doi.org/10.3926/jiem.v2n2.p337-359>
7. Репин В.В., Елиферов В.Г. Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013. 544 с.
8. Маклаков С.В. Моделирование бизнес-процессов с AllFusion Process Modeler (BPwin 4.1). М.: Диалог-МИФИ, 2002. 240 с.
9. Рекомендации по стандартизации. Информационные технологии поддержки жизненного цикла продукции. Методология функционального моделирования. М.: Госстандарт России, 2001. 19 с.
10. Бурляева Е.В., Бурляев В.В., Цеханович В.С. Теоретико-множественное представление функциональных моделей химических производств // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 5. С. 71–78. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-71-78>
11. Алексеев В.Е., Таланов В.А. Графы и алгоритмы. Структуры данных. Модели вычислений. М.: Интуит, Бином, 2012. 320 с.
12. Марков В.Н. Современное логическое программирование на языке Visual Prolog 7.5. СПб.: БХВ-Петербург, 2016. 544 с.
13. Тимофеев В.С., Серафимов Л.А., Тимошенко А.В. Принципы технологии основного органического и нефтехимического синтеза. М.: Высшая школа, 2010. 408 с.

References:

1. Cheremnyh S.V., Semenov I.O., Ruchkin V.S. Modelling and system analysis. IDEF technology. Moscow: Finansy i statistika Publ., 2006. 192 p. (in Russ.).
2. Myshekov K.S. Justification technique of a choice of CASE-tools for the analysis and design of management systems by enterprise. *Innovatsii* [Innovations]. 2013;10(180):12-122 (in Russ.).
3. Erusheva K., Kolybanov K., Tishaeva I. Functional modeling of the process of choosing the best available technique. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2017;12(4):98-105 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-4-98-105>
4. Vichugova A.A. Methods and tools for conceptual design of information systems: comparative analysis of structural and object-oriented approaches. *Prikladnaya informatika* [Journal of Applied Informatics]. 2014;1(49):56-65 (in Russ.).
5. Burlyayeva E., Burlyayev V., Frolova A. Functional simulation of basic organic synthesis production by vinyl acetate manufacturing. *Khimicheskaya tekhnologiya* [Journal of Chemical Technology]. 2016;9:418-423 (in Russ.).
6. Jeong K.-Y., Wu L., Hong J.-D. IDEF method-based simulation model design and development framework. *Journal of Industrial Engineering and Management*. 2009;2(2):337-359. <http://dx.doi.org/10.3926/jiem.v2n2.p337-359>
7. Repin V., Eliferov V. Process approach to management. Business process modeling. Moscow: Mann, Ivanov and Ferber Publ., 2013. 544 p. (in Russ.).
8. Maklakov S.V. Business process modeling with All Fusion Process Modeler (BPwin 4.1). Moscow: Dialog-MIFI Publ., 2002. 240 p. (in Russ.).
9. Recommendations for standardization. Information technology support the life cycle of product. Methodology of functional modeling. Moscow: Gosstandart Publ., 2001. 19 p. (in Russ.).
10. Burlyayeva E.V., Burlyayev V.V., Tsekhanovich V.S. Set-theoretic description of functional models of chemical manufacturing. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2017;12(5):71-78 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2017-12-5-71-78>
11. Alekseev V., Talanov V. Graphs and algorithms. Data structures. Calculation models. Moscow: Intuit, Binom Publ., 2012. 320 p. (in Russ.).
12. Markov V.N. Modern logical programming in Visual Prolog 7.5. Saint Petersburg: BHV-Peterburg Publ., 2016. 544 p. (in Russ.).
13. Timofeev V.S., Serafimov L.A., Timoshenko A.V. Principles of technology of basic organic and petrochemical synthesis. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 2010. 408 p. (in Russ.).

Об авторах:

Бурляева Елена Валерьевна, доктор технических наук, профессор кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). <http://orcid.org/0000-0003-1371-1410>, Scopus Author ID 36964878300

Бурляев Валерий Викторович, кандидат технических наук, профессор кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86). Scopus Author ID 6508353813

Кононенко Виолетта Витальевна, аспирантка кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86).

Цеханович Виктор Сергеевич, аспирант кафедры информационных систем в химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Россия, 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86).

About the authors:

Elena V. Burlyayeva, Dr. of Sci. (Engineering), Professor of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). <http://orcid.org/0000-0003-1371-1410>, Scopus Author ID 36964878300

Valery V. Burlyayev, Cand. of Sci. (Engineering), Professor of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). Scopus Author ID 6508353813

Violetta V. Kononenko, Postgraduate Student of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Viktor S. Tsekhanovich, Postgraduate Student of the Chair of Information Systems in Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Для цитирования: Бурляева Е.В., Бурляев В.В., Кононенко В.В., Цеханович В.С. Верификация функциональных моделей химических производств // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 69–76. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-69-76>

For citation: Burlyayeva E.V., Burlyayev V.V., Kononenko V.V., Tsekhanovich V.S. Verification of functional models of chemical manufacturing. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):69-76 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-69-76>

Оригиналы операционных изображений для обобщенных задач нестационарной теплопроводности

Э.М. Карташов

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

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

Рассмотрена серия операционных (по Лапласу) нестандартных изображений, оригиналы которых отсутствуют в известных справочниках по операционному исчислению. Путем сведения одного из базовых изображений к контурному интегралу Римана-Меллина для модифицированных функций Бесселя и анализа соответствующей формулы обращения с использованием подходов теории функций комплексного переменного установлен аналитический вид искомого оригинала, имеющего скачкообразный характер с точкой разрыва. Показано, что аналитические решения соответствующих математических моделей с использованием найденных оригиналов имеют волновой характер, что выражается наличием в решениях ступенчатой функции Хевисайда. Последнее означает, что в любой момент времени существует область физического возмущения до точки разрыва и невозмущенная область после точки разрыва. Изученные изображения входят в операционные решения математических моделей во многих областях прикладной математики, физики, термомеханики, теплофизики, в частности в теории теплового удара вязкоупругих тел, при изучении тепловой реакции твердых тел на основе классической феноменологии Максвелла-Каттанео-Лыкова-Вернотта с учетом конечной скорости распространения теплоты. Указанные модели необходимы для изучения термической реакции сравнительно новых консолидированных структурно-чувствительных полимерных материалов в конструкциях, подверженных высокоинтенсивным внешним воздействиям. Полученные для оригиналов аналитические соотношения и вытекающие из них оригинальные несобственные интегралы, содержащие комбинации функций Бесселя, могут быть использованы в общей методологии построения и применения разнообразных математических моделей в широком диапазоне внешних воздействий на материалы во многих областях науки и техники.

Ключевые слова: *оригиналы операционных изображений, гиперболические модели нестационарной теплопроводности, тепловой удар.*

Originals of operating images for generalized problems of unsteady heat conductivity

Eduard M. Kartashov

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

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

A series of operating (Laplace) non-standard images, the originals of which are absent in well-known reference books on operational calculus, are considered. By reducing one of the basic images to the Riemann-Mellin contour integral for the modified Bessel functions and analyzing the corresponding inversion formula using the approaches of the complex variable function theory, an analytical form of the original original is found, which is abrupt in nature with a break point. It is shown that analytical solutions of the corresponding mathematical models using the found originals have a wave character, which is expressed by the presence of the Heaviside step function in the solutions. The latter means that at any time there is a region of physical disturbance to the point of discontinuity and an unperturbed area after the point of discontinuity. The images studied are included in the operational solutions of mathematical models in many areas of applied mathematics, physics, thermomechanics, thermal physics, in particular in the theory of thermal shock of viscoelastic bodies, in the study of the thermal reaction of solids based on the classical Maxwell-Cattaneo-Lykov-Vernott phenomenology, taking into account the final rate of heat propagation. These models are needed to study the thermal reaction of relatively new consolidated structurally sensitive polymeric materials in structures exposed to high-intensity external influences. The analytical relations obtained for the originals and the original improper integrals resulting from them, containing combinations of Bessel functions, can be used in the general methodology of constructing and applying various mathematical models in a wide range of external influences on materials in many fields of science and technology.

Keywords: originals of operational images, hyperbolic models of unsteady heat conduction, thermal shock.

Введение

Современные конструкционные материалы, представляющие собой совокупность микро- или наноструктурных элементов, часто называют структурно-чувствительными материалами. Создание таких материалов на основе нанотехнологий – важное направление развития современного материаловедения. Такие материалы обладают уникальными физико-механическими свойствами, позволяющими эффективно их использовать в конструкциях, подверженных высокоинтенсивным внешним воздействиям [1, 2]. Важным этапом в создании и использовании такого рода материалов является построение соответствующих математических моделей, позволяющих описать их поведение в широком диапазоне изменения внешних нагрузжений. Общая методология построения и исследования таких моделей еще далека от завершения и требует дальнейшего развития. Это относится в первую очередь к математическим моделям ряда физических процессов с учетом пространственно-временной нелокальности.

Классические феноменологические модели процессов переноса и других явлений, таких как теплоты Фурье, массы Нернста, электричества Ома, напряжений Ньютона и Гука, базируются на принципе локального термодинамического равновесия и гипотезе сплошной среды. Полученные на их основе дифференциальные уравнения для соответствующих физических величин являются локальными, то есть в них не учитывается локальная неравновесность процессов; в процессе вывода в них заложена бесконечная скорость распространения возмущений. При этом функции, описывающие эти процессы, являются

гладкими функциями координат и времени. Однако скорости распространения потенциалов любых физических полей не могут принимать бесконечных значений. В реальном теле процесс их изменения происходит с некоторым запаздыванием во времени согласно релаксационным свойствам материала, учитываемыми коэффициентами релаксации. Такие процессы реально существуют. Они имеют так называемые фронтовые поверхности, при переходе через которые температурная функция и ее производные имеют разрыв [3, 4]. Такие функции описываются гиперболическими дифференциальными операторами. К их числу относятся высокоинтенсивные нестационарные процессы, время протекания которых сопоставимо с временем релаксации. Например, при нагреве материалов короткими лазерными импульсами (длительностью от нано- до фемтосекунд); в процессах нагревания при трении с высокой скоростью; при тепловом ударе; локальном нагреве при динамическом распространении трещины в околзвучковом режиме и др.

Учет локальной неравновесности, заложенный в соотношение Максвелла-Каттанео-Лыкова-Вернотта для теплового потока (в одномерном случае)

$$q(x, t) = -\lambda \frac{\partial T(x, t)}{\partial x} - \tau_r \frac{\partial q(x, t)}{\partial t} \quad (1)$$

вместе с уравнением энергии $c\rho \partial T / \partial t = -\partial q / \partial x$ приводят к уравнению теплопроводности гиперболического типа [5]

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial t} = a \frac{\partial^2 T(x, t)}{\partial x^2} - \tau_r \frac{\partial^2 T(x, t)}{\partial t^2} \quad (2)$$

и соответствующим краевым задачам обобщенного типа [6]. Здесь τ_r – время тепловой релаксации (мера инерции теплового потока), связанная со скоростью распространения теплоты v_T соотношением $\tau_r = a / v_T^2$ (a – температуропроводность). При $v_T \rightarrow \infty$ величина $\tau_r \rightarrow 0$ и соотношения (1)-(2) дают, соответственно, классический феноменологический закон переноса теплоты Фурье и уравнение теплопроводности параболического типа, лежащее в основе практически необозримого числа исследований по нестационарному теплопереносу. Обобщенные задачи переноса для уравнения (2) значительно отличаются от классических, являясь более сложными при нахождении их аналитических решений. Специфика такого рода задач заключается в относительной простоте исходных математических моделей и трудностях их решения в аналитически замкнутом виде. Отсюда – весьма незначительные успехи в нахождении их точных аналитических решений. Основной метод решения краевых задач обобщенного типа для частично ограниченных областей – операционный, приводящий в аналитических решениях в пространстве изображений по Лапласу $\bar{T}(x, p) = \int_0^\infty \exp(-pt)T(x, t)dt$ к сложным функци-

ональным конструкциям типа Карслоу-Егера [7], оригиналы которых не содержатся в известных справочниках по операционному исчислению. На этом пути возникают серьезные трудности вычислительного характера. Цель данной публикации – рассмотреть серию нестандартных изображений и их оригиналов. Помимо обобщенных задач нестационарного переноса (теплоты и массы) такого рода изображения возникают также при описании электрических линий передач; при изучении переходных режимов электрических цепей (распространение электрических возмущений вдоль линии передач); в теории теплового удара вязкоупругих тел и др. Остановимся на обобщенной задаче для уравнения (2) в области $x > 0, t > 0$ при начальном условии

$$T(x, t)|_{t=0} = T_0, x \geq 0 \quad (3)$$

и граничных условиях либо первого рода (температурный нагрев или охлаждение)

$$T(x, t)|_{x=0} = T_c, t > 0, \quad (4)$$

либо второго рода (тепловой нагрев или охлаждение)

$$\frac{1}{\tau_r} \int_0^t \frac{\partial T(x, \tau)}{\partial x} \Big|_{x=0} \exp\left(-\frac{t-\tau}{\tau_r}\right) d\tau = -\frac{1}{\lambda} q_0, t > 0, \quad (5)$$

либо третьего рода (нагрев или охлаждение средой)

$$\begin{aligned} & \frac{1}{\tau_r} \int_0^t \frac{\partial T(x, \tau)}{\partial x} \Big|_{x=0} \exp\left(-\frac{t-\tau}{\tau_r}\right) d\tau = \\ & = h \left[T(x, t) \Big|_{x=0} - T_c \right], t > 0, \end{aligned} \quad (6)$$

а также условию ограниченности (во всех трех случаях)

$$|T(x, t)| < \infty, x \geq 0, t \geq 0. \quad (7)$$

Следует заметить, что вопросы корректной формулировки граничных условий для уравнения гиперболического типа (2) рассмотрены автором в [7].

Остановимся далее на теории: оригиналы для нестандартных изображений.

Теоремы обращения для изображений

Рассмотрим серию изображений вида

$$\bar{f}(p) \exp\left[-x\sqrt{(p+2\alpha)(p+2\beta)}\right],$$

или

$$\begin{cases} \bar{f}(p) \exp\left[-x\bar{\mu}(p)\right] \\ \bar{\mu}(p) = \sqrt{(p+2\alpha)(p+2\beta)}, \end{cases} \quad (8)$$

где $\bar{f}(p)$ – различные комбинации рациональных и иррациональных функций аргумента p .

Вначале изучим интеграл Римана-Меллина вида

$$Y_1(x, t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{1}{\mu(p)} \exp\left[pt - x\bar{\mu}(p)\right] dp \quad (9)$$

Воспользуемся представлением функции Бесселя мнимого аргумента $I_n(z)$ в виде интеграла [8]

$$\left(\frac{2}{z}\right)^n I_n(z) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{1}{u^{n+1}} \exp\left(u + \frac{z^2}{4u}\right) du \quad (10)$$

и приведем (9) к виду, сходному с выражением (10). Для этого положим [7]:

$$\begin{aligned} (p+2\alpha)^{1/2} + (p+2\beta)^{1/2} &= \xi^{1/2} \\ (p+2\alpha)^{1/2} - (p+2\beta)^{1/2} &= 2\sigma\xi^{-1/2}, \end{aligned} \quad (11)$$

откуда

$$p = \frac{1}{4} \left(\xi + \frac{4\sigma^2}{\xi} - 4\rho \right), \sqrt{(p+2\alpha)(p+2\beta)} =$$

$$= \frac{1}{4} \left(\xi - \frac{4\sigma^2}{\xi} \right), \quad (12)$$

$$\frac{d\xi}{\xi} = \frac{dp}{\sqrt{(p+2\alpha)(p+2\beta)}}. \quad (13)$$

Здесь $\rho = \alpha + \beta$, $\sigma = \alpha - \beta$. Теперь преобразуем интеграл (9) с помощью замены переменной (13). При этом прямая $(\gamma - i\infty, \gamma + i\infty)$ в плоскости p преобразуется в некоторую линию в плоскости ξ . Эта линия не будет прямой, но по теореме Коши она может быть деформирована в линию, которую обозначим $(\gamma' - i\infty, \gamma' + i\infty)$. Теперь интеграл (9) принимает вид

$$Y_1(x, t) =$$

$$= \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma' - i\infty}^{\gamma' + i\infty} \frac{d\xi}{\xi} \exp \left[-\rho t + \frac{1}{4} \xi(t-x) + \frac{\sigma^2}{\xi}(t+x) \right] \quad (14)$$

Если $t > x$, то полагая в (14) $(\xi/4)(t-x) = u$, из (10) при $n = 0$ находим:

$$Y_1(x, t) = \exp(-\rho t) I_0(\sigma \sqrt{t^2 - x^2}), t > x. \quad (15)$$

Теперь окончательно можно записать:

$$\frac{1}{\mu(p)} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \leftarrow \exp(-\rho t) I_0(\sigma \sqrt{t^2 - x^2}) \eta(t-x), \quad (17)$$

где $\eta(t)$ – функция Хевисайда. Далее, применяя теорему о свертке, находим:

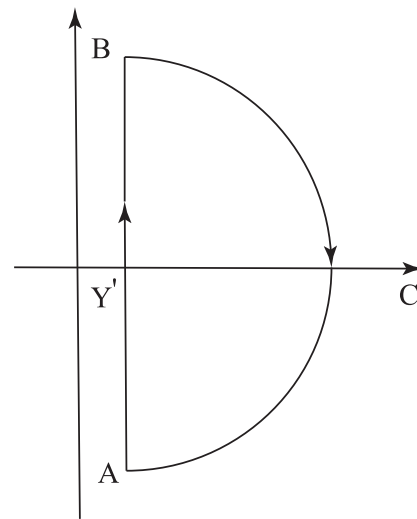
$$\frac{1}{\mu(p)} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \bar{f}(p) \leftarrow \int_0^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma \sqrt{\tau^2 - x^2}) \eta(\tau-x) d\tau =$$

$$= \begin{cases} \int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma \sqrt{\tau^2 - x^2}) d\tau, & t > x, \\ 0, & t < x, \end{cases} =$$

$$= \left[\int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma \sqrt{\tau^2 - x^2}) d\tau \right] \eta(t-x). \quad (18)$$

Если $t < x$, рассмотрим интеграл (14), взятый по замкнутому контуру, изображенному на рисунке, который состоит из части контура $(\gamma' - i\infty, \gamma' + i\infty)$ и дуги окружности радиуса R с центром в начале координат. Подынтегральная функция в (14) регулярна внутри контура и на границе и не содержит внутри контура ни одного полюса. Тогда по теореме Коши интеграл вдоль этого контура равен нулю. Можно показать, что при $R \rightarrow \infty$ интеграл вдоль дуги окружности обращается в ноль. Таким образом, приходим к результату

$$Y_1(x, t) = 0 \text{ при } t < x. \quad (16)$$



Контур для вычисления интеграла (14).

Дифференцируя (18) по x , получим:

$$\exp[-x\bar{\mu}(p)]\bar{f}(p) \leftarrow_{*}^{*} \begin{cases} f(t-x)\exp(-\rho x) + \sigma x \int_x^t f(t-\tau)\exp(-\rho\tau) \frac{I_1(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2})}{\sqrt{\tau^2-x^2}} d\tau, & t > x. \\ 0, & t < x. \end{cases} \quad (19)$$

Положим в (19) $\bar{f}(p) = 1$, тогда $f(t) = \delta(t)$ – функция Дирака. Теперь из (19) находим:

$$\exp[-x\bar{\mu}(p)] \leftarrow_{*}^{*} \begin{cases} \exp(-\rho x)\delta(t-x) + \sigma x \exp(-\rho x) \frac{I_1(\sigma\sqrt{t^2-x^2})}{\sqrt{t^2-x^2}}, & t > x, \\ 0, & t < x. \end{cases} \quad (20)$$

Пусть теперь в (19) $\bar{f}(p) = \frac{1}{p}$, $f(t) = 1$. Находим:

$$\frac{1}{p} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \leftarrow_{*}^{*} \begin{cases} \exp(-\rho x) + \sigma x \int_x^t \exp(-\rho\tau) \frac{I_1(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2})}{\sqrt{\tau^2-x^2}} d\tau, & t > x, \\ 0, & t < x. \end{cases} \quad (21)$$

Полагая в (18) $\bar{f}(p) = \frac{1}{p}$, $f(t) = 1$, запишем:

$$\frac{1}{p\bar{\mu}(p)} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \leftarrow_{*}^{*} \begin{cases} \int_x^t \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) d\tau, & t > x, \\ 0, & t < x. \end{cases} \quad (22)$$

Найдем оригинал следующего изображения:

$$\begin{aligned}
 \sqrt{\frac{p+2\beta}{p+2\alpha}} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \bar{f}(p) &= \frac{p+2\beta}{\bar{\mu}(p)} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \bar{f}(p) = \left\{ p \left[\frac{1}{\bar{\mu}(p)} \exp(-x\bar{\mu}(p)) \right] \right\} \bar{f}(p) + \\
 &+ 2\beta \left\{ \frac{1}{\bar{\mu}(p)} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \right\} \bar{f}(p) \leftarrow_* \int_0^t f(t-\tau) \frac{d}{d\tau} \left[\exp(-\rho\tau) I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) \right] \eta(\tau-x) d\tau + \\
 &+ \int_0^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) \delta(\tau-x) d\tau + 2\beta \int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) d\tau = \\
 &= f(t-x) \exp(-\rho x) - (2\beta - \rho) \int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) d\tau + \\
 &+ \int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) \left[\frac{\sigma\tau I_1(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2})}{\sqrt{\tau^2-x^2}} \right] d\tau = f(t-x) \exp(-\rho x) + \\
 &+ \int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) \left[\frac{\sigma\tau I_1(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2})}{\sqrt{\tau^2-x^2}} - \sigma I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) \right] d\tau.
 \end{aligned}$$

Таким образом:

$$\begin{aligned}
 \sqrt{\frac{p+2\beta}{p+2\alpha}} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \bar{f}(p) &\leftarrow_* f(t-x) \exp(-\rho x) + \\
 &+ \int_x^t f(t-\tau) \exp(-\rho\tau) \left[\frac{\sigma\tau I_1(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2})}{\sqrt{\tau^2-x^2}} - \sigma I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) \right] d\tau, t > x.
 \end{aligned} \quad (23)$$

Положим в (23) $\bar{f}(p) = \frac{1}{p}$, $f(t) = 1$. Получим:

$$\frac{1}{p} \sqrt{\frac{p+2\beta}{p+2\alpha}} \exp[-x\bar{\mu}(p)] \leftarrow_* \exp(-\rho x) + \int_x^t \exp(-\rho\tau) \left[\frac{\sigma\tau I_1(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2})}{\sqrt{\tau^2-x^2}} - \sigma I_0(\sigma\sqrt{\tau^2-x^2}) \right] d\tau, t > x. \quad (24)$$

Полученные оригиналы приводят к ряду интересных соотношений для несобственных интегралов, содержащих функции Бесселя. Используя теорему обращения для преобразования Лапласа, запишем соотношение (17) в виде:

$$\frac{1}{\bar{\mu}(p)} \exp[-x\bar{\mu}(p)] = \int_0^\infty \exp(-\rho t - pt) I_0(\sigma\sqrt{t^2-x^2}) \eta(t-x) dt = \int_x^\infty \exp[-t(p+\rho)] I_0(\sigma\sqrt{t^2-x^2}) dt. \quad (25)$$

Продифференцируем обе части равенства (25) по x :

$$\exp[-x\bar{\mu}(p)] = \exp[-(\rho+p)x] + \sigma x \int_x^\infty \exp[-t(\rho+p)] \frac{I_1(\sigma\sqrt{t^2-x^2})}{\sqrt{t^2-x^2}} dt. \quad (26)$$

Справедливость этой операции вытекает из равномерной сходимости интеграла (26). Кроме того, обе части равенства (26) – непрерывные функции по p , следовательно, полагая $p \rightarrow 0$, находим:

$$\int_x^\infty \exp(-\rho t) \frac{I_1(\sigma \sqrt{t^2 - x^2})}{\sqrt{t^2 - x^2}} dt = (1/(\sigma x)) \left[\exp(-2x\sqrt{\alpha\beta}) - \exp(-\rho x) \right]. \quad (27)$$

Полагая в (25) $p \rightarrow 0$, получим:

$$\int_x^\infty \exp(-\rho t) I_0(\sigma \sqrt{t^2 - x^2}) dt = \frac{1}{2\sqrt{\alpha\beta}} \exp(-2x\sqrt{\alpha\beta}). \quad (28)$$

Следующий класс изображений, представляющий интерес для теории теплового удара вязкоупругих тел [2], имеет вид:

$$\bar{Q}(x, p) = \frac{1}{p} \exp \left[-xp \sqrt{\frac{p + (\beta_1 + \beta_2)}{p + \beta_2}} \right], \quad (29)$$

где $\beta_1 > 0, \beta_2 > 0$. Для выяснения возможного вида оригинала (29) предварительно исследуем интеграл

$$\frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{1}{\sqrt{(p+2\alpha)(p+2\beta)}} \exp \left\{ \left[-\frac{p}{p+2\beta} x \sqrt{(p+2\alpha)(p+2\beta)} \right] + pt \right\} dp,$$

применяя для этих целей приведенную выше методику (11)–(16). Устанавливаем, что оригинал $Q(x, t)$ имеет вид

$$Q(x, t) = F(x, t) \eta(t - x), \quad (30)$$

$$\text{где } F(x, t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\gamma-i\infty}^{\gamma+i\infty} \frac{1}{p} \exp \left[-xp \sqrt{\frac{p + (\beta_1 + \beta_2)}{p + \beta_2}} + pt \right] dp. \quad (31)$$

Контурный интеграл в (31) имеет две точки ветвления и вычисляется по известным правилам операционного исчисления [1]. Находим окончательный результат в виде:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{p} \exp \left[-xp \sqrt{\frac{p + (\beta_1 + \beta_2)}{p + \beta_2}} \right] \leftarrow_{**} \\ & \leftarrow_{**} \left\{ 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^{\beta_1} \frac{1}{y + \beta_2} \exp[-(y + \beta_2)t] \sin \left[x(y + \beta_2) \sqrt{\frac{\beta_1 - y}{y}} \right] dy \right\} \eta(t - x). \end{aligned} \quad (32)$$

Как следует из (32), оригинал $Q(x, t)$ допускает скачок при переходе через значение $t = x$. Величина этого скачка равна

$$\begin{aligned} |\Delta| &= \lim_{t \rightarrow x+0} F(x, t) \eta(t - x) = \lim_{z \rightarrow 0} F(x, x + z) \eta(z) = F(x, x) = \\ &= 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^{\beta_1} \frac{1}{y + \beta_2} \exp[-(y + \beta_2)x] \sin \left[x(y + \beta_2) \sqrt{\frac{\beta_1 - y}{y}} \right] dy. \end{aligned} \quad (33)$$

Рассчитаем ту же величину $|\Delta|$, используя операционный подход. Прежде всего, отметим, что для функции (30) имеет место соотношение

$$\lim_{p \rightarrow \infty} [p \bar{Q}(x, p) \exp(px)] = F(x, x). \quad (34)$$

Докажем (34). Имеем:

$$\bar{Q}(x, p) = \int_0^{\infty} \exp(-pt) Q(x, t) dt = \int_x^{\infty} \exp(-pt) F(x, t) dt = \exp(-px) \int_0^{\infty} \exp(-pz) F(x, x + z) dz,$$

$$\text{откуда } \bar{Q}(x, p) \exp(px) = \int_0^{\infty} \exp(-pz) F(x, x + z) dz.$$

Переходя в интеграле к переменной $u = pz$, получим

$$p \bar{Q}(x, p) \exp(px) = \int_0^{\infty} \exp(-u) F(x, x + \frac{u}{p}) du.$$

Переход к пределу при $p \rightarrow \infty$ с учетом (29) и (34) приводит к соотношению

$$|\Delta| = \lim_{p \rightarrow \infty} [p \bar{Q}(x, p) \exp(px)] = \exp[-(\beta_1 x / 2)]. \quad (35)$$

Отсюда и из (33) приходим к интересному результату:

$$1 - \frac{1}{\pi} \int_0^{\beta_1} \frac{1}{y + \beta_2} \exp[-(y + \beta_2)x] \sin \left[x(y + \beta_2) \sqrt{\frac{\beta_1 - y}{y}} \right] dy = \exp[-(\beta_1 x / 2)], \quad (36)$$

требующему специального объяснения (что предполагается сделать в последующей публикации). Из (31) по правилу дифференцирования оригинала $\int_0^t f(\tau) d\tau \xrightarrow{*} (1/p) \bar{f}(p)$ находим еще один оригинал для изображения,

также представляющего интерес для операционного исчисления:

$$\begin{aligned} \exp \left[-xp \sqrt{\frac{p + (\beta_1 + \beta_2)}{p + \beta_2}} \right] &\xleftarrow{*} \left\{ 1 - \frac{1}{\pi} \int_0^{\beta_1} \frac{1}{y + \beta_2} \exp[-(y + \beta_2)t] \sin \left[x(y + \beta_2) \sqrt{\frac{\beta_1 - y}{y}} \right] dy \right\} \delta(t - x) + \\ &\left\{ \frac{1}{\pi} \int_0^{\beta_1} \exp[-(y + \beta_2)t] \sin \left[x(y + \beta_2) \sqrt{\frac{\beta_1 - y}{y}} \right] dy \right\} \eta(t - x). \end{aligned} \quad (37)$$

В заключение выпишем операционные решения краевых задач (2)–(7) в обобщенных переменных:

$$\xi = \frac{x}{\sqrt{a\tau_r}}, \tau = t / \tau_r, Bi^* = h\sqrt{a\tau_r}, W(\xi, \tau) = \frac{T(x, t) - T_0}{T_c - T_0} \text{ для случаев (4)–(6) и}$$

$$W(\xi, \tau) = \frac{T(x, t) - T_0}{q_0 \sqrt{a\tau_r} / \lambda} \text{ для случая (5).}$$

Находим:

$$\bar{W}(\xi, p) = \bar{f}(p) \exp \left[-\xi \sqrt{p(p+1)} \right], \quad (38)$$

$$\text{где } \bar{f}(p) = \frac{1}{p} \text{ в случае (4), } \bar{f}(p) = \frac{p+1}{p^{3/2}} \text{ в случае (5), } \bar{f}(p) = \frac{Bi^* \sqrt{p+1}}{p(\sqrt{p} + Bi^* \sqrt{p+1})} \text{ в случае (6).}$$

Все оригиналы находятся по приведенным выше соотношениям. В [3] показано, что оригиналы изображений (38) допускают переход к новым функциональным конструкциям, эквивалентным приведенным выше и весьма удобным для проведения численных экспериментов. В этом есть одна из особенностей решений гиперболических моделей переноса для частично ограниченных областей.

Выводы

Представлены оригиналы нестандартных изображений, входящие в операционные реше-

ния широкого класса математических моделей в теории переноса (теплоты, массы, импульса), в теории электрических цепей, в теории теплового удара вязкоупругих тел и др. Дальнейшее развитие проблемы – переход к цилиндрическим координатам для радиальных градиентов изучаемых физических величин.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Карташов Э.М., Кудинов В.А. Аналитическая теория теплопроводности и прикладной термоупругости. М.: URSS, 2013. 651 с.
2. Карташов Э.М., Кудинов В.А. Аналитические методы теории теплопроводности и ее приложений. М.: URSS, 2018. 1080 с.
3. Карташов Э.М. Аналитические решения гиперболических моделей нестационарной теплопроводности // Тонкие химические технологии. 2018. Т. 13. № 2. С. 81–90. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-2-81-90>
4. Кудинов В.А., Кудинов И.В., Карташов Э.М. (Общая редакция). Методы решения параболических и гиперболических уравнений переноса тепла, массы, импульса. М.: URSS, 2016. 336 с.
5. Лыков А.В. Теория теплопроводности. М.: Высшая школа, 1967. 600 с.
6. Карташов Э.М. Аналитические решения гиперболических моделей переноса // Инжен.-физич. журнал. 2014. Т. 87. № 5. С. 1072–1082.
7. Карслоу Х., Егер Д. Операционные методы в прикладной математике. М.: Иностранная Литература, 1948. 294 с.
8. Анго А. Математика для электро- и радиоинженеров. М.: Наука, 1964. 772 с.

References:

1. Kartashov E.M., Kudinov V.A. Analytical theory of heat conduction and applied thermoelasticity. Moscow: URSS Publ., 2013. 651 p. (in Russ.).
2. Kartashov E.M., Kudinov V.A. Analytical methods of the theory of heat conduction and its applications. Moscow: URSS Publ., 2018. 1080 p. (in Russ.).
3. Kartashov E.M. Analytical solutions of hyperbolic models of unsteady thermal conductivity. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2018;13(2):81-90 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2018-13-2-81-90>
4. Kudinov V.A., Kudinov I.V., Kartashov E.M. (General edition). Methods for solving parabolic and hyperbolic equations for the transfer of heat, mass, momentum. Moscow: URSS Publ., 2016. 336 p. (in Russ.).
5. Lykov A.V. Theory of heat conduction. Moscow: Vysshaya shkola Publ., 1967. 600 p. (in Russ.).
6. Kartashov E.M. Analytical solutions of hyperbolic models of transfer. *Inzhenerno-Fizicheskiy zhurnal = Journal of Engineering Physics and Thermophysics*. 2014;87(5):1072-1082. (in Russ.).
7. Carslow H., Eger D. Operational methods in applied mathematics. Moscow: Inostrannaya literatura Publ., 1948. 294 p. (in Russ.).
8. Anglo A. Mathematics for electrical and radio engineers. Moscow: Nauka Publ., 1964. 772 p. (in Russ.).

Об авторе

Карташов Эдуард Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры высшей и прикладной математики Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86).

About the author:

Eduard M. Kartashov, Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Professor of the Chair of Higher and Applied Mathematics, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia).

Для цитирования: Карташов Э.М. Оригиналы операционных изображений для обобщенных задач нестационарной теплопроводности // Тонкие химические технологии. 2019. Т. 14. № 4. С. 77–86. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-77-86>

For citation: Kartashov E.M. Originals of operating images for generalized problems of unsteady heat conductivity. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2019;14(4):77-86 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2019-14-4-77-86>

Правила для авторов

Журнал «Тонкие химические технологии» принимает к публикации оригинальные экспериментальные и теоретические работы в виде полных статей, кратких сообщений, а также авторские обзоры и прогнозно-аналитические статьи по актуальным вопросам химической технологии и смежных наук в соответствии с основными рубриками:

- 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

Ответственность авторов

Авторы, предоставляющие свои работы для опубликования в журнале «Тонкие химические технологии», гарантируют, что статьи являются оригинальными (не публиковались ранее в других изданиях в их нынешней или близкой по содержанию форме), не находятся на рассмотрении в редакциях других изданий, и все возможные конфликты интересов, связанные с авторскими правами и опубликованием рассматриваемых статей, урегулированы.

Ответственность редакции

Все рукописи принимаются к печати на основании результатов их **рецензирования**. В журнале принято двустороннее «слепое» рецензирование двумя независимыми экспертами. К рецензированию рукописей привлекаются члены редакционной коллегии, а также внешние эксперты, имеющие близкую к тематике рукописи специализацию.

Редакция несет ответственность за качество опубликованных научных статей, проводит мероприятия, направленные на недопущение некорректных действий со стороны авторов и рецензентов, следит за соблюдением норм **публикационной этики**.

Рукопись научной статьи, поступившая в редакцию журнала, рассматривается главным редактором на предмет соответствия научной статьи профилю журнала и требованиям к оформлению. Статьи, не соответствующие профилю журнала или не соответствующие его требованиям, отклоняются редколлегией без рецензирования.

Выбор рецензентов является прерогативой редакции (фамилии рецензентов авторам не сообщаются). Статьи, принятые к публикации, тщательно редактируются. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с авторами. Если в результате рецензирования или редактирования необходимы более серьезные исправления, статья отсылается авторам на доработку. Авторам следует внести в текст все необходимые исправления, а также прислать в редакцию письменные ответы на замечания рецензентов. Доработанная рукопись должна быть возвращена в редакцию в максимально короткий срок (не более 10 рабочих дней).

Правила предоставления статей в редакцию

Материалы принимаются на русском или английском языках и издаются на языке оригинала.

Рекомендуемый объем экспериментальной статьи – 10-15 страниц формата А4 (до 27000 знаков с пробелами), обзора – 30-35 страниц формата А4 (до 60000 знаков с пробелами), напечатанных шрифтом 12 Times New Roman через 1.5 интервала (вместе с таблицами и списком литературы). Статьи большего объема принимаются только после предварительного согласования с редакцией.

В редакцию необходимо представить в отсканированном виде на e-mail vestnik@mitht.ru

- рукопись статьи, подписанную всеми авторами статьи;
- экспертное заключение;
- сопроводительное письмо от организации, в которой выполнена работа;
- авторы публикаций из РТУ МИРЭА должны представить выписку из протокола заседания кафедры с рекомендацией к опубликованию;
- заявление авторов об отсутствии конфликта интересов;
- подписанный всеми авторами договор о передаче права на использование произведения.

Кроме этого, на указанный e-mail необходимо предоставить рукопись статьи в формате Microsoft Word и кандидатуры рецензентов (не менее 3-х), с указанием их ФИО, аффилиации и e-mail, имеющих специализацию, близкую к тематике рукописи. Предполагаемые рецензенты не должны работать с авторами в одной организации и иметь конфликты интересов. При этом редакция сохраняет за собой право выбора рецензентов и назначает рецензентов по своему усмотрению.

Подготовка основного файла статьи

Документ должен быть подготовлен в программе Microsoft Word и сохранен в формате doc, docx или rtf. Нумерация страниц сквозная. Основной текст: шрифт 12 Times New Roman, полуторный интервал, поля по 2 см со всех сторон, выравнивание по левому краю.

Единый сводный файл статьи должен содержать:

- УДК;
- название статьи (полужирный);
- инициалы, фамилии авторов (полужирный);
- полное наименование организации, где работают авторы, с указанием города, почтового индекса и страны. Если организаций две и более, необходимо цифровыми надстрочными индексами связать название учреждения и фамилии авторов, в нем работающих;
- e-mail автора, ведущего переписку (@Автор для переписки, e-mail);
- аннотацию, которая должна соответствовать структуре статьи (Цель, Методы, Результаты, Выводы) и адекватно представлять содержание и результаты статьи (объемом от 250 до 300 слов);
- ключевые слова (от 5 до 10 слов или сочетаний, через запятые), которые характеризуют содержание статьи.

Затем необходимо поместить **на английском языке** одним блоком (форматирование то же, что и в русском варианте):

- название статьи;
- инициалы и фамилии авторов (ответственность за правильность написания несут авторы);
- название организаций, где работают авторы, с указанием города, почтового индекса и страны;
- e-mail автора для переписки (@Corresponding author, e-mail);
- структурированную аннотацию на английском языке (Abstract), соответствующую основным разделам статьи (Objective, Methods, Results, Conclusions), объемом от 200 до 250 слов. Перевод аннотации на английский язык должен быть полным, но не обязательно дословным переводом русскоязычной версии;
- ключевые слова (Keywords);
- глоссарий всех используемых в статье терминов на английском языке.

Далее следуют разделы:

Введение (заголовок не обязателен);

Экспериментальная часть;

Результаты и их обсуждение (при необходимости Экспериментальная часть может быть размещена после раздела Результаты и их обсуждение);

Заключение или Выводы

Источники финансирования (указываются источники финансирования данной работы, в скобках – номера грантов).

Конфликт интересов

Авторы обязаны уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов. Если конфликта интересов нет, авторы должны разместить в тексте статьи после раздела «Источники финансирования» соответствующее заявление «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Список литературы

В журнале применяется Ванкуверский формат цитирования. Источники записываются арабскими цифрами в квадратных скобках и нумеруются в порядке упоминания в тексте. Список литературы помещается в конце статьи с новой страницы. Список литературы должен быть сформирован вручную, без использования функции «Список».

В ссылках на цитируемую литературу следует указывать для журнала: фамилии и инициалы всех авторов, заголовки статьи, название журнала, год, том, номер, страницы от и до, DOI при наличии; для

книги: фамилии авторов, инициалы, название, место издания (город), название издательства, год, общее число страниц либо цитируемые страницы от и до, а также DOI при наличии. Не рекомендуется ссылаться на авторефераты, диссертации, анонимные источники в сети Интернет, статистические отчеты, ГОСТы, статьи в общественно-политических газетах и журналах, учебники и учебные пособия. Следует свести к минимуму цитирование источников, недоступных англоязычному читателю. Самоцитирование не должно превышать 20%. Все ссылки должны быть тщательно выверены.

Помимо Списка литературы, формируется блок «References» (см. пример). Для раздела «References» необходимо продублировать Список литературы с той же нумерацией. Ссылки на русскоязычные статьи предоставляются в следующем виде: фамилии и инициалы авторов латинским шрифтом, название статьи на английском языке, транслитерация названия российского журнала (курсивом) и его перевод на английский язык, год; том (в скобках номер выпуска): страницы от и до, DOI при наличии. Далее в скобках указать (in Russ.). Если у русскоязычной статьи есть версия на английском языке в переводной версии журнала, то более предпочтительно в списке References указать именно ее. Для книги: фамилии и инициалы авторов латинским шрифтом (транслитерация), название на английском языке, далее город по-английски, транслитерация наименования издательства с добавлением Publ. (Publisher), год, количество страниц.

Примеры оформления ссылок

Список литературы:

1. Иванов А.Е., Zubov В.П. «Умные» полимеры как поверхностные модификаторы биоаналитических устройств и биоматериалов: теория и практика // Успехи химии. 2016. Т. 85. № 6. С. 565–584. <https://doi.org/10.1070/RCR4567>
2. Zeidler J., Baraniak D., Ostrowski T. Bioactive nucleoside analogues possessing selected five-membered azaheterocyclic bases // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 97. P. 409–418; <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.057>
3. Рукк Н.С., Закалюкин Р.М., Скрябина А.Ю. Оксоиодиды лантанидов // Тонкие химические технологии. 2016. Т. 11. № 1. С. 5–22. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2016-11-1-5-22>
4. Третьяков Ю.Д., Мартыненко Л.И., Григорьев А.Н., Цивадзе А.Ю. Неорганическая химия. М.: Химия, 2001. Т. 1. 472 с.

References:

1. Ivanov A.E., Zubov V.P. Smart polymers as surface modifiers for bioanalytical devices and biomaterials: Theory and practice. Russ. Chem. Rev. 2016;85(6):565-584. <https://doi.org/10.1070/RCR4567>
2. Zeidler J., Baraniak D., Ostrowski T. Bioactive nucleoside analogues possessing selected five-membered azaheterocyclic bases. Eur. J. Med. Chem. 2015;97:409-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.057>
3. Rukk N.S., Zakalyukin R.M., Skryabina A.Yu. Lantanide oxyiodides. *Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*. 2016;11(1):5-22 (in Russ.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2016-11-1-5-22>
4. Tret'yakov Yu.D., Martynenko L.I., Grigor'ev A.N., Tsivadze A.Yu. Inorganic Chemistry. Moscow: Khimiya Publ., 2001. V. 1. 472 p. (in Russ.).

Сведения об авторах

В самом конце статьи необходимо привести сведения обо всех авторах по прилагаемому образцу. Авторы должны предоставить свой номер ORCID, который они могут получить на сайте <https://orcid.org/>, а также Scopus Author ID и ResearcherID (при наличии).

Об авторах:

Силина Ирина Сергеевна, аспирант кафедры общей химической технологии Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail, ORCID (обязательно), ResearcherID, Scopus Author ID (при наличии).

Трегер Юрий Анисимович, доктор химических наук, профессор, советник генерального директора ООО «Научно-исследовательский инженерный центр «Синтез» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail, ORCID (обязательно), ResearcherID, Scopus Author ID (при наличии).

About the authors:

Irina S. Silina, Postgraduate Student of the Chair of General Chemical Technology, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail, ORCID (obligatory), ResearcherID, Scopus Author ID (if available).

Yuriy A. Treger, Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Advisor of General Director, LLC Scientific Research Engineering Center Sintez (86, Vernadskogo pr., Moscow 119571, Russia). E-mail, ORCID (обязательно), ResearcherID, Scopus Author ID (при наличии).

На отдельной странице необходимо указать фамилию, имя, отчество, контактный телефон автора, с которым следует вести переговоры по вопросу публикации.

Дополнение к оформлению текста, рисунков, графиков, таблиц

Необходимо предоставлять все графические материалы (внутреннее содержание рисунков, графиков, таблиц и пр.) и подписи к ним на английском языке в дополнение к подписям на русском языке. Это требуется как для версии журнала на русском языке, так и для переводной англоязычной версии журнала.

Допускается архивировать текстовые документы и рисунки (rar, zip).

При оформлении рукописи рекомендуется соблюдать следующие требования:

- автоматической расстановкой переносов не пользоваться;
- в качестве кавычек использовать следующие «...»;
- знак «—» (тире) отбивается пробелами, знаки «минус», «интервал» или «химическая связь» пробелами не отбиваются;
- в качестве знака умножения использовать только «×»;
- в десятичных дробях по тексту, в рисунках использовать точку для отделения целой части от дробной (0.25 вместо 0,25);
- в формулах использовать буквы латинского и греческого алфавитов;
- сокращения единиц измерения в тексте пишутся только русскими буквами (мкМ, но не μM ; нм, но не nm);
- при выборе единиц измерения рекомендуется придерживаться Международной системы единиц СИ;
- используемые в статье сокращения следует расшифровывать при первом упоминании в тексте (за исключением общепринятых сокращений);
- не допускается дублирование данных в тексте, таблицах и рисунках.

Таблицы

Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык. Перевод заголовка следует располагать после заголовка таблицы на русском языке.

Таблицы нумеруются арабскими цифрами по порядку следования в тексте. Если таблица одна, то она не нумеруется.

В таблицы включаются только необходимые цифровые данные. Не допускается использование в таблицах не обсуждаемых в тексте данных. Ширина таблицы должна быть не более 75 мм (при размещении в одной колонке), либо не более 160 мм (при размещении по ширине страницы). Необходимо строго следить за выравниванием горизонтальных строк и вертикальных столбцов в таблице.

Иллюстрации (рисунки, графики) должны быть хорошего качества, пригодные для печати.

Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык. Перевод подрисуночной подписи следует располагать после подрисуночной подписи на русском языке.

Все рисунки должны быть пронумерованы арабскими цифрами по порядку следования в тексте, в тексте обязательно должна быть ссылка на рисунок. Если рисунок в тексте один, то он не нумеруется.

Рисунки размещаются в тексте рукописи, а также приводятся отдельными файлами в формате tiff или png, с разрешением не менее 300 dpi, при необходимости – в заархивированном виде. Имя файла должно содержать фамилию первого автора латиницей и номер рисунка, который должен совпадать с номером рисунка по тексту (например, Petrov_Fig.2.tif). Каждый файл должен содержать один рисунок.

Допускаются цветные изображения, которые будут доступны для просмотра в электронных версиях статей, размещаемых на сайте журнала и e-library.ru. При необходимости использования векторных рисунков, они должны предоставляться в формате программы, в которой выполнены (в формате EPS, Adobe Illustrator). Допускается также создание и представление графиков при помощи Microsoft Excel с последующим сохранением в форматах, указанных выше. Настоятельно не рекомендуется пользоваться программами Microsoft Graph, Microsoft Draw (поставляется с Microsoft Word), PaintBrush из Windows или Paint из Windows 95.

Рисунки и фотографии должны иметь контрастное изображение. Размер рисунка по ширине должен быть не более 75 мм (при размещении в одной колонке), либо не более 150 мм (при размещении по ширине страницы); он

должен быть представлен в виде, пригодном для непосредственного воспроизведения. Рисунки могут включать краткие цифровые или буквенные обозначения (нумеруются слева направо или по часовой стрелке), набранные соответствующим остальному тексту шрифтом (размер не менее 9 и не более 11). При необходимости расшифровки деталей на самом рисунке дается их нумерация, все пояснения, относящиеся к деталям, помещаются под рисунком, в подрисуночной подписи.

Формулы набираются в редакторе формул Microsoft Equation 3.0. Возможно использование программы MathType, которую можно загрузить и установить отдельно либо с сайта разработчика – компании Design Science, либо с других интернет-ресурсов. После установки MathType интегрируется с большинством текстовых редакторов, в том числе и с Microsoft Word, замещая собой встроенный редактор формул и добавляя в окно программы свою панель инструментов и пункт главного меню. Для набора математических формул в Microsoft Word 2007 и Microsoft Word 2010 необходима установка MathType 6.0 или выше (6.5, 6.9 и т.д.). После установки программы в результате нажатия кнопки Редактор формул или выполнения команды Вставка – Объект – MathType 6.0 или другая версия, будет запущен MathType. Использование других программ должно быть предварительно согласовано с редакцией. Размеры в математическом редакторе: обычный символ 10 пт, крупный индекс 8 пт, мелкий индекс 6 пт, крупный символ 12 пт, мелкий 8 пт. При этом нужно учитывать, чтобы ширина формулы не превышала 7 см. Если в тексте используется несколько формул, то они должны быть последовательно пронумерованы.

Структурные химические формулы и схемы реакций должны быть расположены в тексте статьи и выполнены в программе ChemWindow. Рекомендуется соблюдать следующие параметры: длина связи 14.4 пт (0.508 см), толщина линий 0.6 пт (0.021 см), в формулах использовать шрифт Arial или Helvetica, 9 пт. Химические соединения в схемах нумеруются полужирными арабскими цифрами без скобок (Arial Bold 9 пт); в тексте при полном названии соединения его номер дается в скобках, в остальных случаях – без них, но с обязательным сопровождением поясняющим словом (например, «выделяли кислоту 5а»). Размеры схемы или формулы по ширине должны быть не более 75 мм (при размещении в одной колонке), либо не более 150 мм (при размещении по ширине страницы); формулы и схемы реакций должны быть представлены в виде, пригодном для непосредственного воспроизведения. Номер схемы и, если требуется, поясняющую надпись следует располагать под схемой (не на поле схемы!) по центру и отделять от последующего текста одной пустой строкой.

Сноски

Сноски нумеруются арабскими цифрами. В сносках могут быть размещены: ссылки на анонимные источники в сети Интернет, статистические отчеты, ГОСТы, статьи в общественно-политических газетах и журналах, учебники и учебные пособия, авторефераты, диссертации и комментарии автора.

Представление статьи для публикации подразумевает согласие авторов с настоящими правилами.

Адрес редакции: 119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86, оф. Л-119

Тел.: +7(495)246-05-55 (доб. 2-88)

E-mail: vestnik@mitht.ru

Зав. редакцией: Середина Галина Дмитриевна

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом
университете.

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

Подписано в печать 30.08.2019 г.

Формат 60×90/8. Печать цифровая.

Уч.-изд. листов 11,5.

Тираж 100 экз. Заказ № 904.

Цена 1061,30 руб.

Printed in MIREA – Russian Technological
University.

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

Signed to print on August 30, 2019.

Format 60×90/8. Digital print.

C.p.l. 11,5.

100 copies. Order no. 904.

Price: RUR 1061,30

**XXII МЕЖДУНАРОДНАЯ ЧЕРНЯЕВСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ХИМИИ,
АНАЛИТИКЕ И ТЕХНОЛОГИИ ПЛАТИНОВЫХ МЕТАЛЛОВ**

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН
МИРЭА - Российский технологический университет

с 18 по 22 ноября 2019 года



Черняев 2019



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе XXII Международной Черняевской конференции по химии, аналитике и технологии платиновых металлов, которая будет проходить в городе Москве в Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН и МИРЭА - Российском технологическом университете, в период с 18 по 22 ноября 2019 года.

Секция 1. Химия соединений платиновых металлов и золота

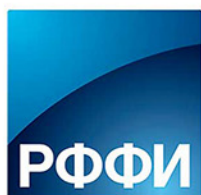
Секция 2. Аналитическая химия платиновых металлов и золота

Секция 3. Технология переработки сырья и производство платиновых металлов и золота

Секция 4. Применение платиновых металлов и золота

Сайт конференции: www.chernyaev2019.ru

СПОНСОРЫ:



ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:

ЖУРНАЛ
НЕОРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ

ЖУРНАЛ
«КООРДИНАЦИОННАЯ
ХИМИЯ»

ТОНКИЕ
ХИМИЧЕСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ
Fine
Chemical
Technologies

ТЕХНОСФЕРА
Аналитика
www.j-analytics.ru
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Химия и жизнь
научно-популярный журнал
издается с 1965 года



